

Università degli Studi di Catania

Clinica Oculistica

Direttore: Prof. A. Reibaldi



Le patologie pigmentarie proliferative: coroide e retina

A.Reibaldi, M.Sanfilippo, J.Ott, M. Pulvirenti

XXXV CONGRESSO SOSI

TERRASINI 15-17 APRILE 2010 CITTA' DEL MARE

IPERTROFIA CONGENITA DELL' EPITELIO PIGMENTATO

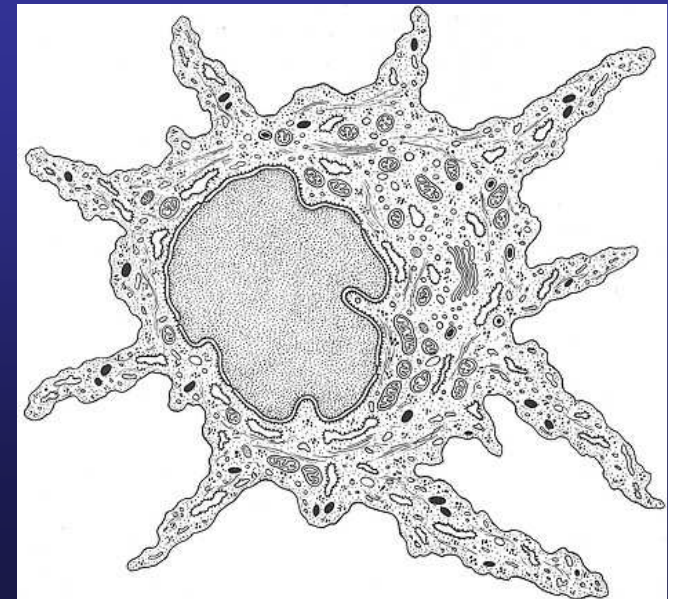
ADENOMA DELL'EPR

AMARTOMA COMBINATO DELL' EPR E DELLA RETINA

MELANOCITOMA DEL N.O.

NEVI COROIDEALI

MELANOMA DELLA COROIDE



IPERTROFIA CONGENITA DELL'E.P

LESIONE PIGMENTATA PIATTA BENIGNA.

KURZ 1962
BUTTNER 1974

LOCALIZZAZIONE: MEDIA-PERIFERIA O PERIFERIA RETINICA
2% REGIONE MACULARE O PERIPAPILLARE

DIMENSIONI: DIAMETRO BASALE MEDIO: DI 4.5MM
CRESCITA LENTA (74% -83%)
BORDI REGOLARI E NETTI

PIGMENTAZIONE VARIABILE
AREE DI DEPIGMENTAZIONE (LACUNE) NEL 43%

NELLA VARIANTE MULTIFOCALE SONO PRESENTI MULTIPLE LESIONI
PIGMENTATE, DI DIAMETRO VARIABILE IN MEDIA PERIFERIA CON UNA
DISTRIBUZIONE SETTORIALE ("BEAR TRACKS")

ASSOCIAZIONE CON POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE DEL COLON
E LA SINDR. DI GARDNER

SHIELDS 2005



DIAGNOSI

- **ANGIOGRAFIA A FLUORESCENZA E AL VERDE DI INDOCIANINA**



- **IPOFLUORESCENZA** DELL'AREA PIGMENTATA IN TUTTE LE FASI E TRASMISSIONE DELLA FLUORESCENZA COROIDEALE ATTRAVERSO L'AREA DEPIGMENTATA

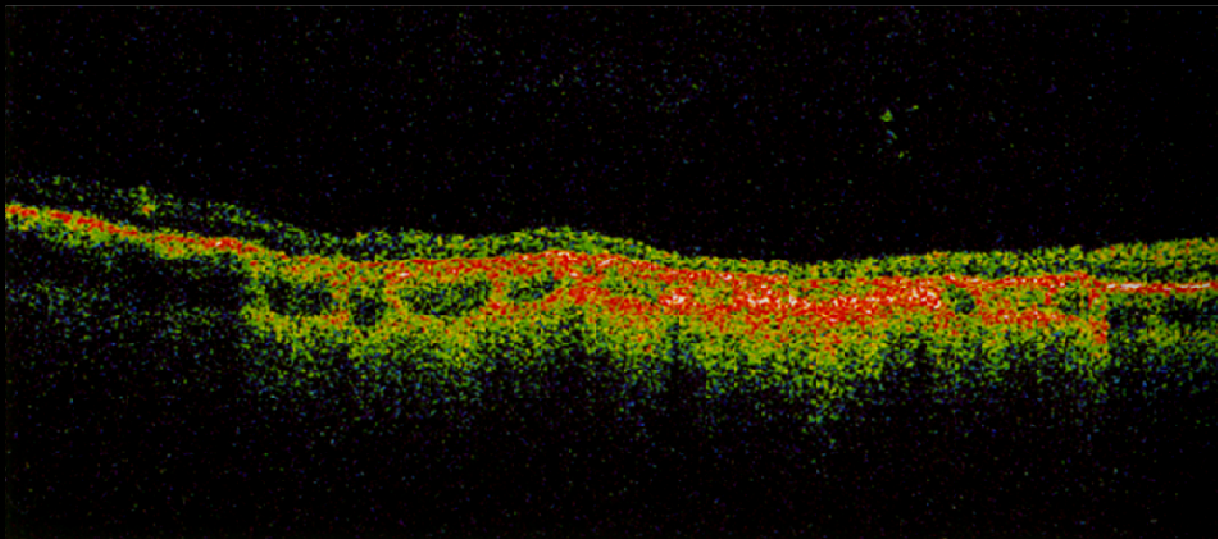
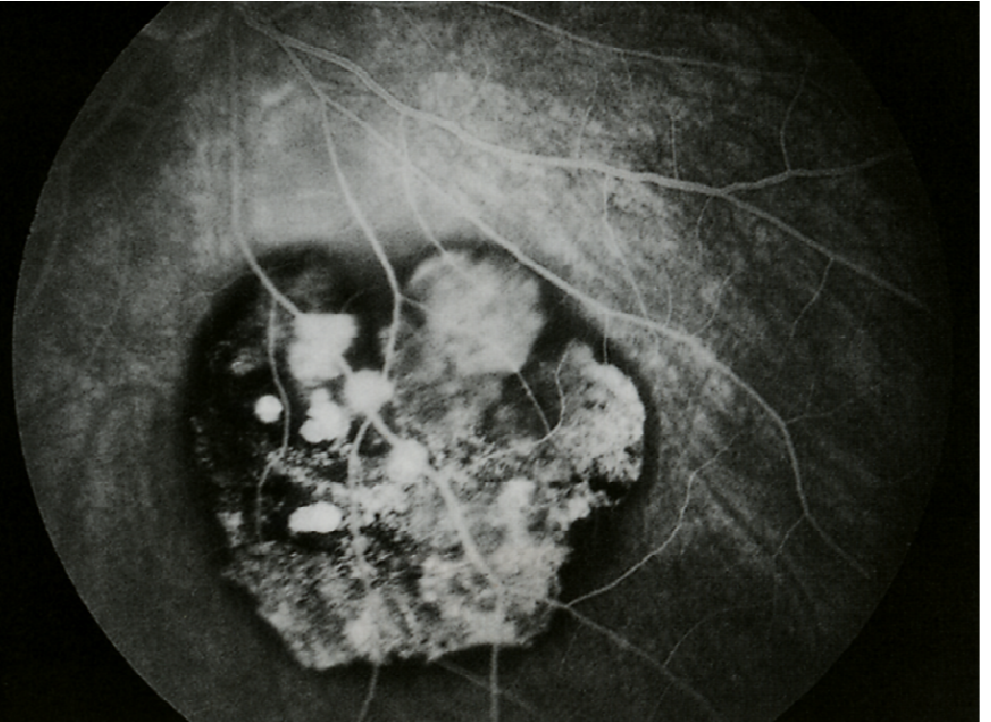
GASS 1989
SHIELDS 1992;2003

OCT : RIDUZIONE DELLO SPESSORE
PERDITA DEI FOTORECETTORI
MODERATO SHADOWING NELLO STRATO COROIDEALE

SHIELDS 2006

ECOBULBARE : NON DIRIMENTE PER LA DIAGNOSI

OSSERVAZIONE PERIODICA



TRATTO DA SHIELDS

AMARTOMA COMBINATO DELL'E.P E DELLA RETINA

**TUMORE RARO ENDOFITICO DELLA RETINA SENSORIALE E DELL'E.P,
CON PIGMENTAZIONE VARIABILE ,CONTENENTE UNA RETE DI VASI
TELEANGECTASICI E ASSOCIATO AD UNA TRAZIONE IN
CORRISPONDENZA DELL'INTERFACCIA VITREORETINICA.**

SCHACHAT 1984

DI NATURA CONGENITA E NON EREDITARIA

**PIU' COMUNE DURANTE L'INFANZIA O L'ADOLESCENZA CON
LIEVE PREDOMINANZA NEL SESSO MASCHILE (FONT 1989)**

E' GENERALMENTE UNICO E UNILATERALE

**CASI BILATERALI SONO GENERALMENTE ASSOCIATI A
SINDROMI SISTEMICHE E A NEUROFIBROMATOSI TIPO 1 E 2**

GASS1984, DESTRO 1991,
VIANNA 2001

SINTOMATOLOGIA PIU' FREQUENTE:

BASSA ACUITA' VISIVA (60%)

STRABISMO (18%)

MIODESOPSIE (5%)

LEUCOCORIA (3%)

DOLORE OCULARE (3%)

REPERTO OCCASIONALE (10%)

LOCALIZZAZIONI :

PAPILLARE O IUXTAPAPILLARE (56-76%)

MACULARE (17-38%)

PERIFERICO (5-7%)

SHIELDS ET AL 1984

DIAGNOSI

ANGIOGRAFIA A FLUORESCENZA:

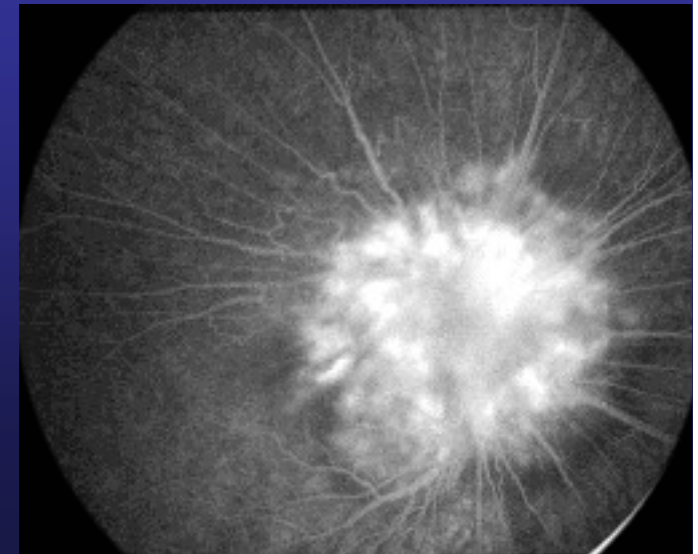
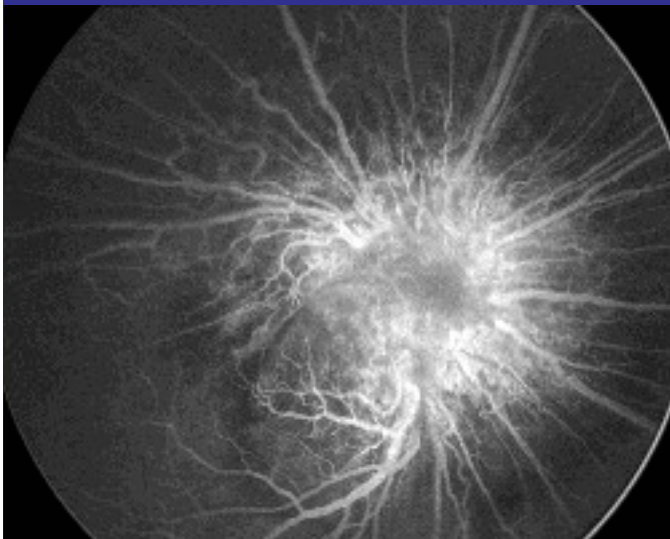
**IPOFLUORESCENZA NELLA FASE ARTERIOSA
PROPORZIONALE ALLA PIGMENTAZIONE.
IMPREGNAZIONE E DIFFUSIONE DI COLORANTE
DELLA RETE DI TELEANGECTASIE E VASI ANOMALI
DURANTE LA FASE ARTERO-VENOSA
IPERFLUORESCENZA TARDIVA CON EVIDENZA DI
ANASTOMOSI ARTERIOLARI**

ROSEMBERG 1984

ANGIOGRAFIA AL VERDE D'INDOCIANINA

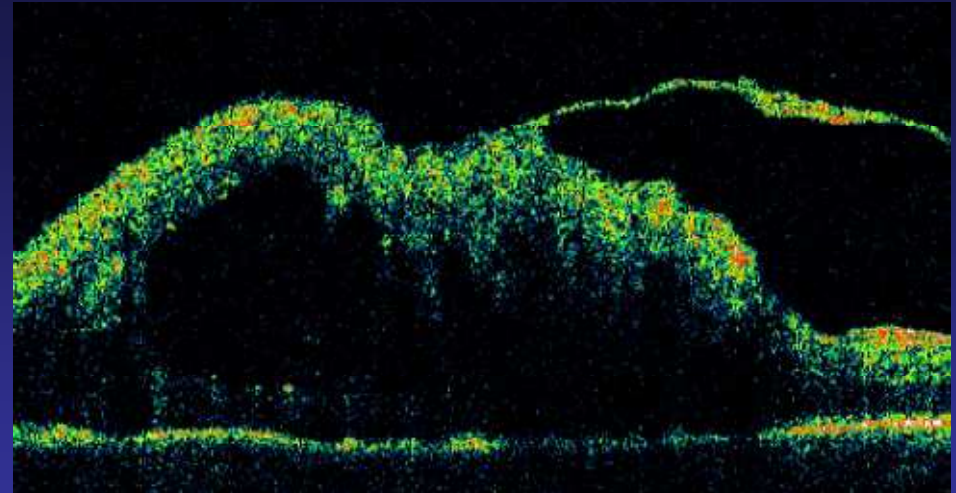
**ASSENZA DI MODIFICAZIONI DELLA TRAMA
VASCOLARE COROIDEALE CONFERMANDO
L'ORIGINE RETINICA DELLA LESIONE**

MOSCHOS ET AL 2001

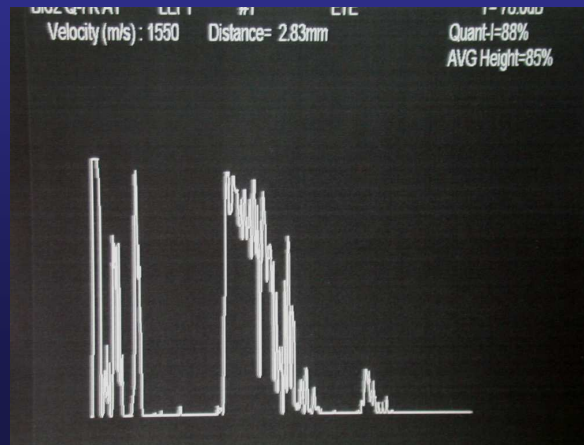
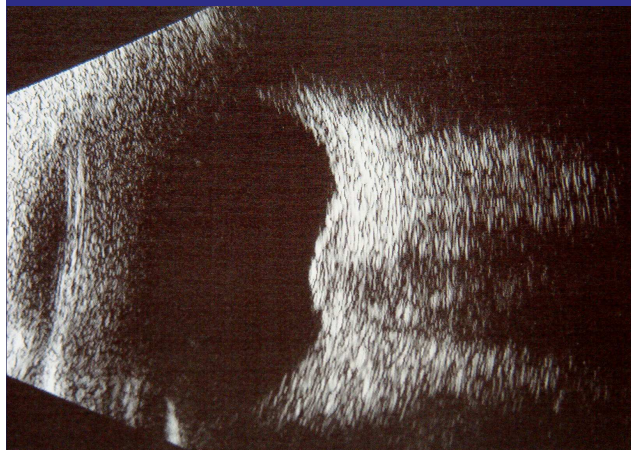


OCT TRAZIONE PRERETINICA
ASSOCIATA ALLA LESIONE E
AUMENTO DELLO SPESSORE
DELLA RETINA SENSORIALE.

UTILE NELL'INDIVIDUARE IL
TIME CHIRURGICO NEI
PAZIENTI CON RIDUZIONE
DELL'ACUITA' VISIVA



**ECOGRAFIA B SCAN ED A SCAN : NON DIRIMENTE PER LA DIAGNOSI
UTILE NEL FOLLOW-UP**



SHIELDS 2005

COMPLICANZE E TRATTAMENTI

ISCHEMIA RETINICA
PERIFERICA E
NEOVASCULARIZZAZIONE
SECONDARIA



LASER

ESSUDAZIONE RETINICA
EMOVITREO
TRAZIONE VITREORETINICA



VITRECTOMIA E
PEELING DELLA
MEMBRANA

SAPPENFIELD 1990

ADENOMA DELL'EPR

**GENERALMENTE DIAGNOSTICATO NEGLI ADULTI CON UNA
MAGGIORE INCIDENZA NELLE DONNE**

**PUO' SVILUPParsi SU PREESISTENTI AREE DI IPERPLASIA
DELL'EPR IN SEGUITO A TRAUMI O INFIAMMAZIONI**

UNILATERALE DI COLORE VARIABILE DA BRUNO A NERO

**HA UNA CRESCITA MOLTO LENTA CON INVASIONE DELLA
RETINA SENSORIALE E COINVOLGIMENTO DI FEEDER VESSEL**

PRODUCE LENTAMENTE UNA ESSUDAZIONE INTRARETINICA

**NON TRATTATO PUO' INTERESSARE LA SCLERA FINO AI
TESSUTI ORBITARI**



DIAGNOSI

ANGIOGRAFIA A FLUORESCENZA

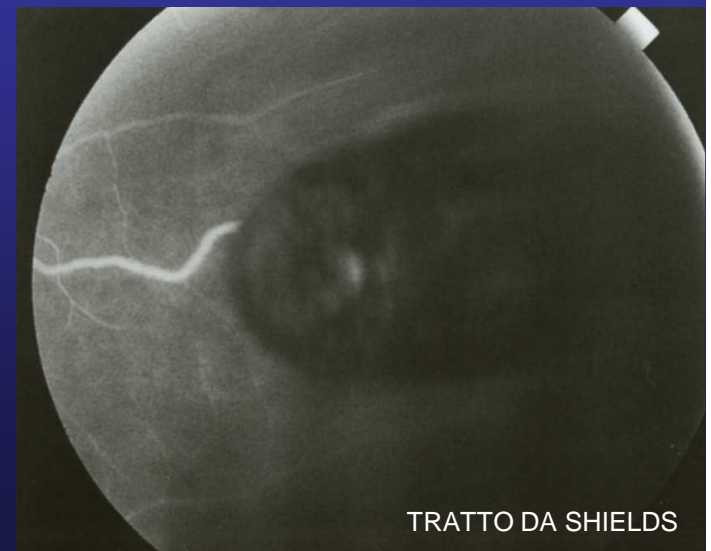
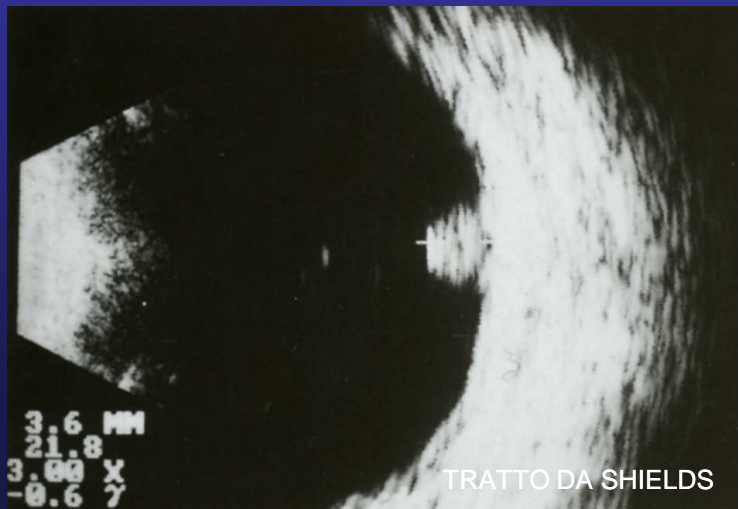


DOCUMENTA I FEDEER VESSEL

IPOFLUORESCENZA DELLA NEOPLASIA

**IPERFLUORESCENZA TARDIVA PERILESIONALE PER
LEAKAGE DEL FLUIDO SOTTORETINICO**

**ULTRASONOGRAFIA → ALTA REFLETTIVITA' INTERNA E
SOLIDITA' ACUSTICA**



TRATTAMENTO

OSSERVAZIONE SE DI DIMENSIONI PICCOLE E ASINTOMATICO

**PER I TUMORI CHE MOSTRANO CRESCITA IL TRATTAMENTO VARIA
DA CASO A CASO:**

**RESEZIONE CHIRURGICA O PLACCA RADIOATTIVA SE E'
LOCALIZZATO
ANTERIORMENTE ALL'EQUATORE**

**LASER, TTT O CRIOTERAPIA SE E' LOCALIZZA POSTERIORMENTE
ALL'EQUATORE ED E' PRESENTE DISTACCO DI RETINA ESSUDATIVO**

VITRECTOMIA IN CASO DI TRAZIONE VITREORETINICA

SHIELDS 1999, 2001

MELANOCITOMA DEL N.O E UVEA POSTERIORE

ISTOLOGIA: COSTITUITO DA MELANOCITI DI GRANDE DIMENSIONI FORTEMENTE PIGMENTATI

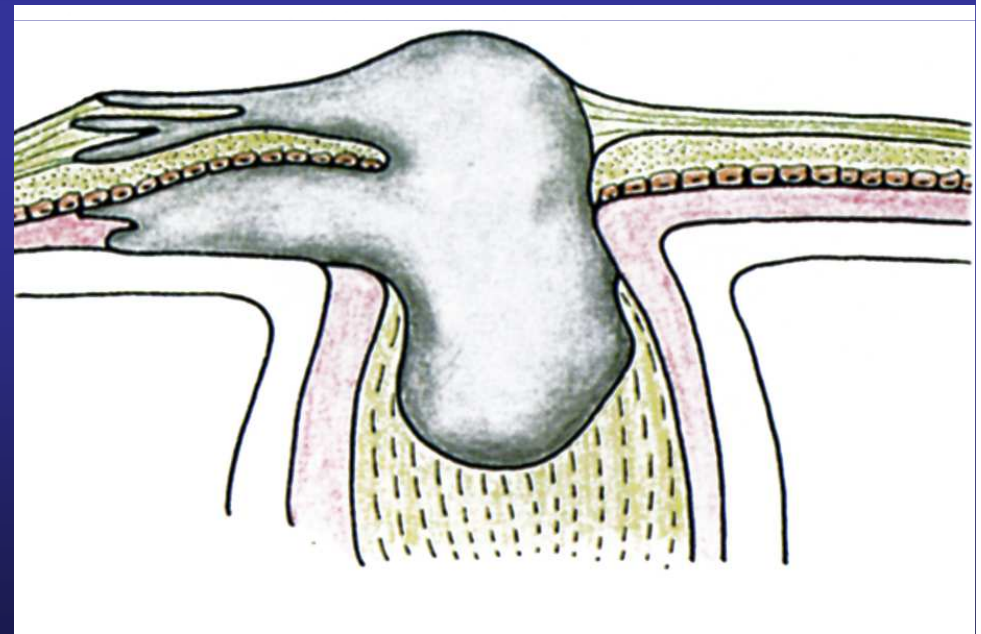
OCCUPA LA PAPILLA OTTICA FINO ALLA ZONA RETROLAMINARE PROSSIMALE DEL NO

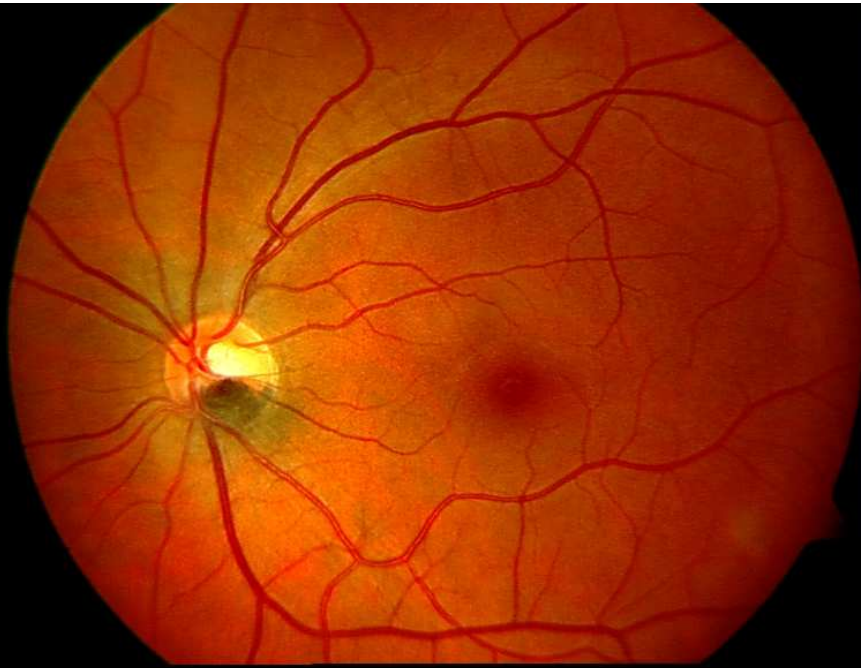
CONGENITO E NON EREDITARIO

FREQUENTE NEI BULBI OCULARI CHE PRESENTANO UNA MARCATA MELANOCITOSI

NESSUNA DIFFERENZA RAZZIALE

SI PUO' RISCONTRARE ANCHE SULL'IRIDE, CORPO CILIARE E COROIDE



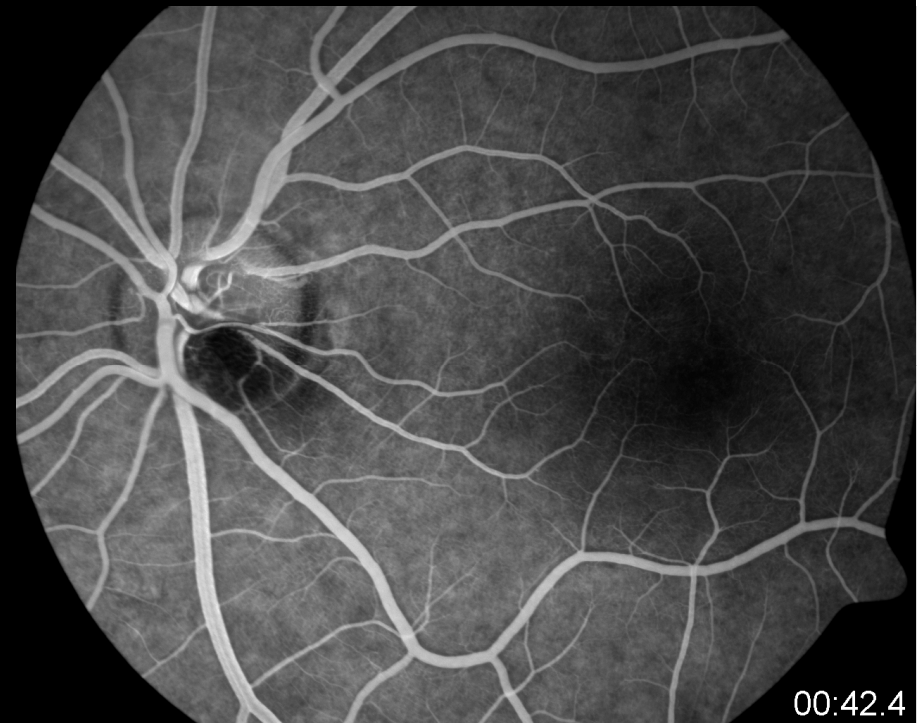


DIAMETRO MEDIO 2MM

DIMENSIONI VARIABILI

COLORAZIONE: DA BRUNO A NERO

**BORDI IRREGOLARI PER
L'INFILTRAZIONE NELLO STRATO
DELLE FIBRE NERVOSE RETINICHE**



DIAGNOSI

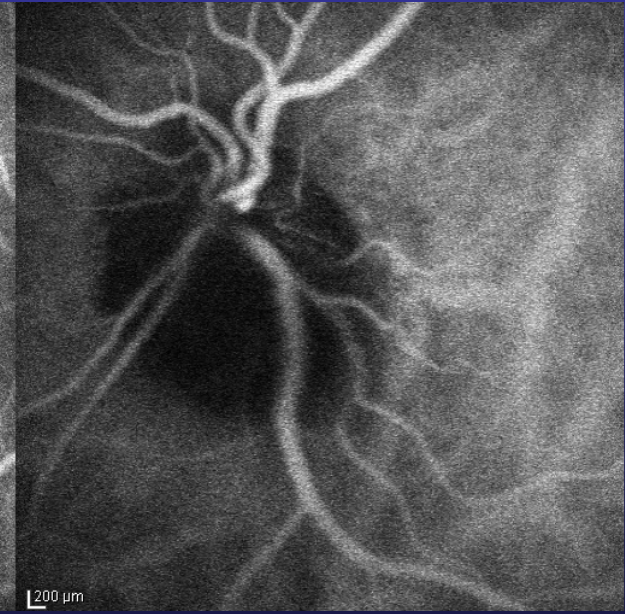
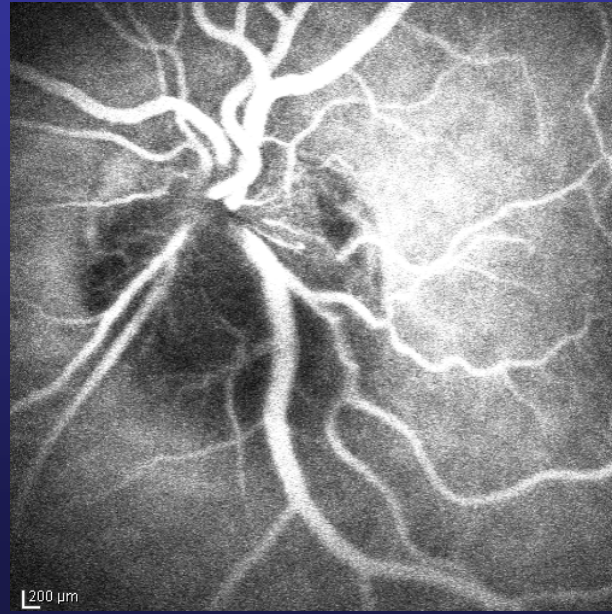
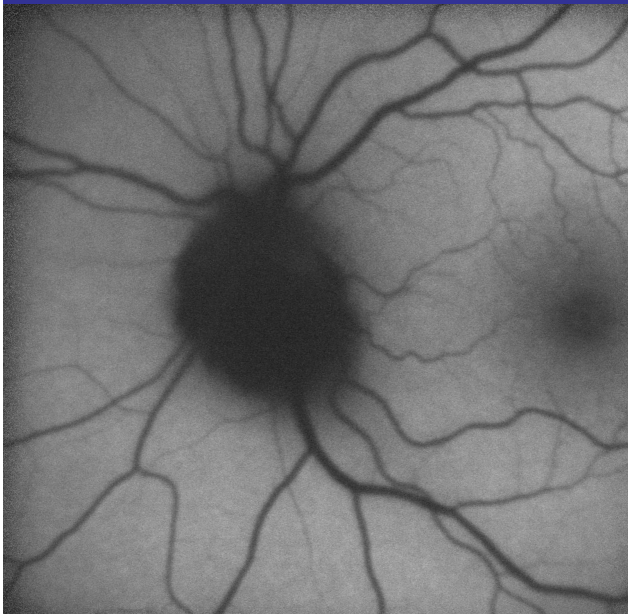
ANGIOGRAFIA A FLUORESCENZA E ICG

**IPOFLUORESCENZA PER TUTTE LE FASI DELL'ESAME
DELLA LESIONE**

**IPERFLUORESCENZA TARDIVA SECONDARIA AD EDEMA DELLA PAPILLA
SEGNO CLINICO CARATTERISTICO: LA STRUTTURA FIBRILLARE DEL
TUMORE**

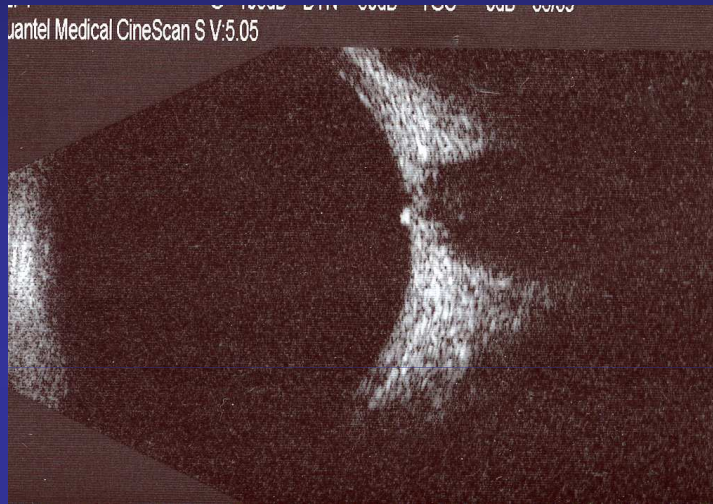
**IN ICG: DIFFUSI PUNTI IPERFLUORESCENTI ATTORNO AL N.O. CHE
SIMULANO UNA COROIDOPATIA POLIPOLIDALE e**

KADAYIFCLAR 1999

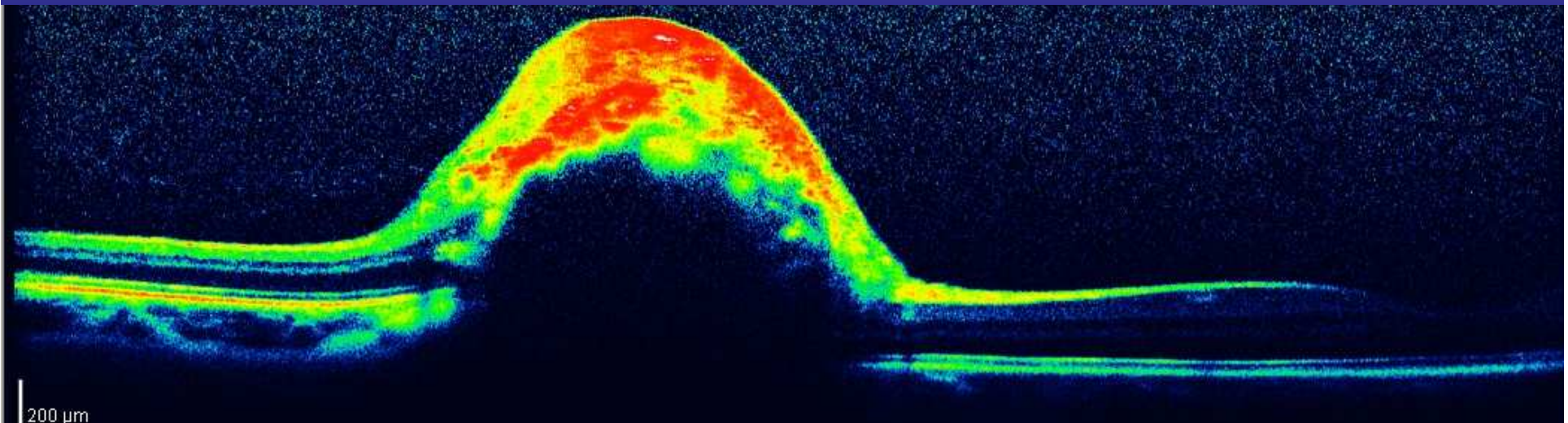


ECOGRAFIA B SCAN ED A SCAN

PERMETTE DI MISURARE LO SPESSORE DEL TUMORE E LA REFLETTIVITA' SENZA OFFRIRE ELEMENTI DIAGNOSTICI SUPPLEMENTARI



OCT





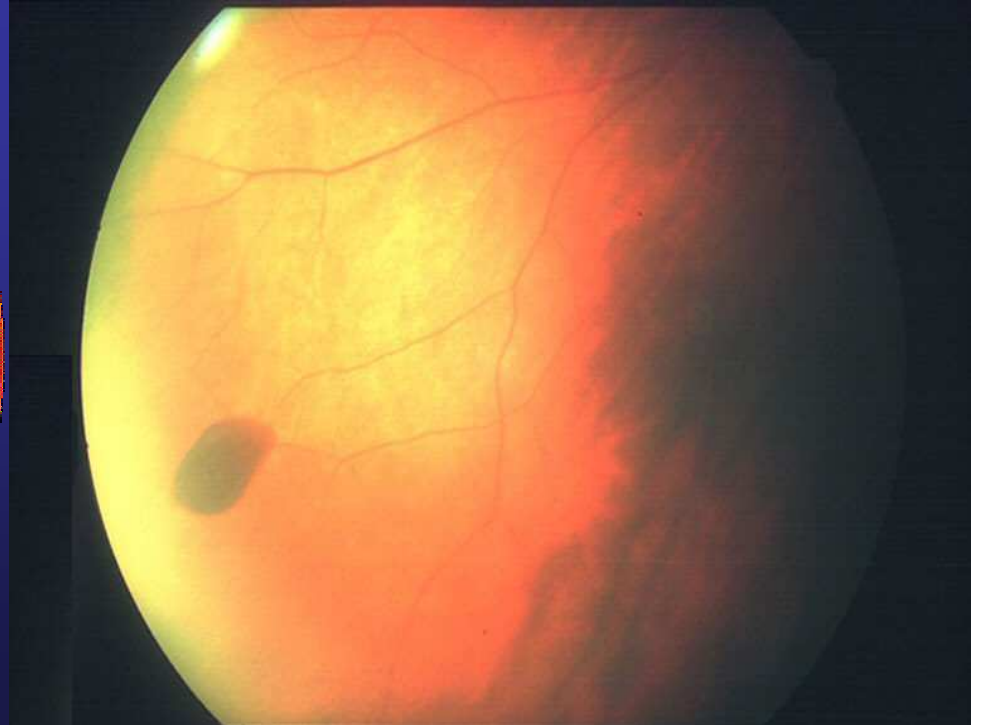
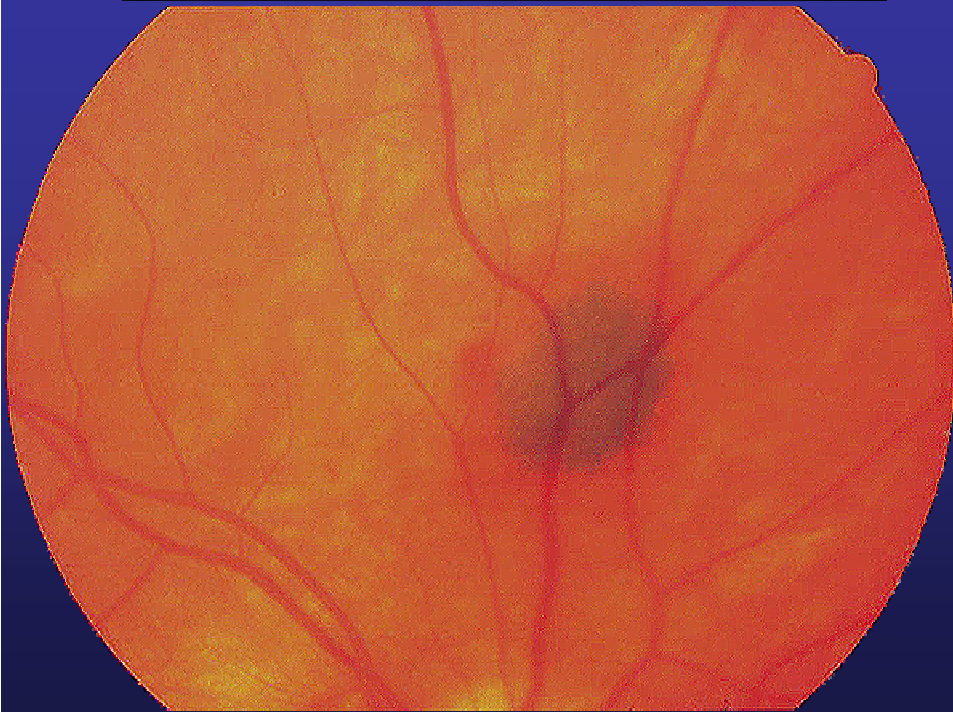
TENDENZA ALLA NECROSI

NELL'1-2% DEI CASI CRESCITA E TRASFORMAZIONE IN MELANOMA

SHIELDS 2004

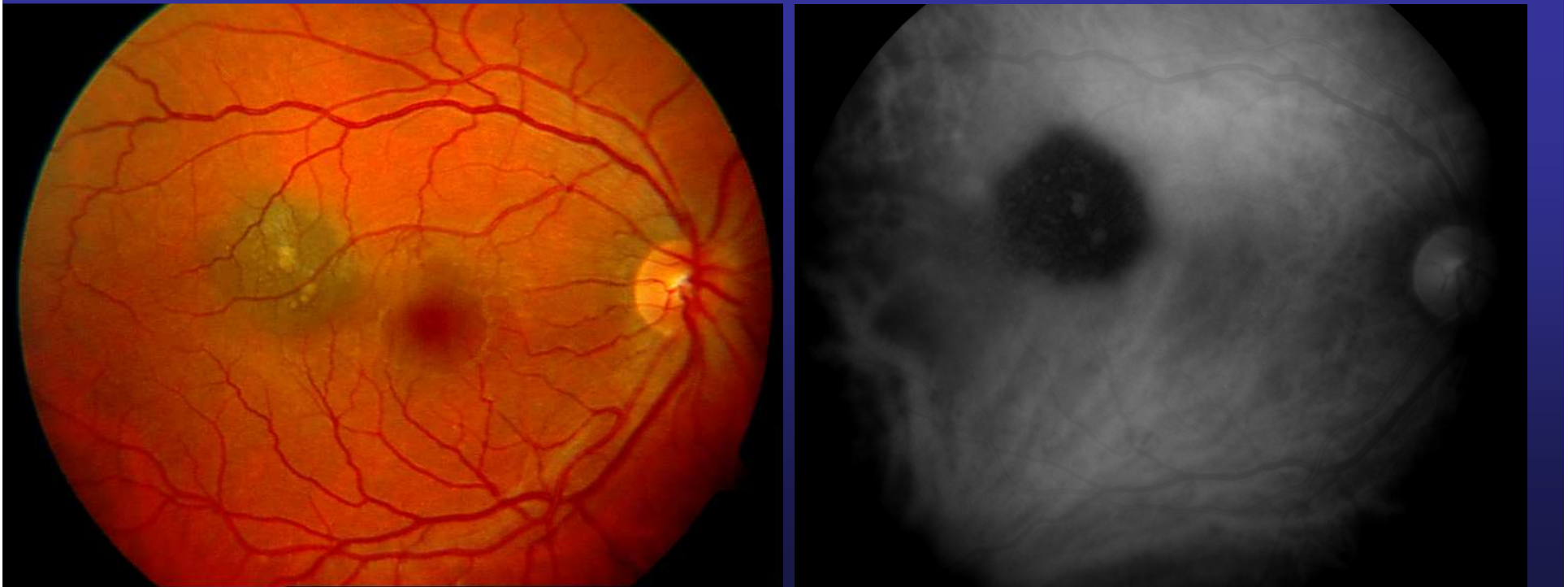
OSSERVAZIONE PERIODICA: 1-2 VOLTE L'ANNO

**NEVI
COROIDEALI**



La prevalenza del neo coroideale nella razza bianca varia da 4.6% a 7.9%.
E' descritta una bassa incidenza di trasformazione da neo a melanoma
coroideale (1/8845)

Singh et al Ophthalmology 2005



DIAGNOSI

FOTO FUNDUS

AUTOFLUORESCENZA

Segue l'evoluzione e la trasformazione della lesione attraverso lo studio delle alterazioni dell'RPE (atrofia, ipertrofia), del pigmento arancio, del fluido subretinico e delle drusen

Shields 2008

Chin 2009

ANGIOGRAFIA A FLUORESCENZA

ipofluorescenza durante tutte le fasi. effetto finestra dell'epr nelle fasi precoci ed impregnazione delle drusen nelle fasi tardive

ICG

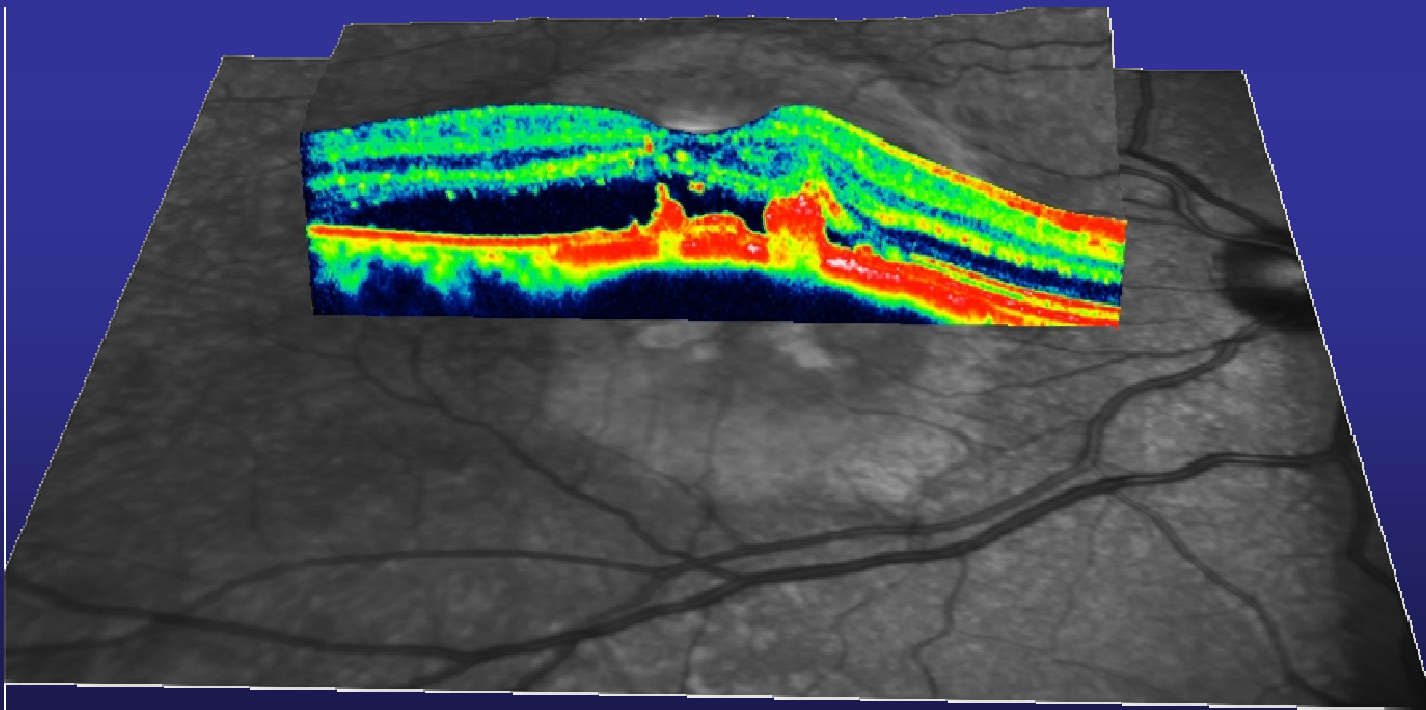
immagine angiografica influenzata dalle alterazioni secondarie dell'epr.

OCT

**VALUTA LA PRESENZA DI FLUIDO
SUBRETINICO, EMC E LE
ALTERAZIONI DELL'EPR**

**ECOGRAFIA B SCAN E
A SCAN**

**MISURA LO SPESSORE E LA
REFLETTIVITA' NELLE LESIONI PIU'
GRANDI. UTILE NEL FOLLOW UP**



M.G.
40 aa

AF

200 μ m

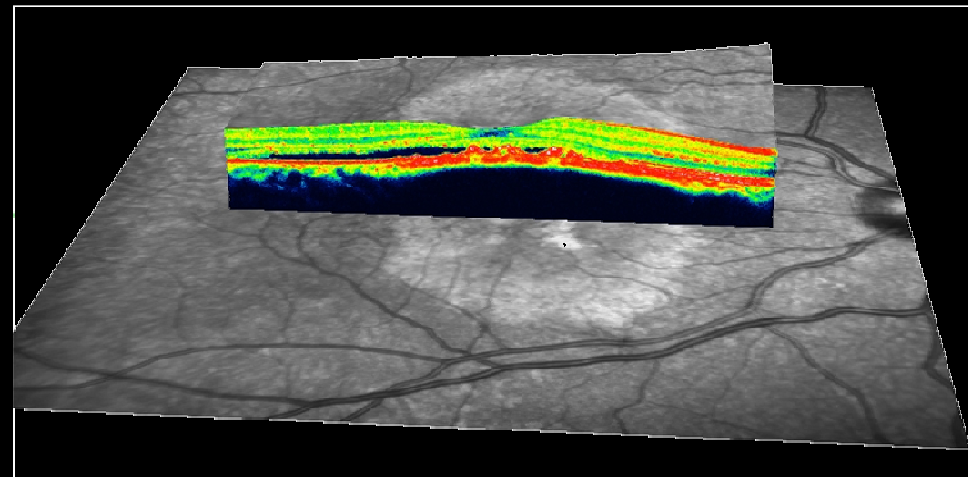
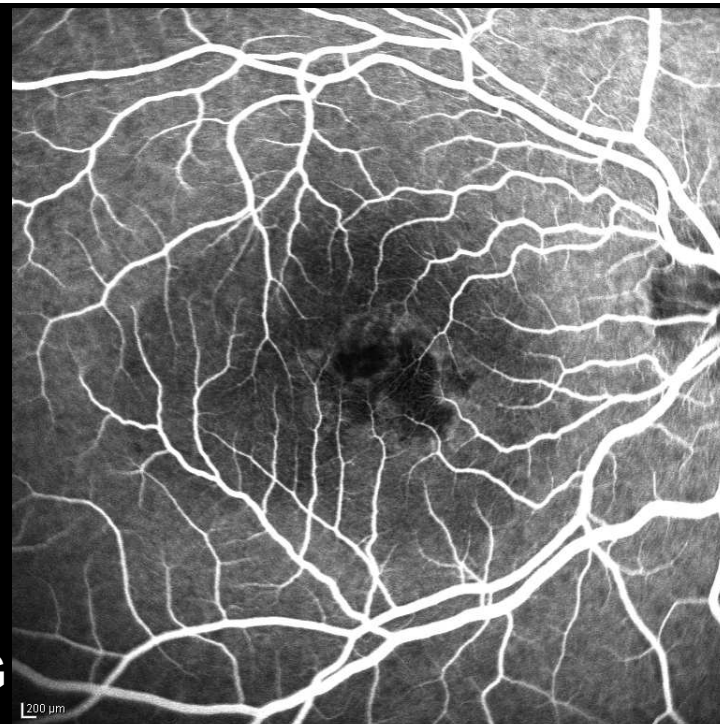
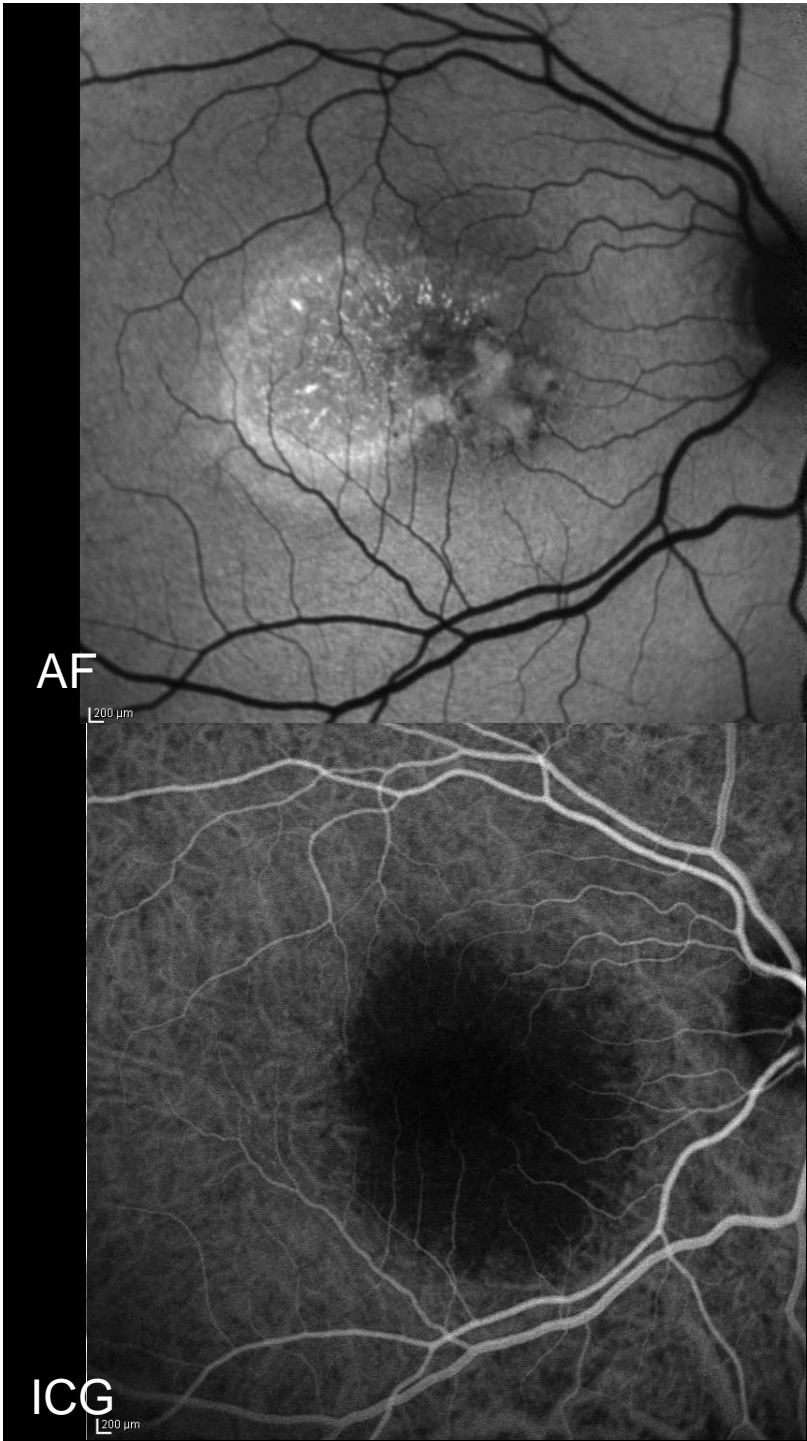
FAG

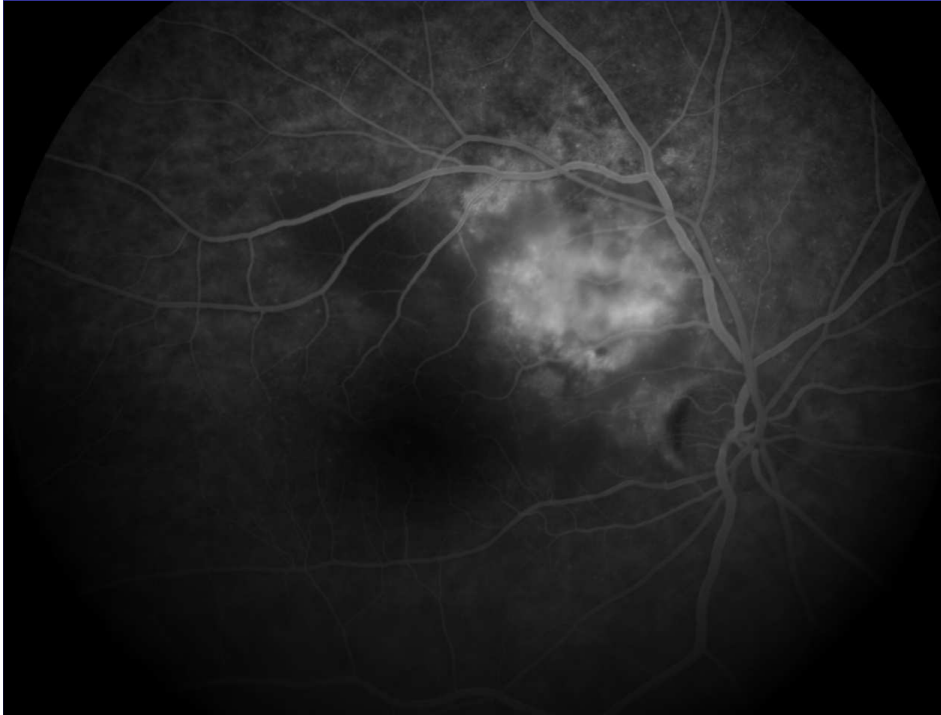
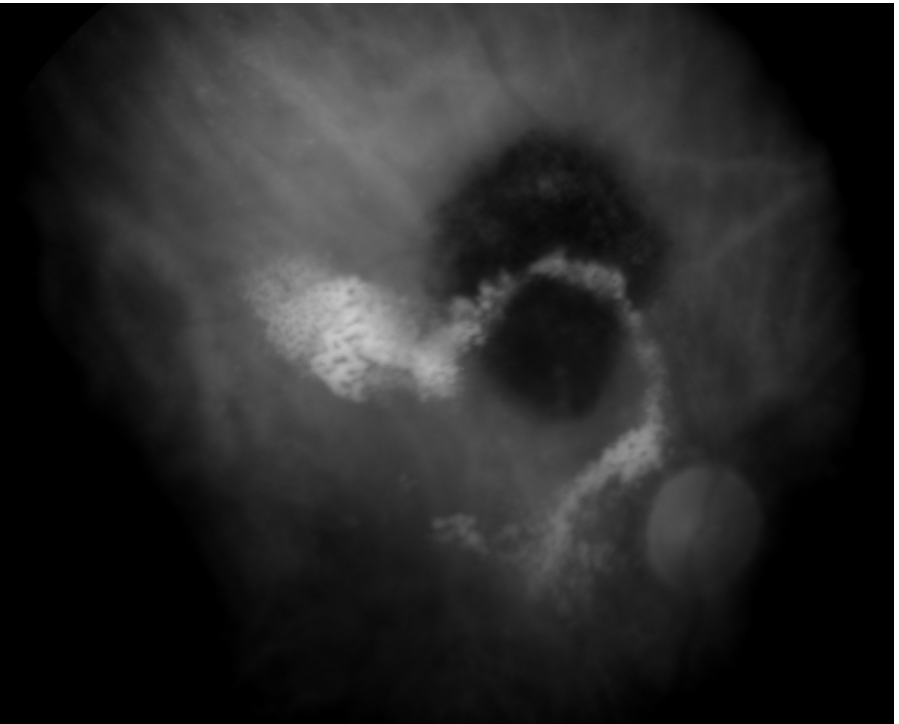
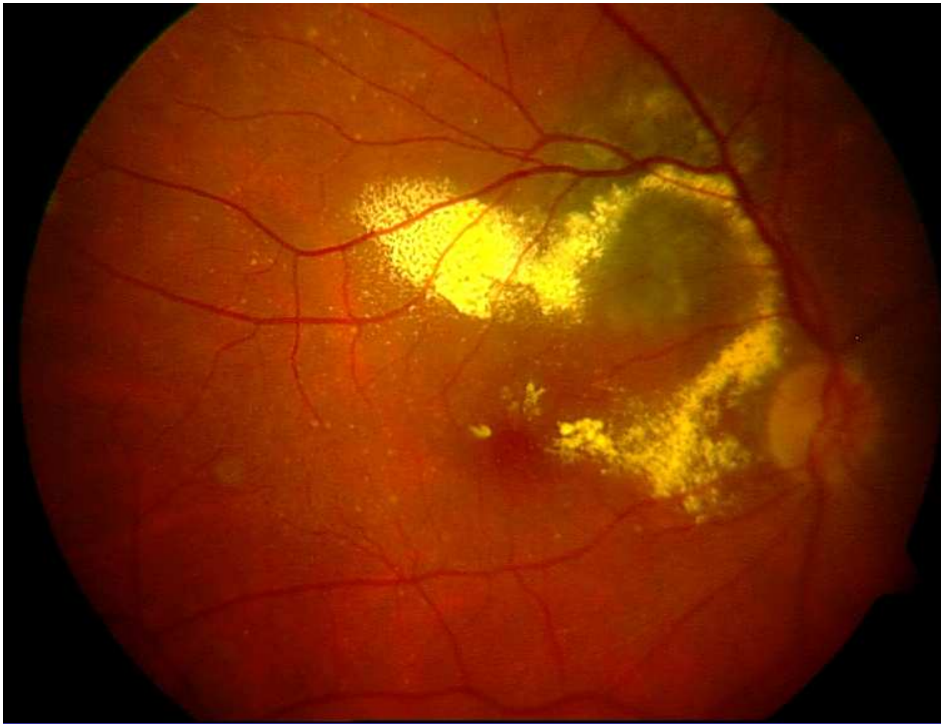
200 μ m

ICG

200 μ m

OCT ad 1 mese dall'osservazione





CNV ASSOCIATA A NEVO

TERAPIA: FC LASER, TTT, PDT

ZOGRAFOS 2004
PARODI 2004

BORDER-LINE

**FATTORI DI RISCHIO PER
LA CRESCITA:**

SINTOMI CLINICI

PIGMENTAZIONE

SPESSORE

ESCAVAZIONE COROIDEALE

HOT SPOTS

NEO O MELANOMA?

Shields et al 1999



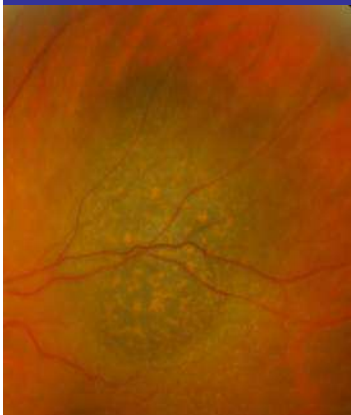
Thickness > 2 mm

Fluid

Symptoms

Orange pigment

Margin touching the disc



Il rischio tumorale in presenza di

1 fattore di rischio	36%
2 fattori di rischio	45%
3 fattori di rischio	50%
4 fattori di rischio	51%
5 fattori di rischio	56%

MELANOMA COROIDEALE



6-7 casi per milione di abitanti negli Stati Uniti

Margo (1998)

DIMENSIONI

	spessore	base
Piccoli	< 3 mm	< 10 mm
Medi	3 – 10 mm	< 16 mm
Grandi	> 10 mm	> 16 mm

Collaborative Ocular Melanoma Study Group

Stadiazione	Spess. (mm)	Diametro (max.) (mm)	TNM
I	≤ 3	≤ 10	T1N0M0
II	> 3 ≤ 5	> 10 ≤ 15	T2N0M0
III	> 5	> 15	T3N0M0
IV	Estensione extraocul. (T4) o N1 o M1		

American Joint Cancer Committee

STADIAZIONE

COROIDE

TNM	Spessore (mm)	Diametro (max.) (mm)
T1N0M0	≤ 3	≤ 10
T2N0M0	> 3 ≤ 5	> 10 ≤ 15
T3N0M0	> 5	> 15
T4	Estensione extraoculare	

CORPI CILIARI

T1	Corpi ciliari
T2	Invasione camera ant. e/o iride
T3	Invasione della coroide
T4	Estensione extraoculare

Union Internationale contre le cancer (UICC)

FATTORI PROGNOSTICI

Localizzazione anteriore (interessamento dei corpi ciliari)

Seddon et al 1983

Età (> 60 anni) *Shields et al Ophthalmology 2002*

Spessore del tumore *Diener-West et al 1999*

Diametro basale massimo (LBD >13 mm)

Kujala et al Ophthalmology 2005

COMS No 28 Arch Ophthalmol 2008

Damato et al Eye 2009

Sesso maschile

Estensione extrasclerale

Coupland S et al Ophthalmology 2008

Fattori istopatologici

Kivela et al 2004

Fattori genetici

FATTORI PROGNOSTICI

Fattori genetici

Cromosoma 3 Monosomia: nel 90% dei casi di decessi-melanoma correlati

Damato, Coupland, Eye 2009

Damato, Coupland, Arch Ophthalmol 2009

Cromosoma 6 duplicazione 6p e 6q

Cromosoma 8 duplicazione 8q

Prescher G et al Lancet 1992

RISCHIO METASTASI

Diametro maggiore tumorale

8033 pz **Small** **medium** **large**

5 anni 6% 14% 35%

Spessore del tumore →

10 anni 12% 26% 49%

20 anni 20% 37% 67%

Recidiva locale

Shields et al 2009

Presenza di distacco di retina

Sesso maschile

Enucleazione

Zimmermann 1976
COMS 1998

Fattori genetici

SINTOMI

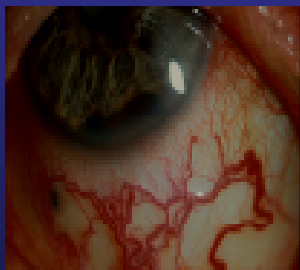
Dipendono dalla sede e dalle dimensioni del tumore

Riduzione dell'acuità visiva

Aumento della pressione intraoculare

Difetti pupillari afferenti

Anormalità del cristallino



vasi sentinella

Diagnosi

Esami di prima istanza

Oftalmoscopia

Ecografia

A-scan standardizzato

B-scan

UBM

Eco-doppler

Angiografia

fluoresceina

verde di indocianina

Accuratezza diagnostica del 99.7%

COMS 1997

Esami complementari



Gonioscopia

Transilluminazione

Perimetria

Esami elettrofunkzionali

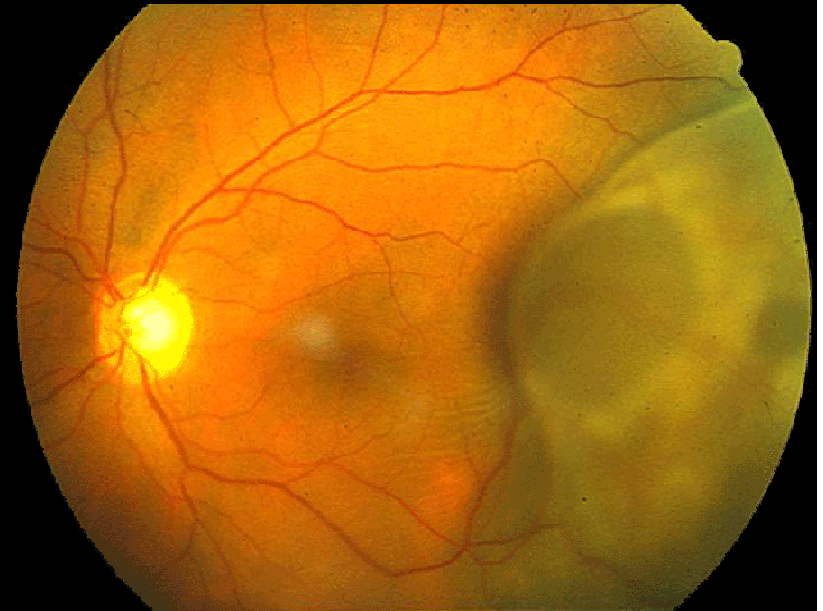
Biopsia

Ecc.

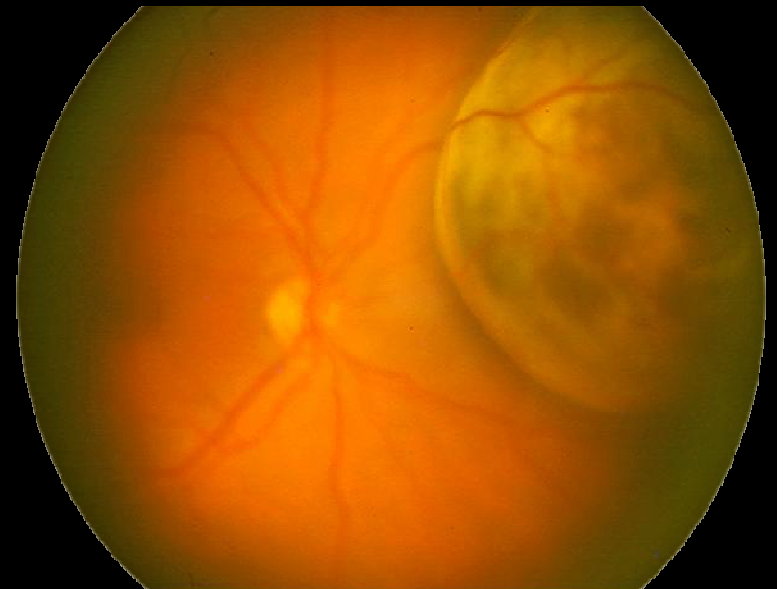
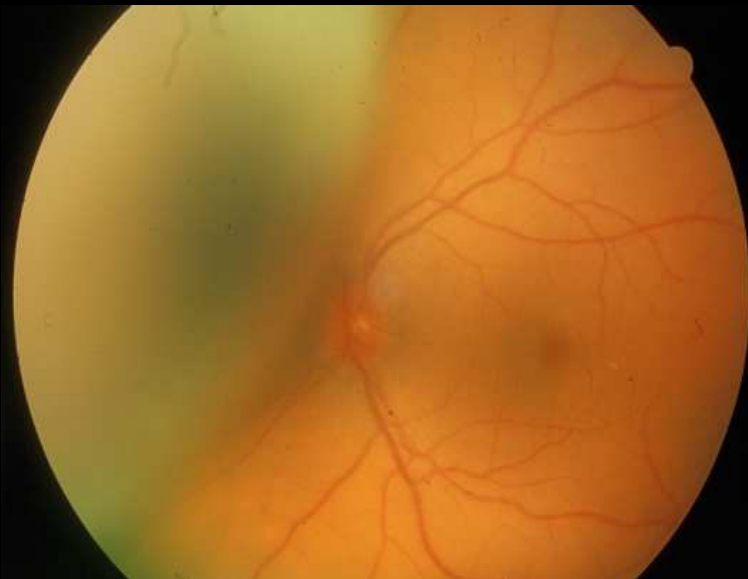
OFTALMOSCOPIA



Colore
Mobilità
Sede
DR



essudazione retinica



ANGIOGRAFIA

Doppia circolazione

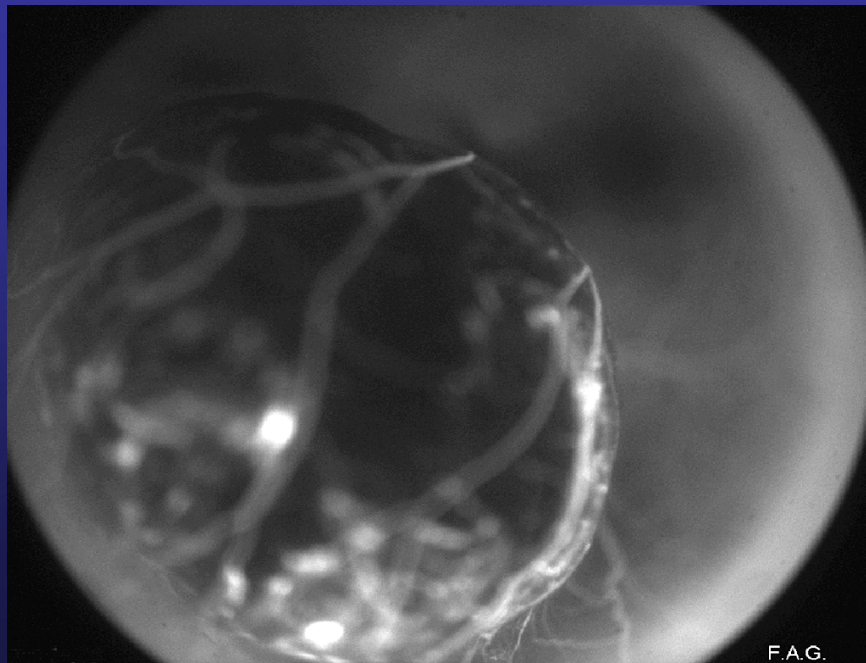
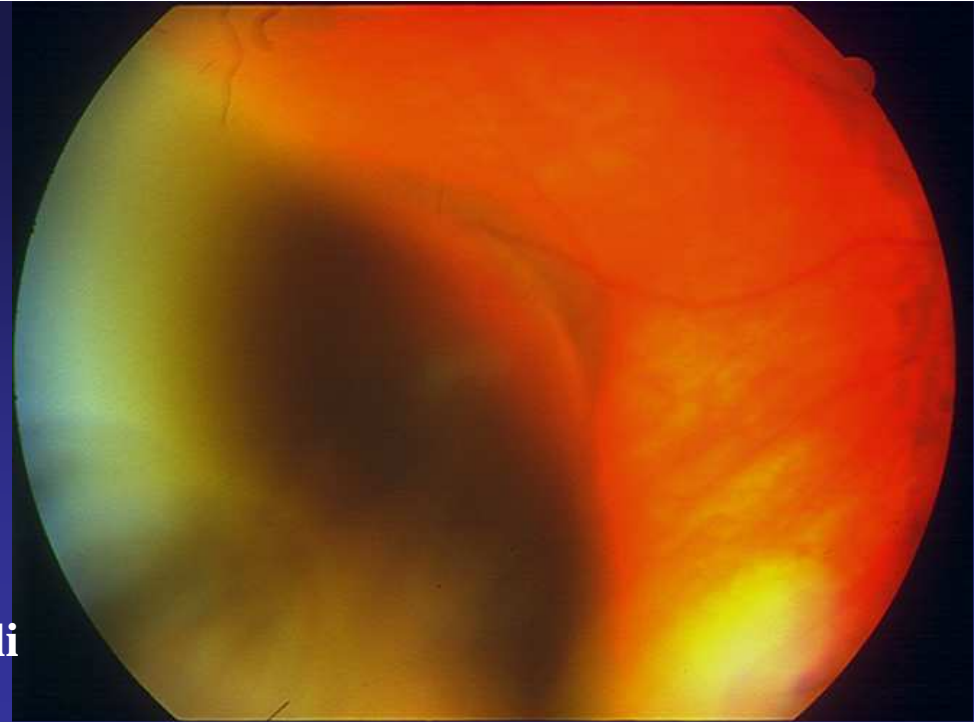
Alterazioni focali epitelio pigmentato

Anastomosi vascolari tumore-retina

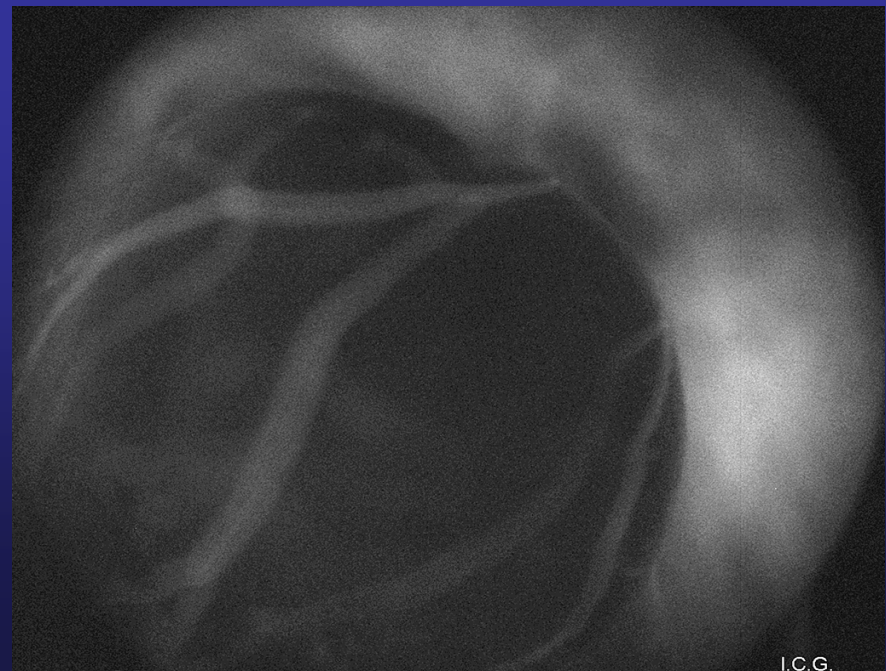
Augsburger JJ e coll.,1984

Visualizzazione circolazione coroidale

→ lungh. d'onda di eccitazione e di emissione spettro vicino agli infrarossi ai quali la melanina è relativamente trasparente



F.A.G.



I.C.G.

ECOGRAFIA

A-Scan standardizzato

B-Scan

UBM

Eco Doppler

GineScan S

f1 f2 f3 f4

B-SCAN
A/B



Reflettività

Spessore

Vascularizzazione

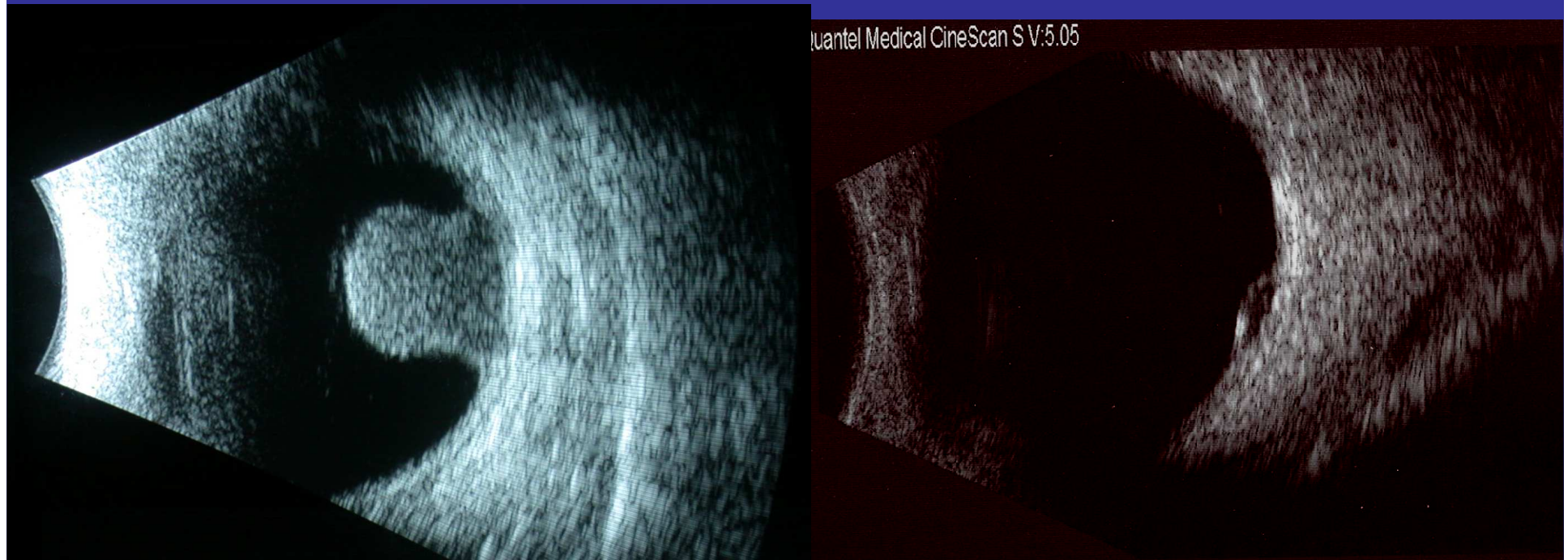
B-Scan

forma

topografia

diametri

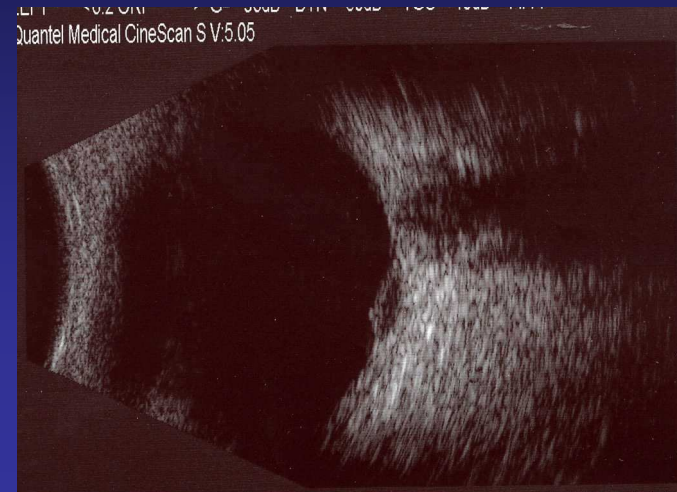
lesioni associate



Valutazione dei diametri

B-Scan

Scansione trasversale



Scansione verticale



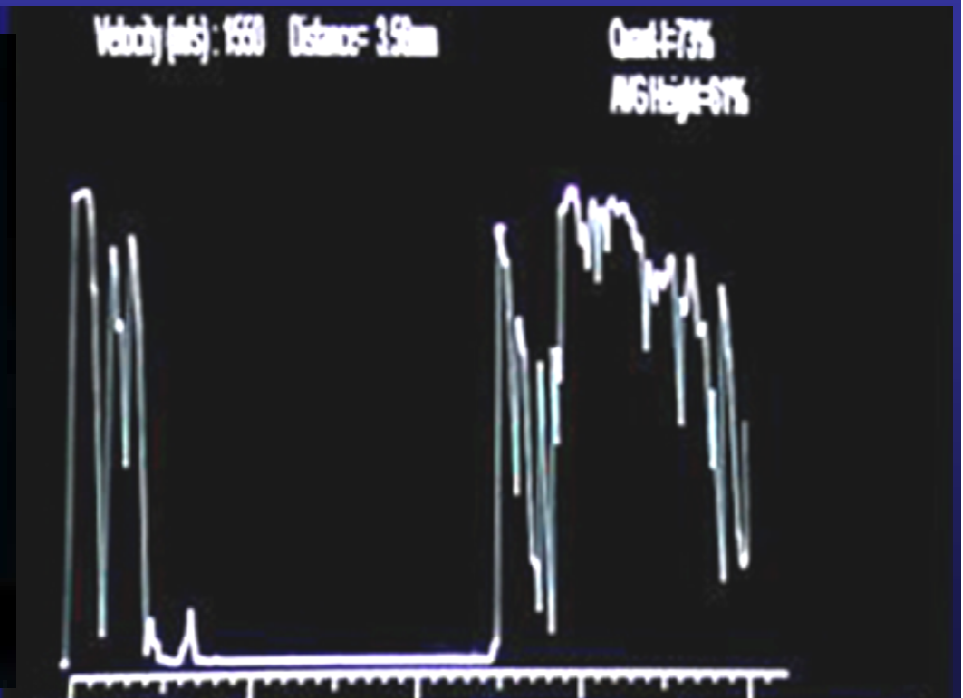
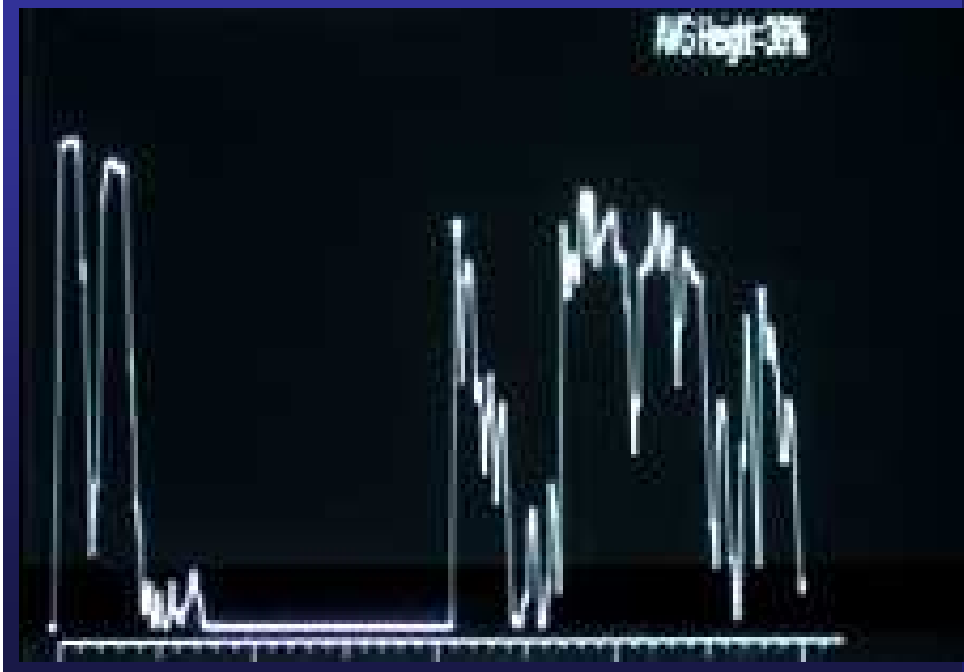
A-Scan standardizzato

reflettività interna

spessore

vascolarizzazione

Molto utile per la diagnosi differenziale



Calcolo spessore

B-Scan Spessore su sezioni longitudinali/trasversali

A-Scan Spessore a sensibilità tissutale
Spessore a sensibilità ridotta

Correlazione ≤ 0.3 mm per piccoli melanomi
 < 0.5 mm per grandi melanomi

PROTOCOLLI DIAGNOSTICI GENERALI

ESAMI EMATOCHIMICI

Routine + LDH, gamma GT, SGOT, SGPT, FA
(AFP-CA 125-CA 15,3-CA 19,9-CEA)

T C

Encefalo, torace, addome, pelvi

ECOGRAFIA EPATICA

Rx TORACE

RMN ENCEFALO

SCINTIGRAFIA OSSEA

In pazienti > 45 aa o in presenza dolori ossei

CONSULENZA

Oncologica

Dermatologica

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

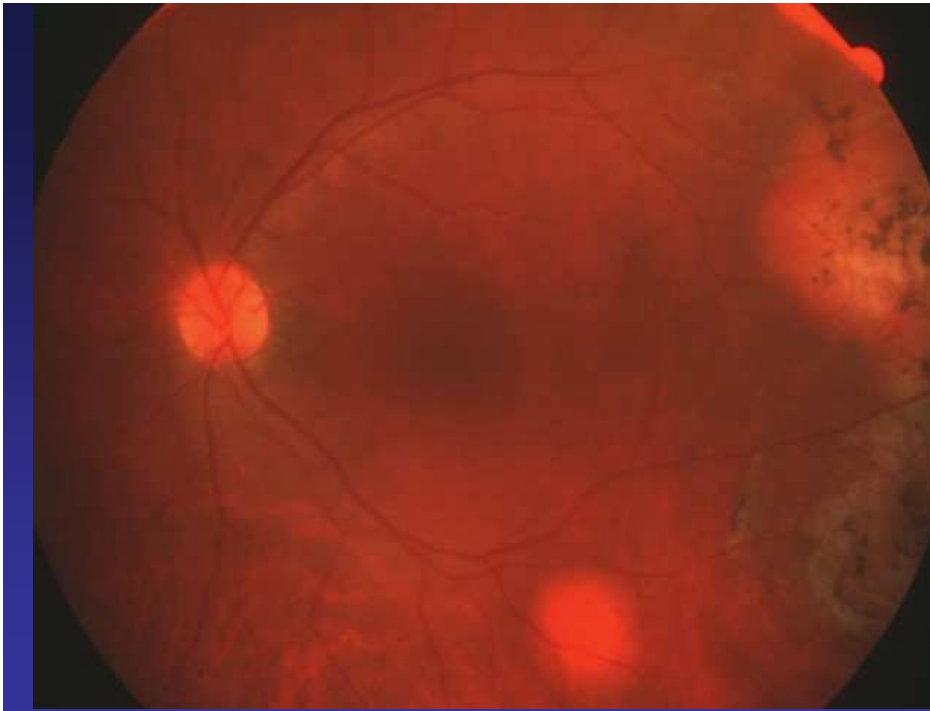
Nevi coroideali

Metastasi coroideali

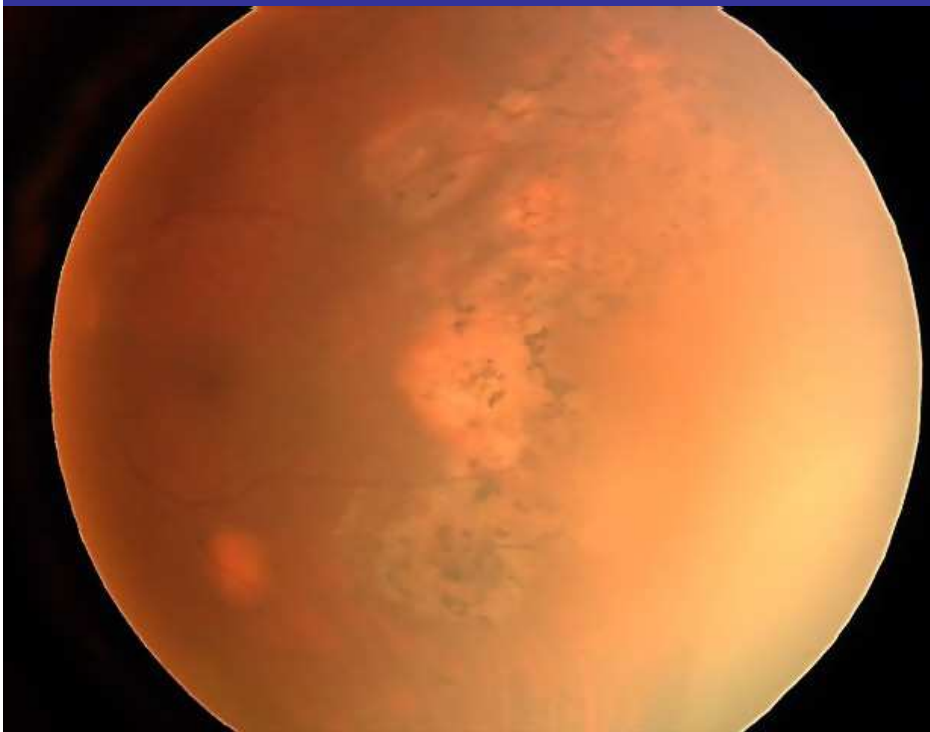
Emangiomi della coroide

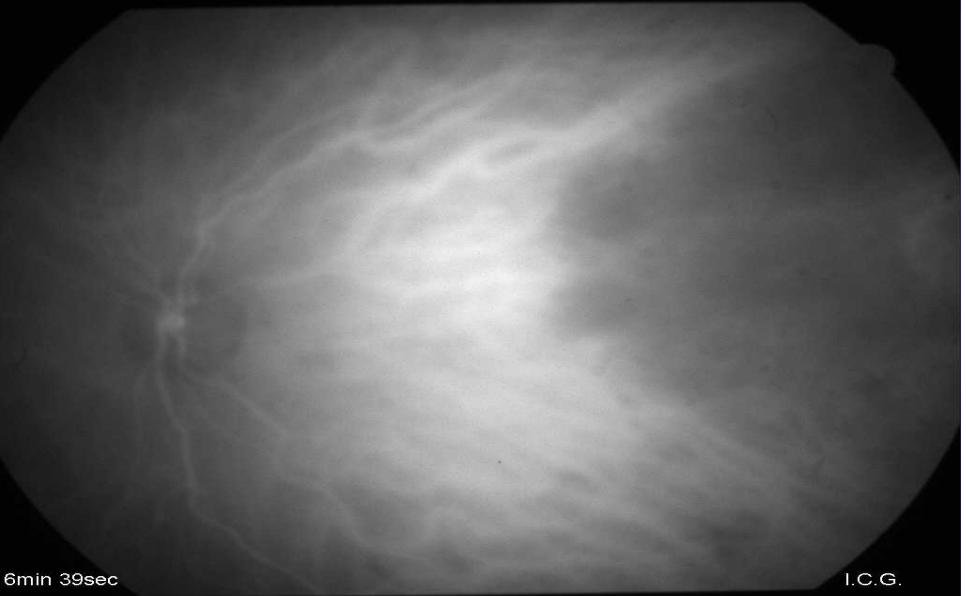
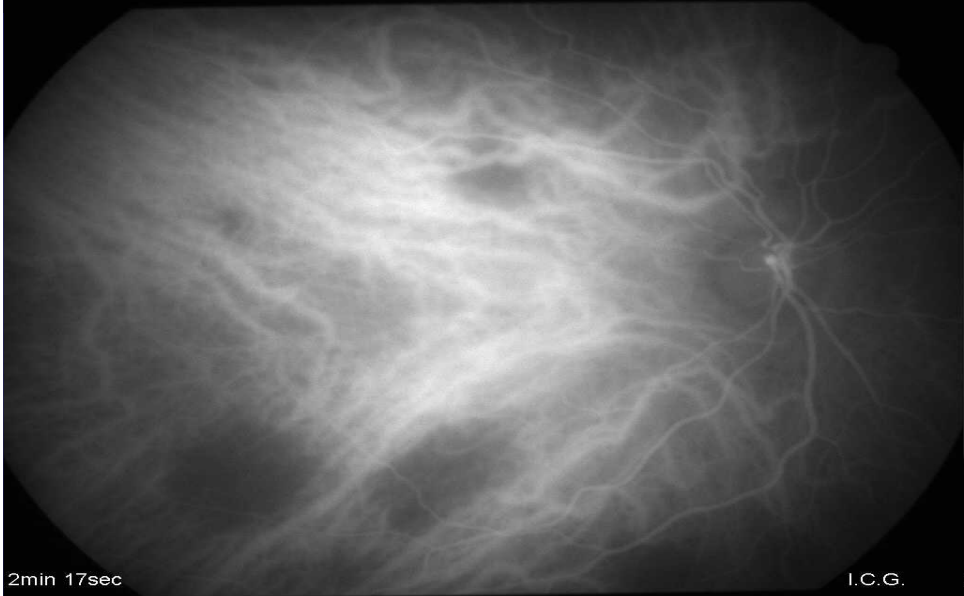
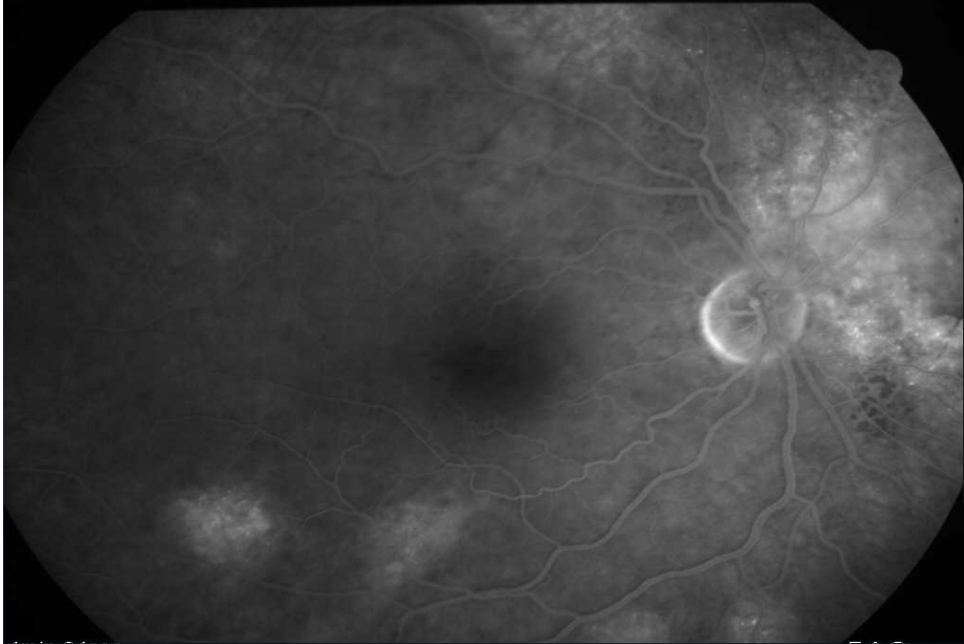
**Degenerazione maculare legata all'età
(forma siero-emorragica)**

Ecc.



Metastasi coroideali





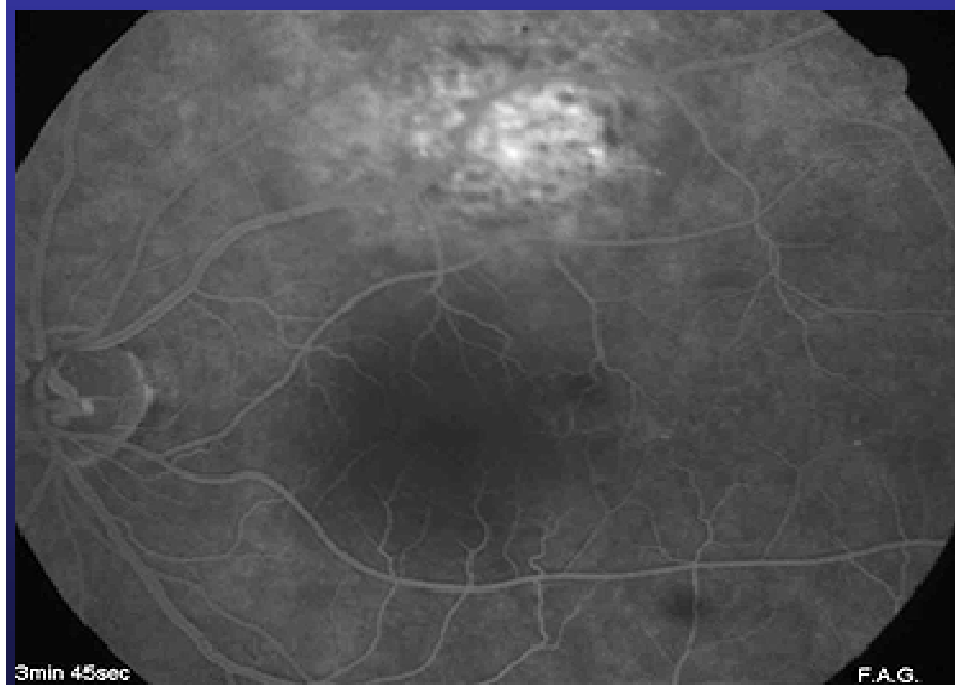
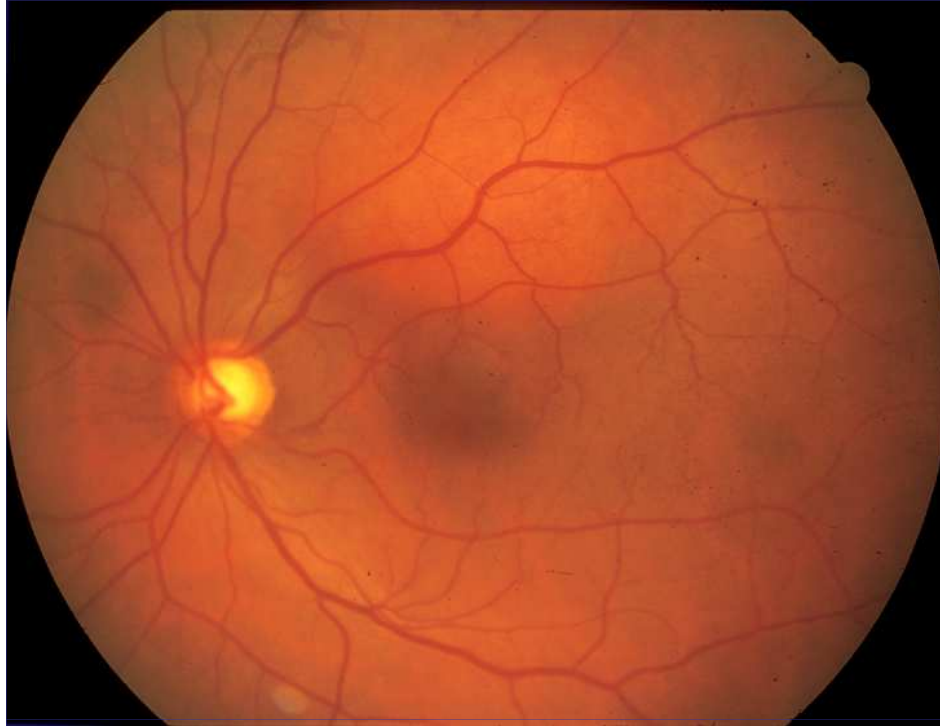
2min 17sec

I.C.G.

6min 39sec

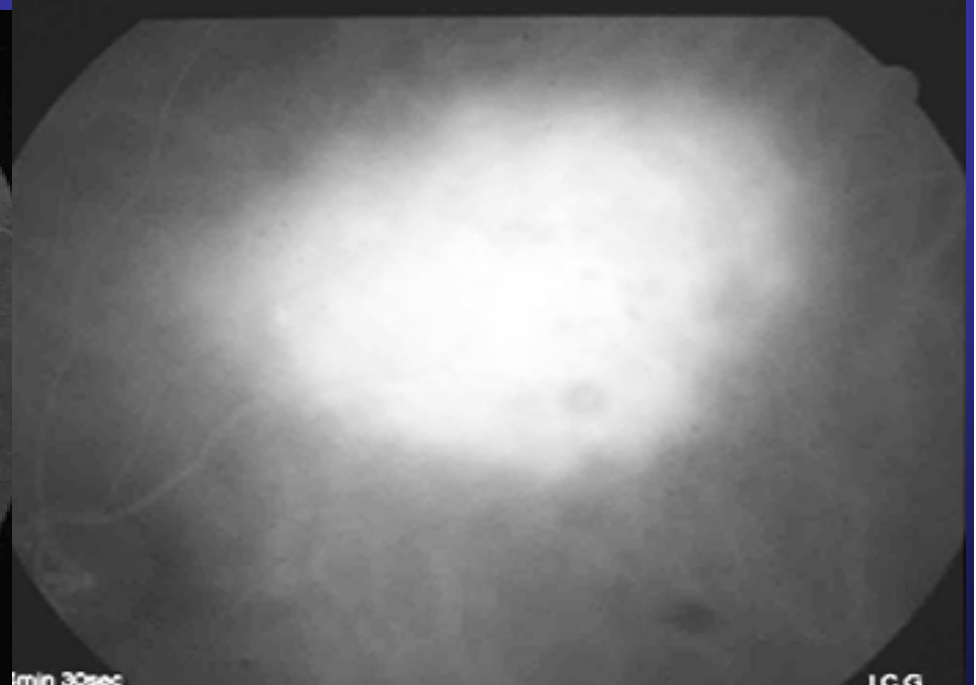
I.C.G.

EMANGIOMA



3min 45sec

F.A.G.

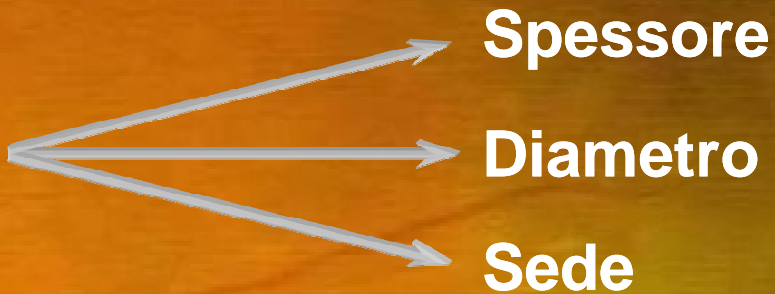


1min 30sec

I.C.G.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

**Caratteristiche
assolute**



**Caratteristiche
relative**

GENERALI

Età
Volontà del paziente
Esperienza team, ecc..

LOCALI

Emovitreo cospicuo
Entità D.R.
Rubeosis o glaucoma
neovascolare
Occhio adelfo, ecc..

TRATTAMENTO

DEMOLITIVO

CONSERVATIVO

ENUCLEAZIONE



idrossiapatite



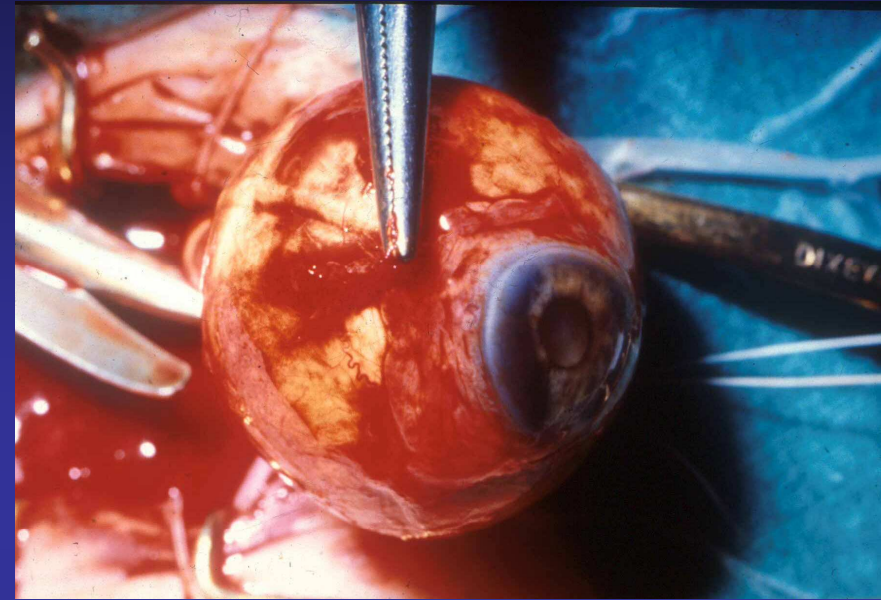
Guthoff



Medpor



silicone



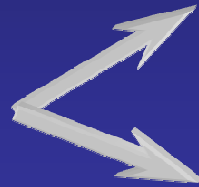
OPZIONI TERAPEUTICHE

TERMOTERAPIA
TRANSPUPILLARE (T.T.T.)



+ placca

TUMORECTOMIA



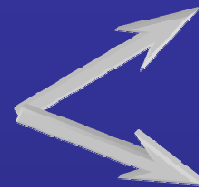
trans-sclerale

endoresezione



+ placca

TELETERAPIA



PROTONI

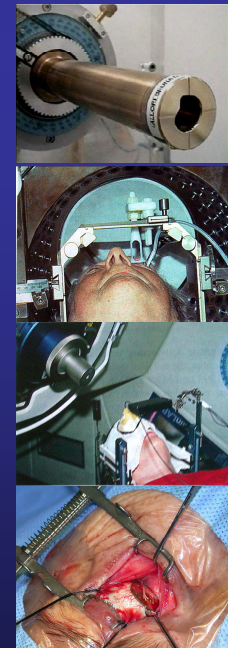
FOTONI

Gamma - knife

LINAC

BRACHITERAPIA

ENUCLEAZIONE



E. Egger, L. Zografos: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51,1: 138-47, 2001

L. Zografos: *Tumeurs Intraoculaires* 2002 Masson, Parigi

protonterapia

spessore < 15 mm

assenza di distacco di retina totale

eccezioni

rifiuto alla enucleazione

tumore nell' unico occhio con capacità visiva

B. Damato, K. Lecuona: *Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment. Ophthalmology* 2004; 111: 977-983

brachiterapia Ru¹⁰⁶

spessore <6 mm

brachiterapia I¹²⁵

spessore >6 mm

protonterapia

tumori piccoli e posteriori, non trattabili con placche radioattive

chirurgia ab esterno

spessore >5mm, possibilità di ipotensione sistemica

chirurgia ab interno

tumori iuxtapapillari, LBD <10 mm

enucleazione

altri casi, volontà paziente



Piccolo/medio relativamente posteriore
(condizioni generali soddisfacenti)

**Tumorectomia ab-
interno**

Piccolo/medio settore superiore oltre le
arcate (condizioni generali soddisfacenti)

**Tumorectomia ab-
esterno**

Spessore < 6 mm non molto posteriore

Placca di rutenio

Volontà paziente

Associato a glaucoma neovascolare

Grosse dimensioni (Spessore >15 mm)

Multifocale / Anulare

DR con liquido sottoretinico emorragico

Fallimento tratt. conservativo

Enucleazione

Tutti gli altri casi:

Adroterapia

TERMOTERAPIA TRANSPUPILLARE (T.T.T.)

Distruzione del tessuto neoplastico con l'ipertermia (45-60 C°) indotta da radiazioni infrarosse a 810 nm

Spot del diametro: 3 mm parzialmente sovrapposti

Tempo di esposizione: 1 minuto

Potenza variabile: 600-800 mW



Spessore \leq 3 mm, base \leq 12 mm

Posizione: retroequatoriale

PRO Shields C.L. '02

91% contr. Melanoma (36 mesi)

CONTRO

**Zografos L. '02
Etc.. '02**

mancanza follow-up

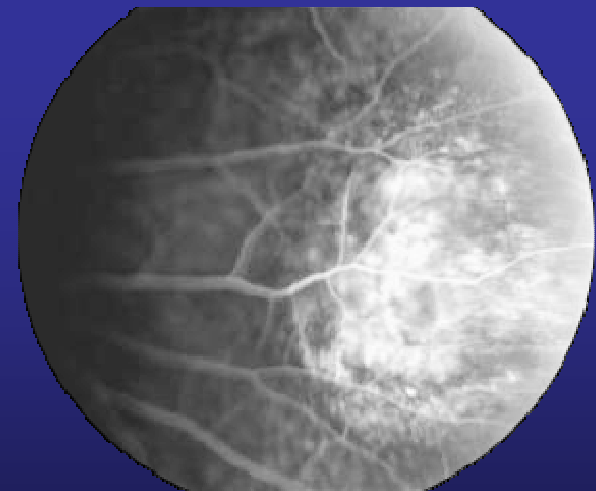
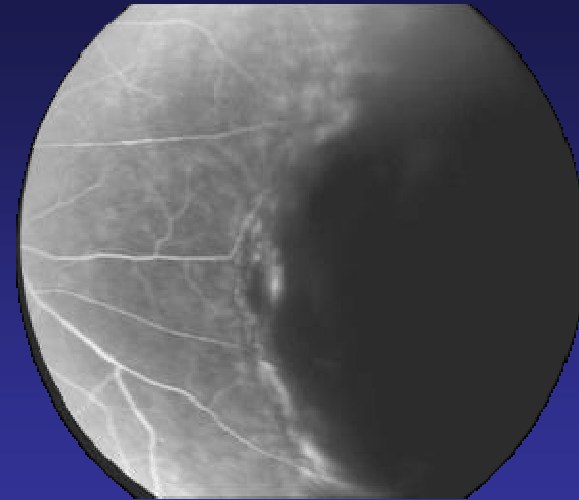
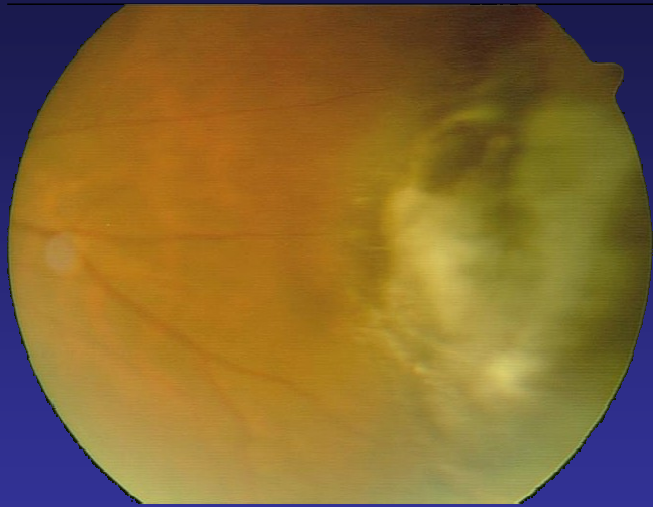
Notevole tasso di recidiva (circa 22%) *Shields et al Ophthalmology, 2002*

Comparsa a distanza di estensioni extrasclerali

minor effetto sui vasi tumorali rispetto alla brachiterapia

Pilotto et al Eur J Ophthalmol, 2009

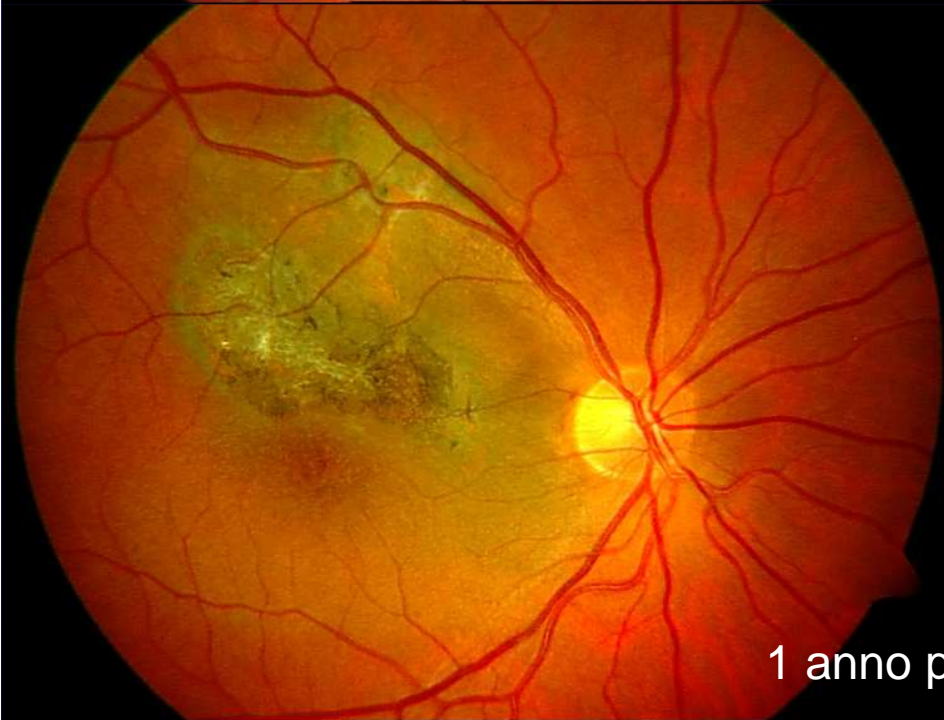
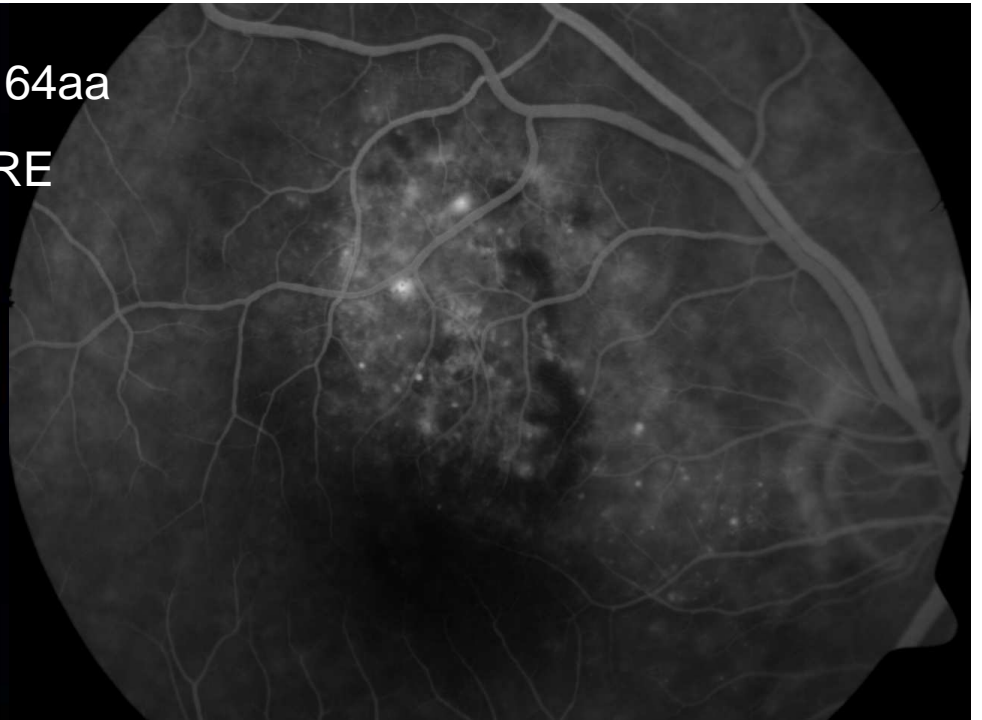
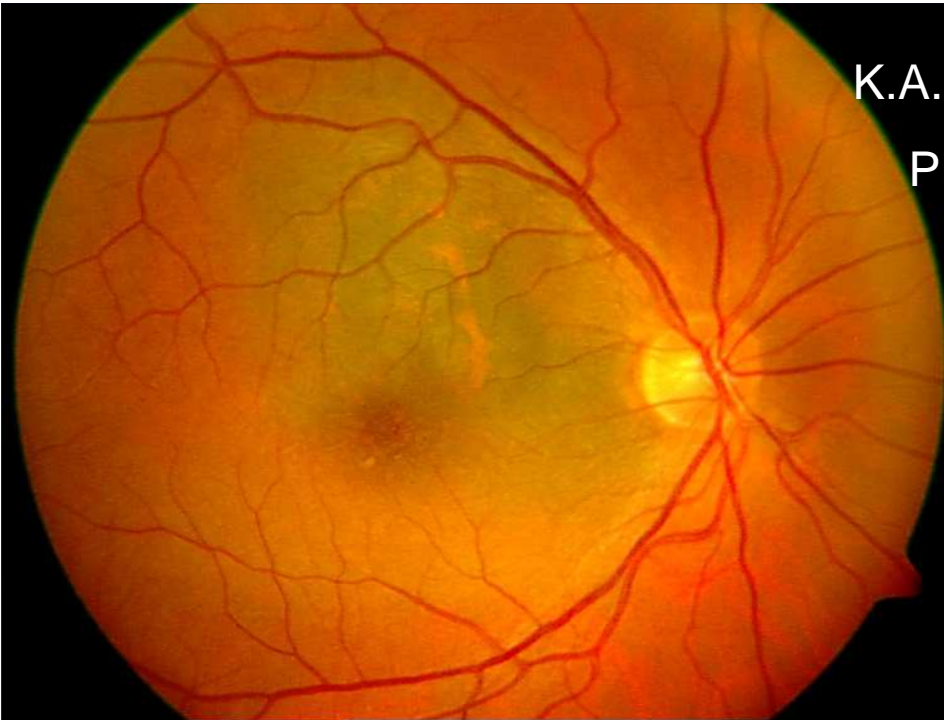
Trattamenti combinati con la brachiterapia



S. E.
Follow- up: 12 mesi

K.A. 64aa

PRE



1 anno post T.T.T.



COMPLICANZE POSTTRATTAMENTO (letteratura)

Recidiva dovute a cellule tumorali ev. infiltrate tra le lamelle sclerali o al contatto con le stesse

Edema maculare cistoide

Atrofia settoriale dell'iride

Occlusioni vascolari

Pliche retiniche da trazione

Dispersione di pigmento nel vitreo

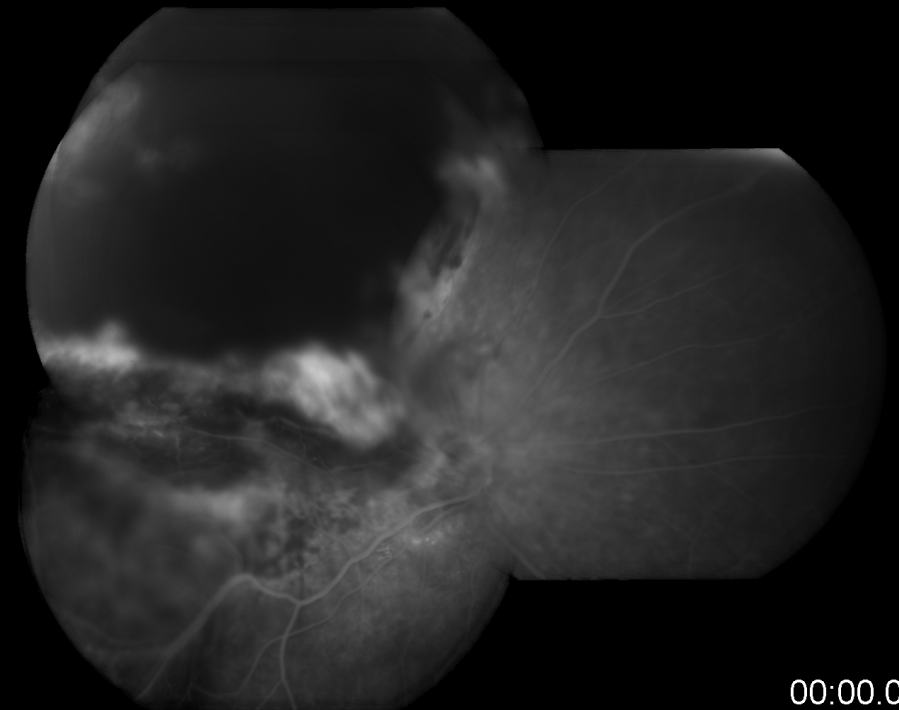
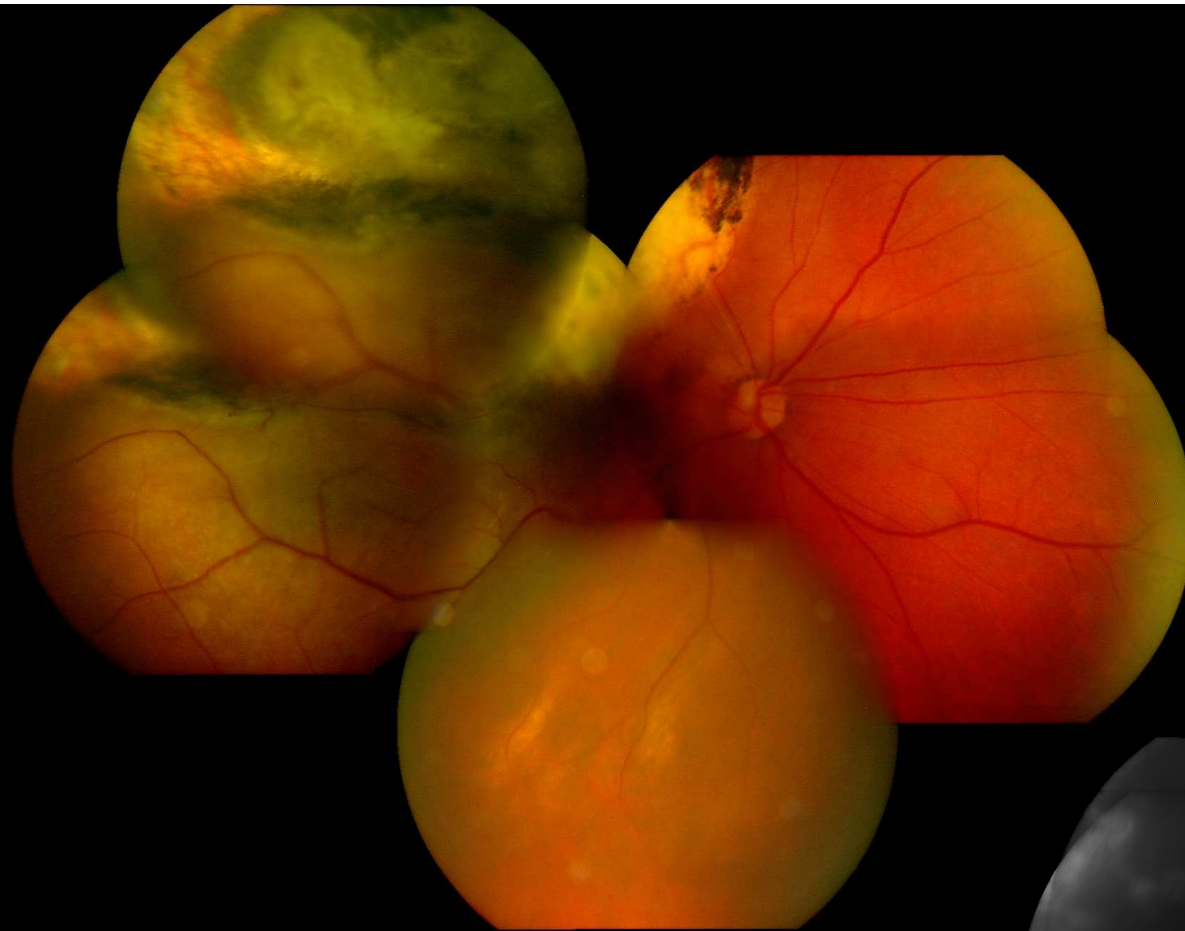
Neovascolarizzazione retiniche

Fori retinici con distacco

*Shields CL: Curr Opin Ophthalmol, 10(3): 197-203; 1999
Zografos L : Tumeurs Intraoculaires 2002 Masson, Parigi*

S.M. 66aa

2 anni post T.T.T. (recidiva)

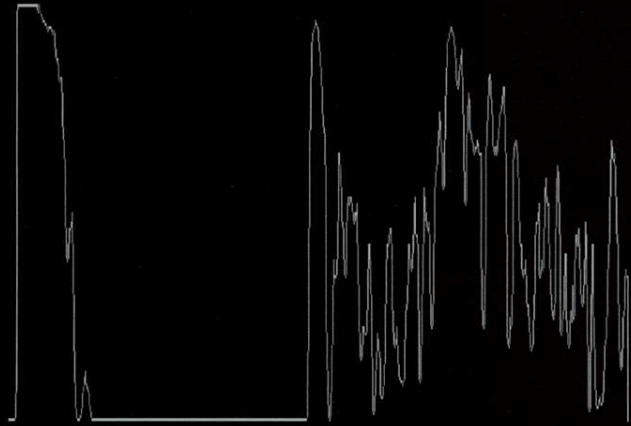


00:00.0

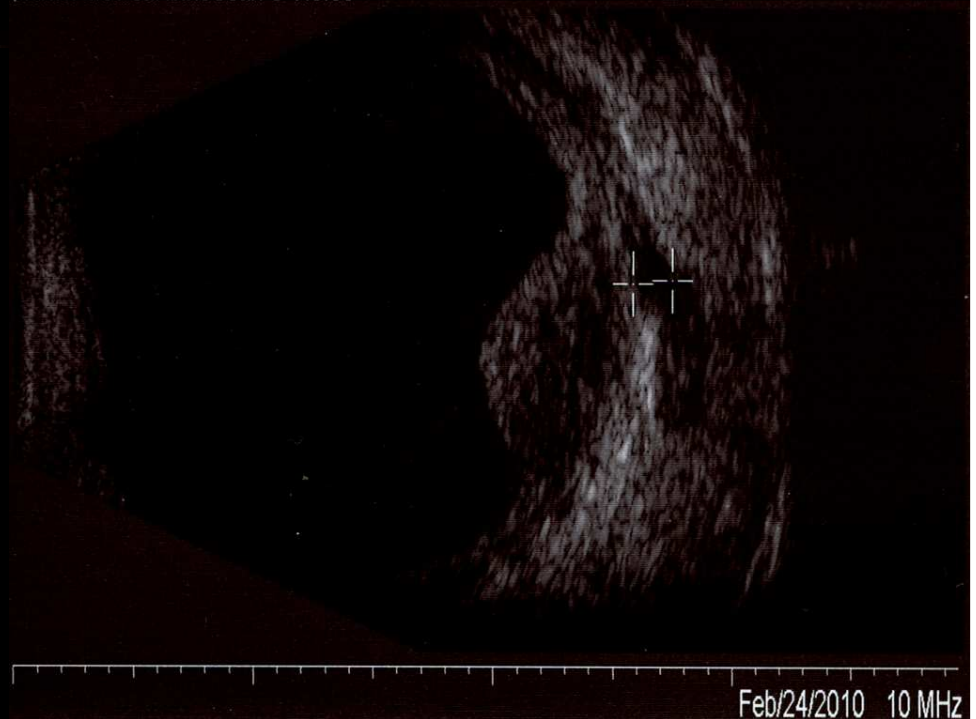
BI02 Q-TR RIGHT #J EYE T= 77.50B
Velocity (m/s): 1550 Distance= 6.70mm
Quant-I=51%
AVG Height=39%

Stesso caso

3 mesi post protoni
(estens. extrascler.)

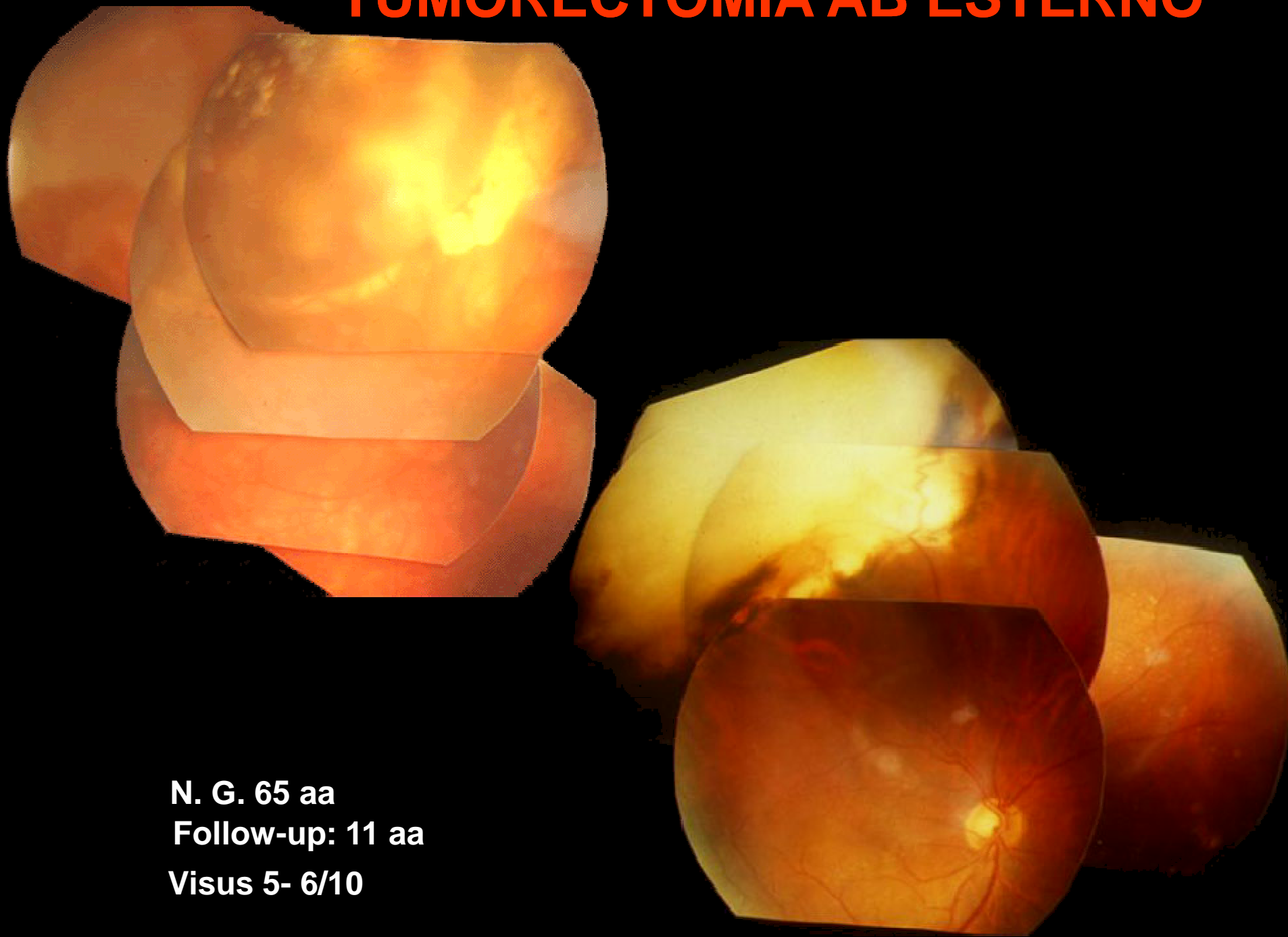


RIGHT <1.7 SPES > G= 780B DYN= 500B TGC=-100B 39/39
Quantel Medical CineScan S V:5.05



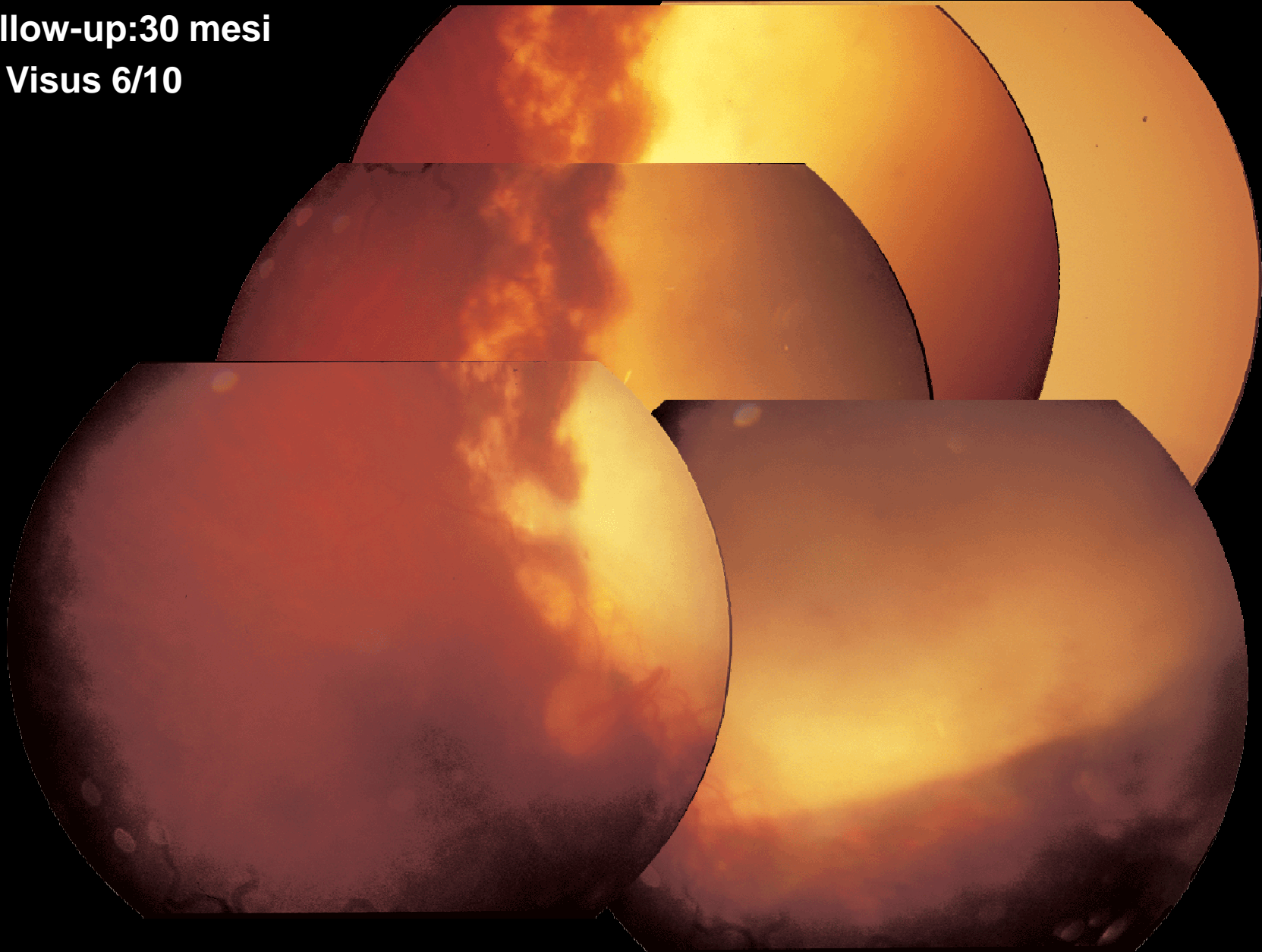
Feb/24/2010 10 MHz

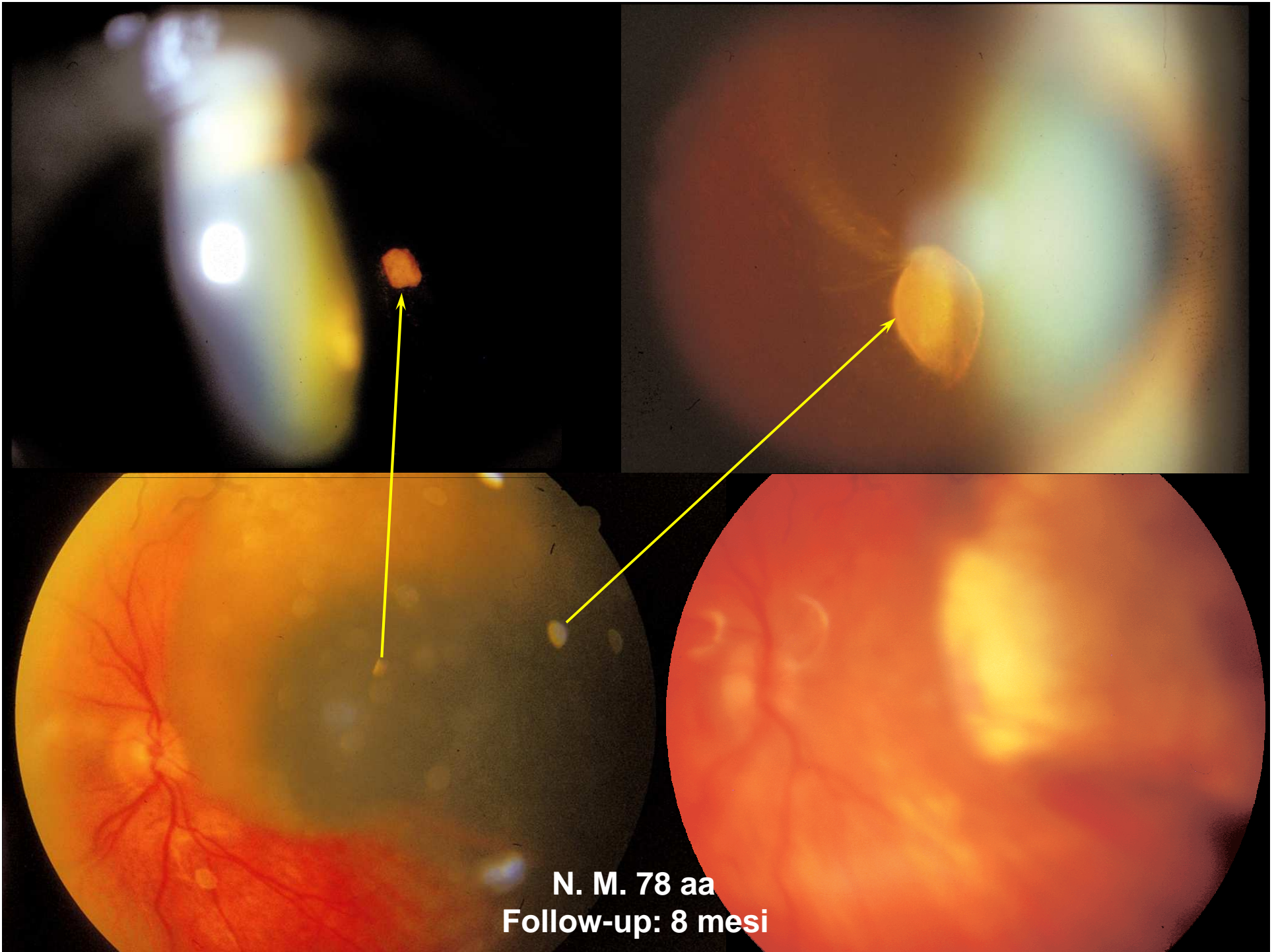
TUMORECTOMIA AB ESTERNO



N. G. 65 aa
Follow-up: 11 aa
Visus 5- 6/10

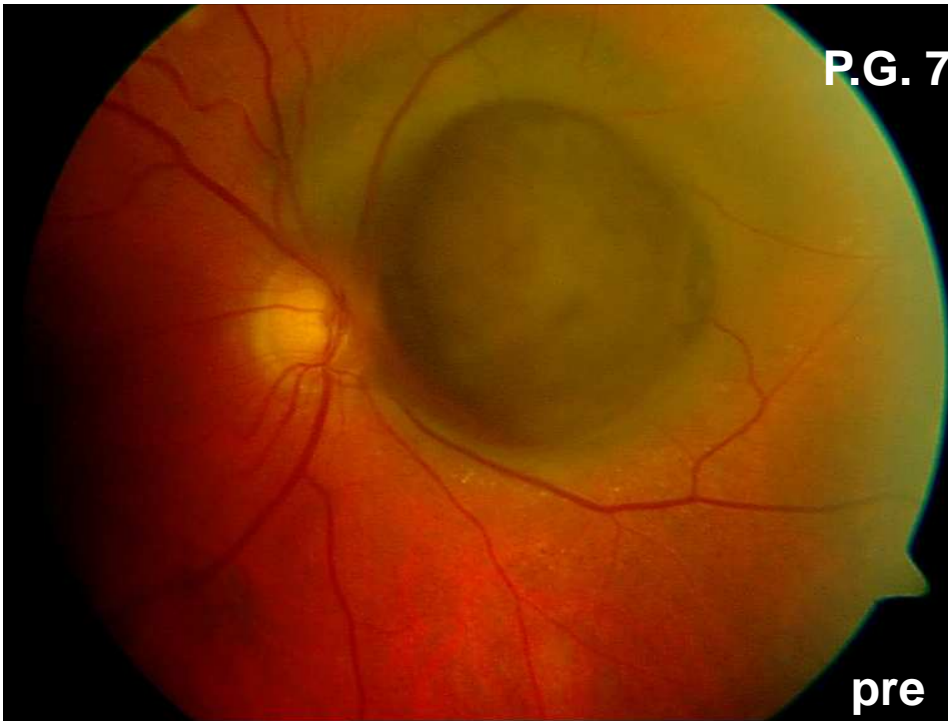
S. C. 60 aa
Follow-up:30 mesi
Visus 6/10



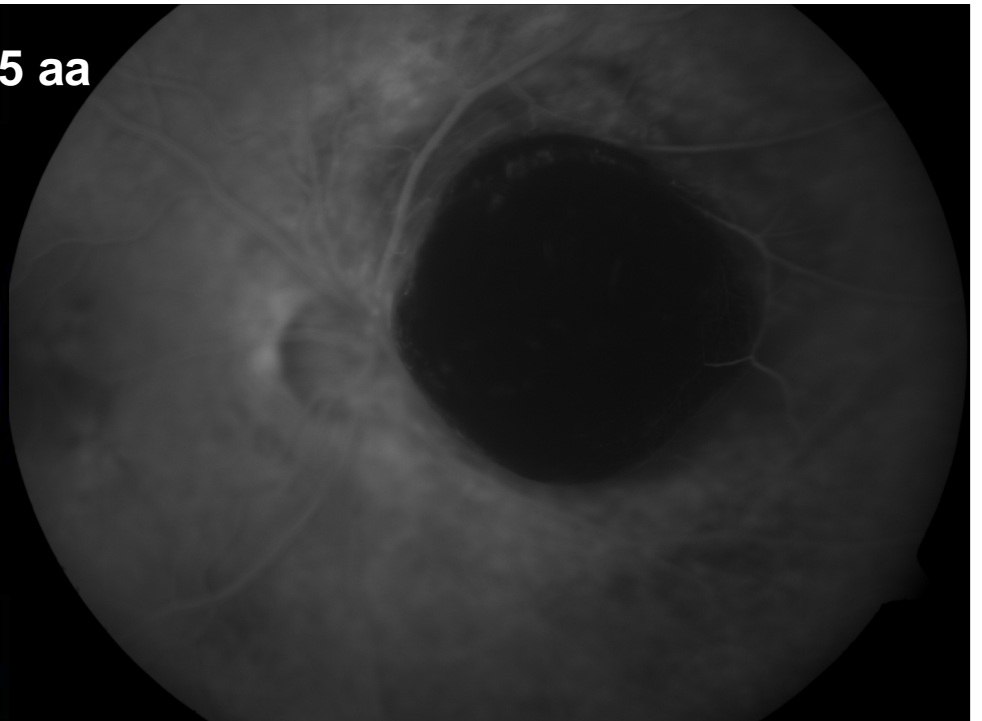


N. M. 78 aa
Follow-up: 8 mesi

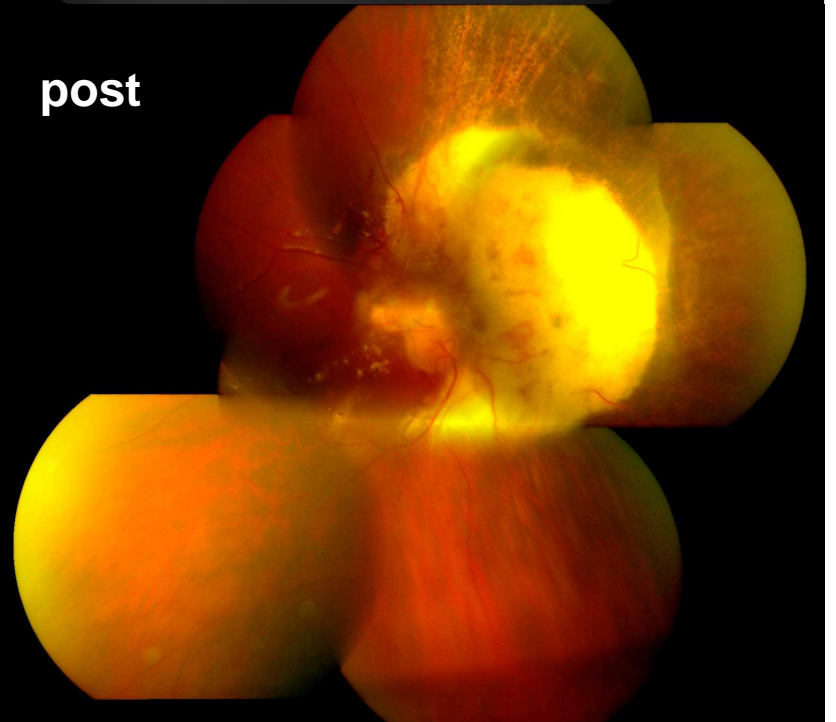
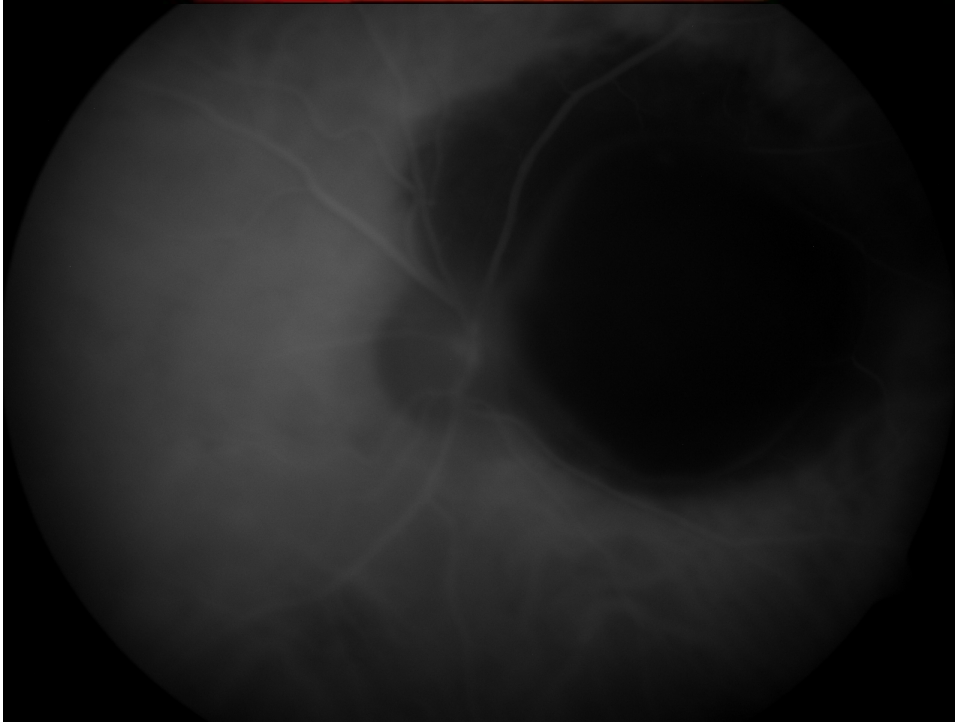
P.G. 75 aa



pre



post



COMPLICANZE POSTTRATTAMENTO (letteratura)

Emorragie vitreali

Scollamento della retina

Fibrosi pre o sottoretiniche

Cataratta

Diplopia

Cheratopatia bollosa

Reazione infiammatoria

Glaucoma

Neovascolarizzazione iridea

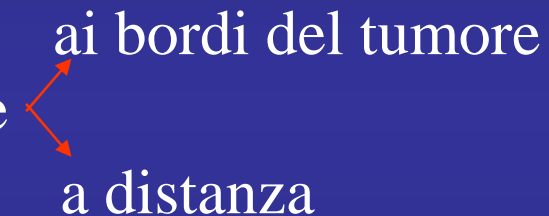
Atrofia ottica

Tisi bulbare

Invasione tumorale della macula

Resezione del tessuto uveale
sottomaculare

Edema maculare cistoide

Recidive 
ai bordi del tumore
a distanza

Brachiterapia (placche)

Palladio	Pd 103	gamma	
Radon	Rn 222	gamma	
Cobalto	Co 60	gamma	
Iridium	Ir 192	gamma	
Oro	Au 198	gamma	
Tantalio	Ta 182	gamma	
Rutenio/rodio	Ru106/Rh106	beta	5-6 mm spessore
Iodio	I 125	gamma	8-10 mm spessore



85-100 Gy alla sommità del tumore (^{125}I)

100-250 Gy alla sommità del tumore (^{106}Ru)

L. Zografos: *Tumeurs Intraoculaires* 2002 Masson, Parigi

Azione

diretta sul DNA da parte della particella ionizzante (elettrone, fotone)

indiretta sul DNA di un radicale OH (meccanismo ossidativo) liberato dalla radiolisi dell'acqua

effetto fibro-sclerosante sui vasi



VISITA



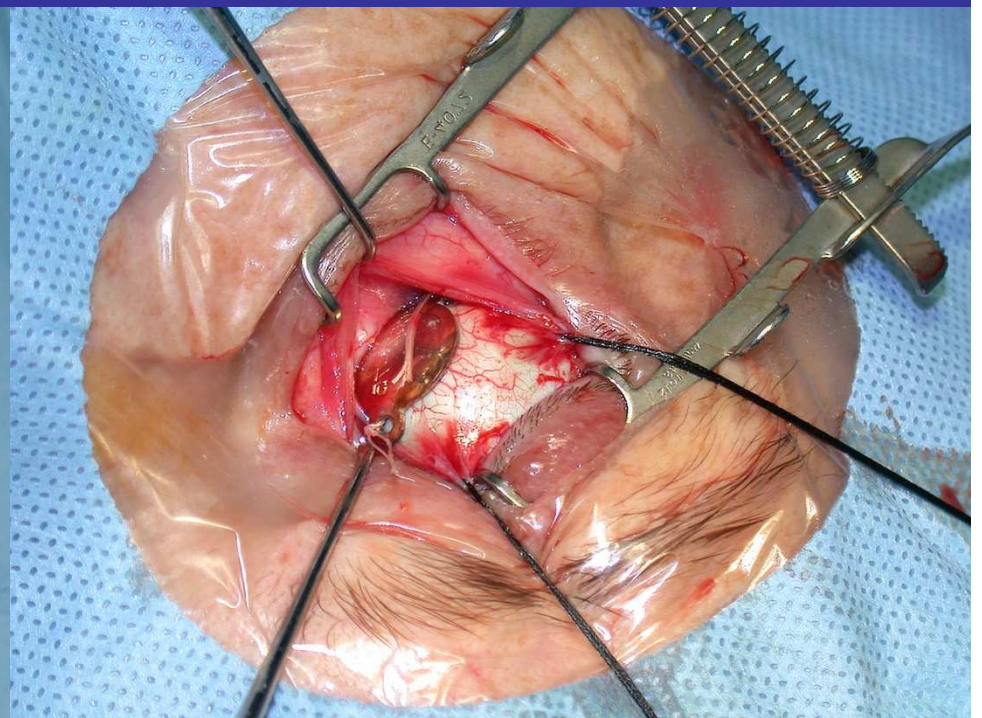
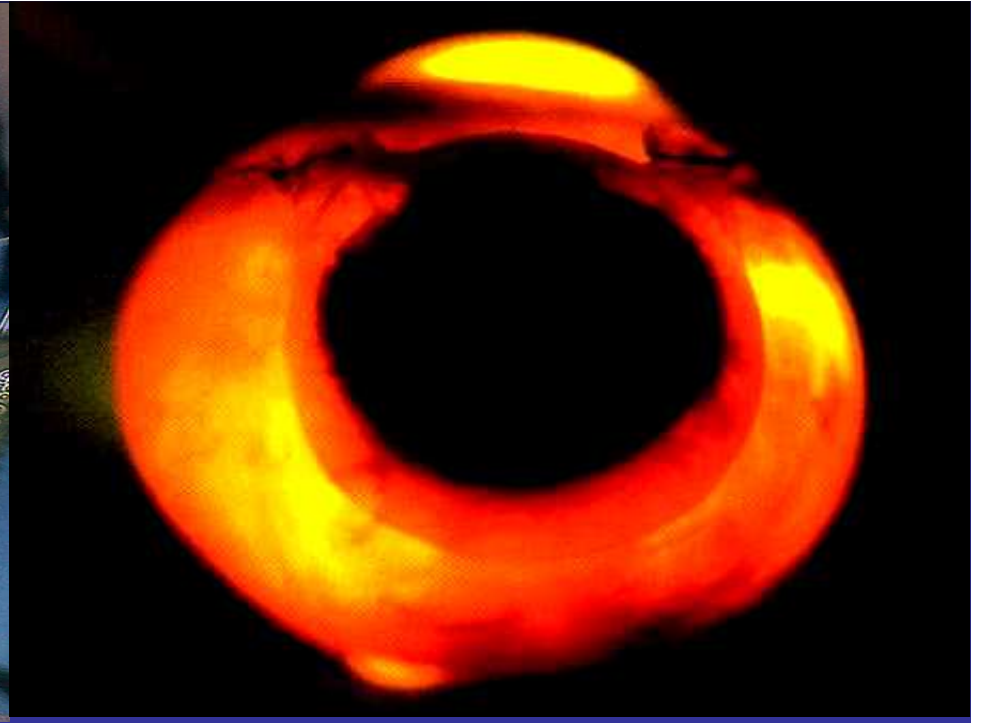
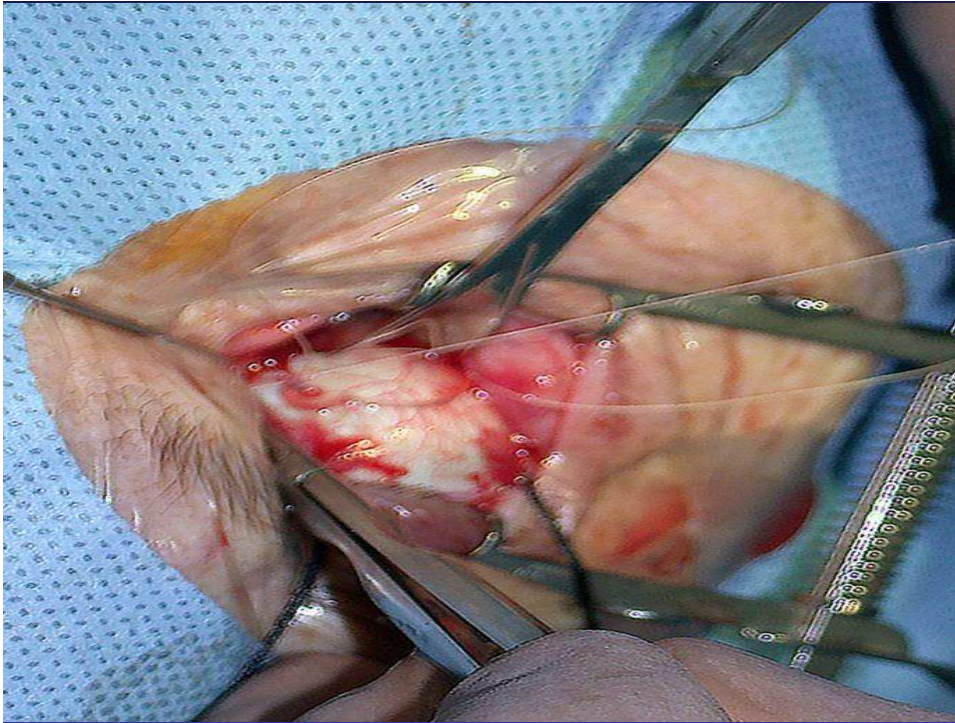
```
graph TD; A(VISITA) --> B(Piano di trattamento (in collaborazione con radioterapisti e fisici medici)); B --> C(Applicazione placca radiattiva); C --> D(Asportazione placca); D --> E(Follow-up);
```

Piano di trattamento (in collaborazione con radioterapisti e fisici medici)

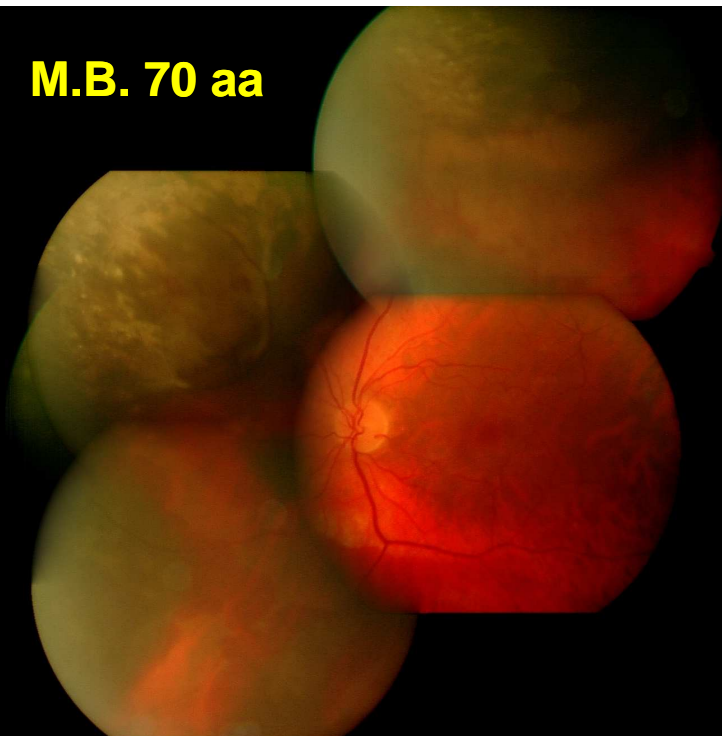
Applicazione placca radiattiva

Asportazione placca

Follow-up



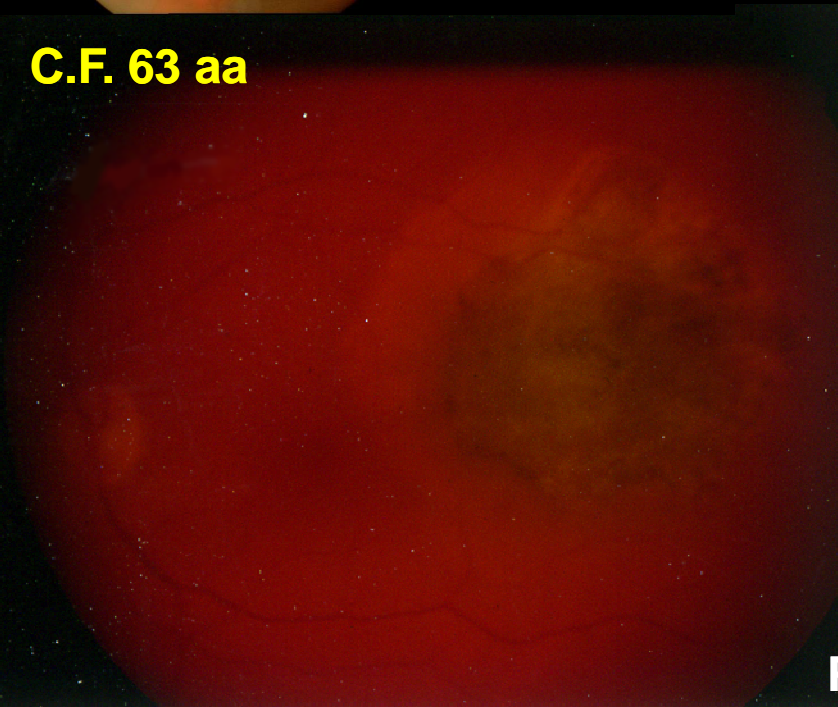
M.B. 70 aa



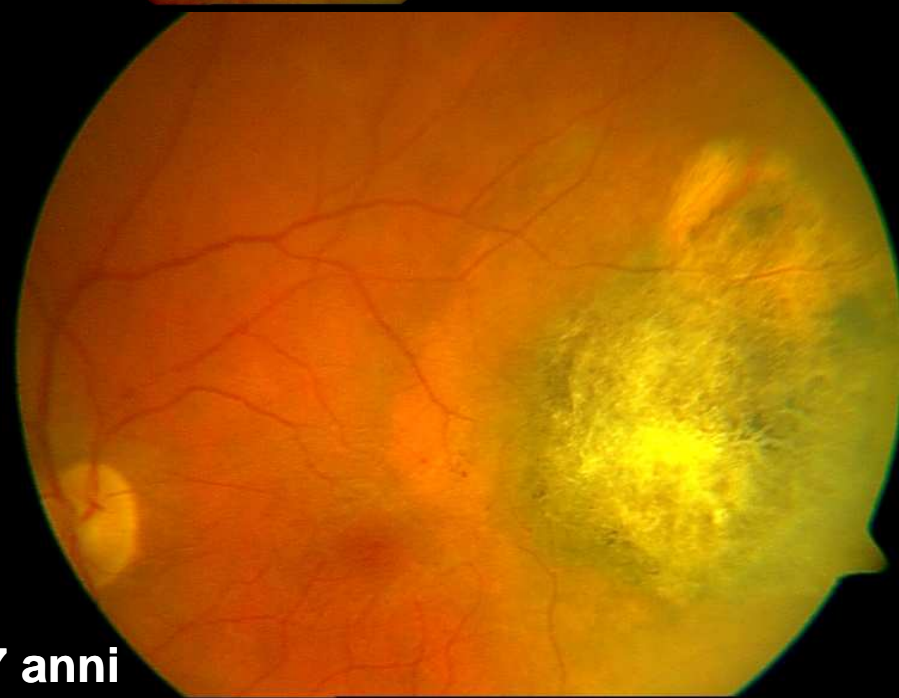
POST 1,9 aa



C.F. 63 aa



POST 7 anni





T.G. 70 aa

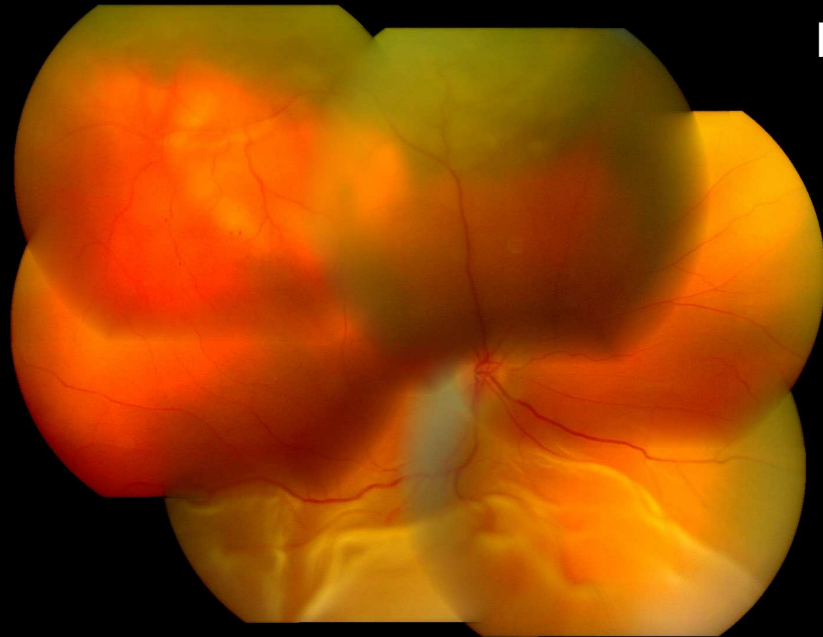
This fundus photograph shows a retina with a yellowish-orange hue. The optic disc is visible at the bottom center, with a network of retinal vessels extending outwards. There are several small, pale, circular spots scattered across the retinal surface, which are characteristic of drusen.



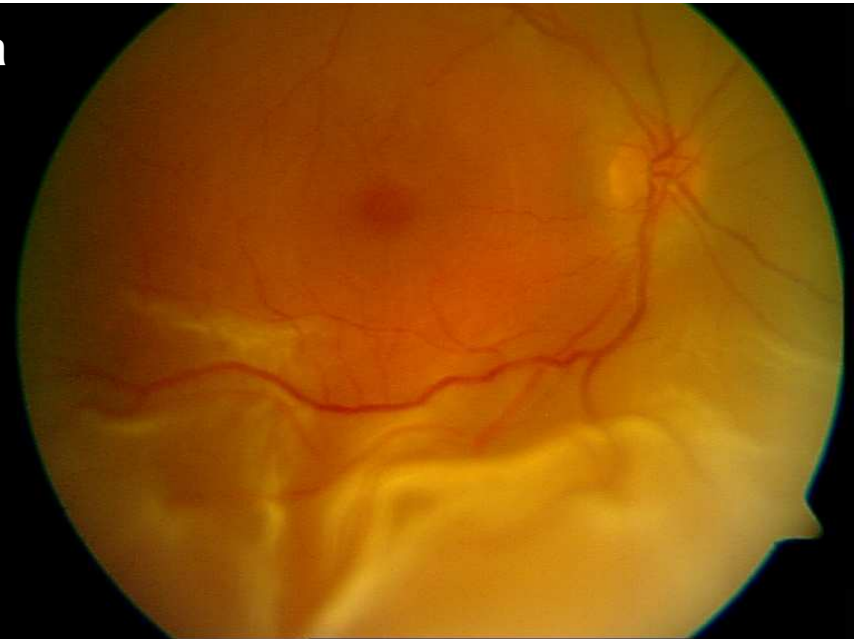
POST 2 aa

This fundus photograph shows a retina with a yellowish-orange hue. The optic disc is visible at the bottom center, with a network of retinal vessels extending outwards. There are several small, pale, circular spots scattered across the retinal surface, which are characteristic of drusen.

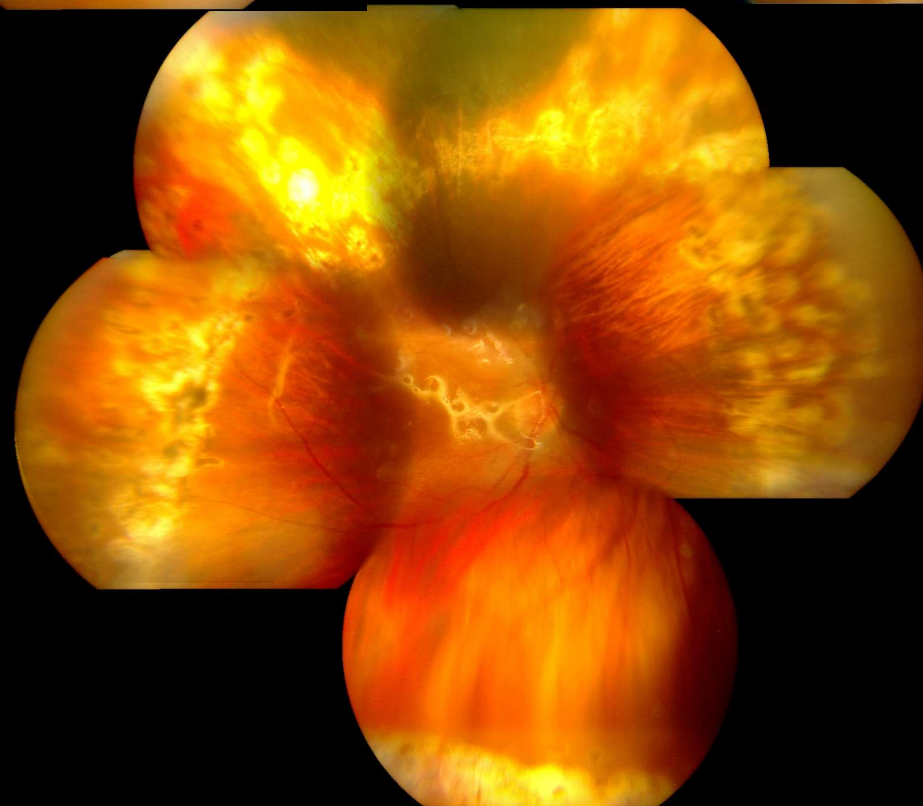
B. M. 60 aa

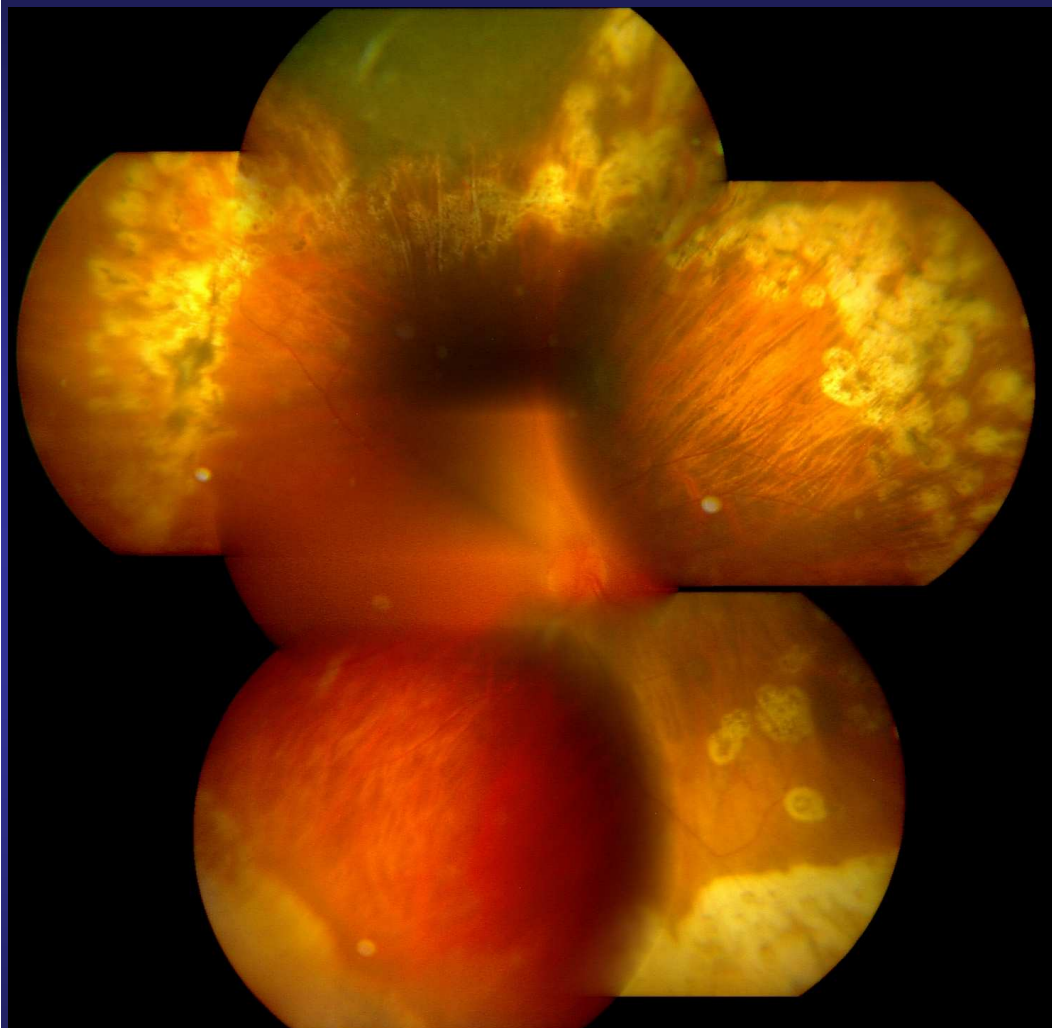


Pre

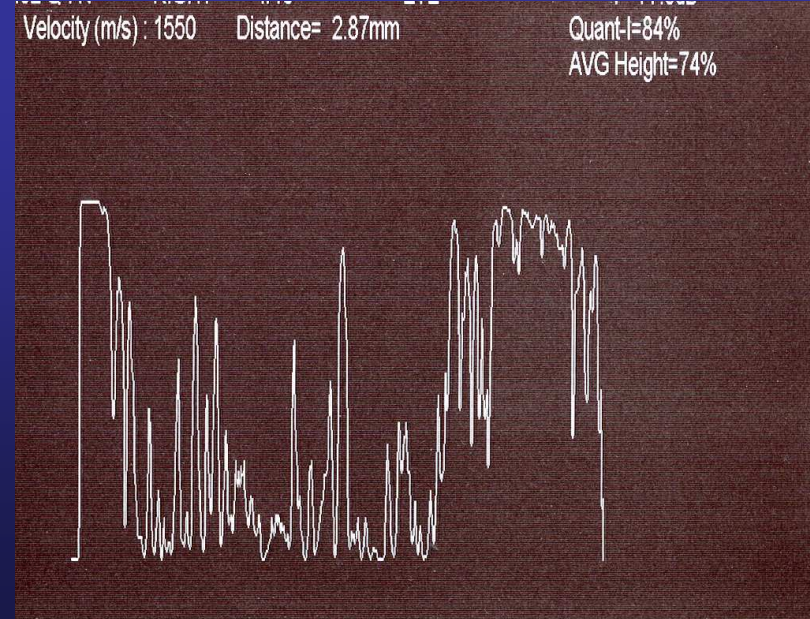
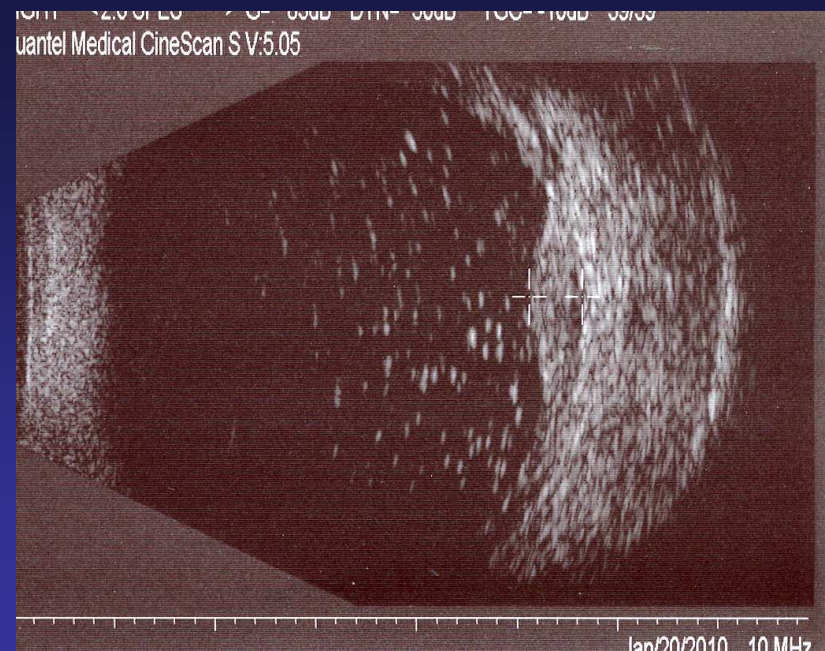


**Post
Follow-up:14 mesi**





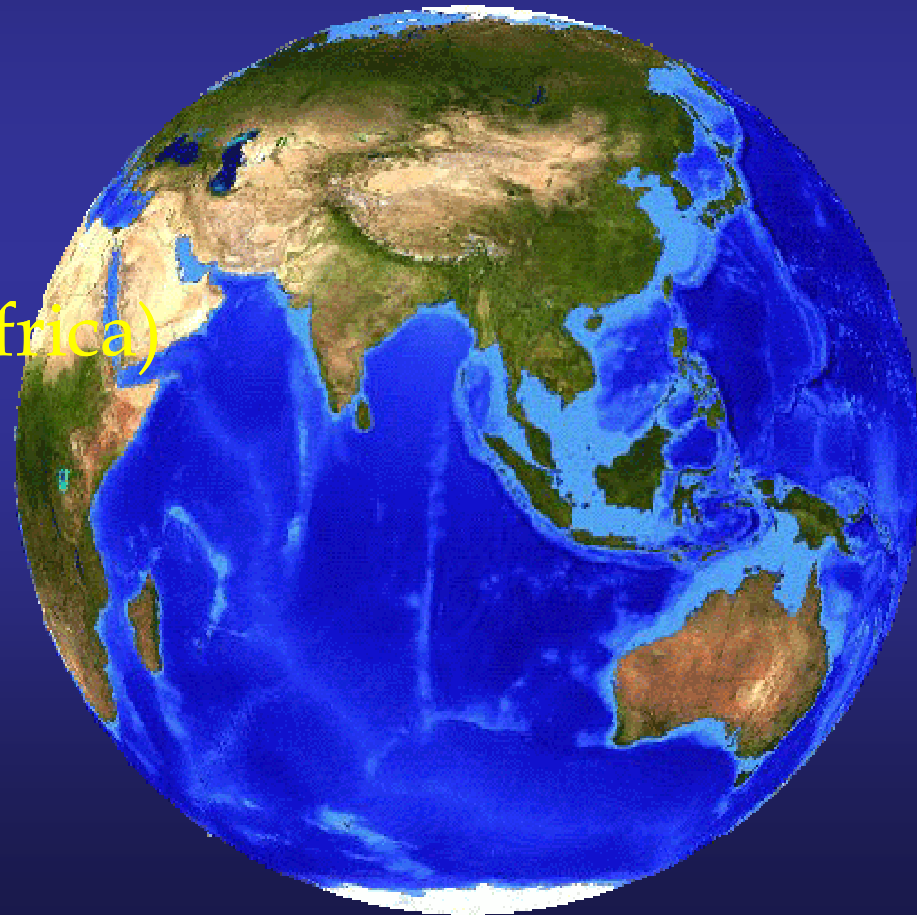
1 aa post
vitrectomia



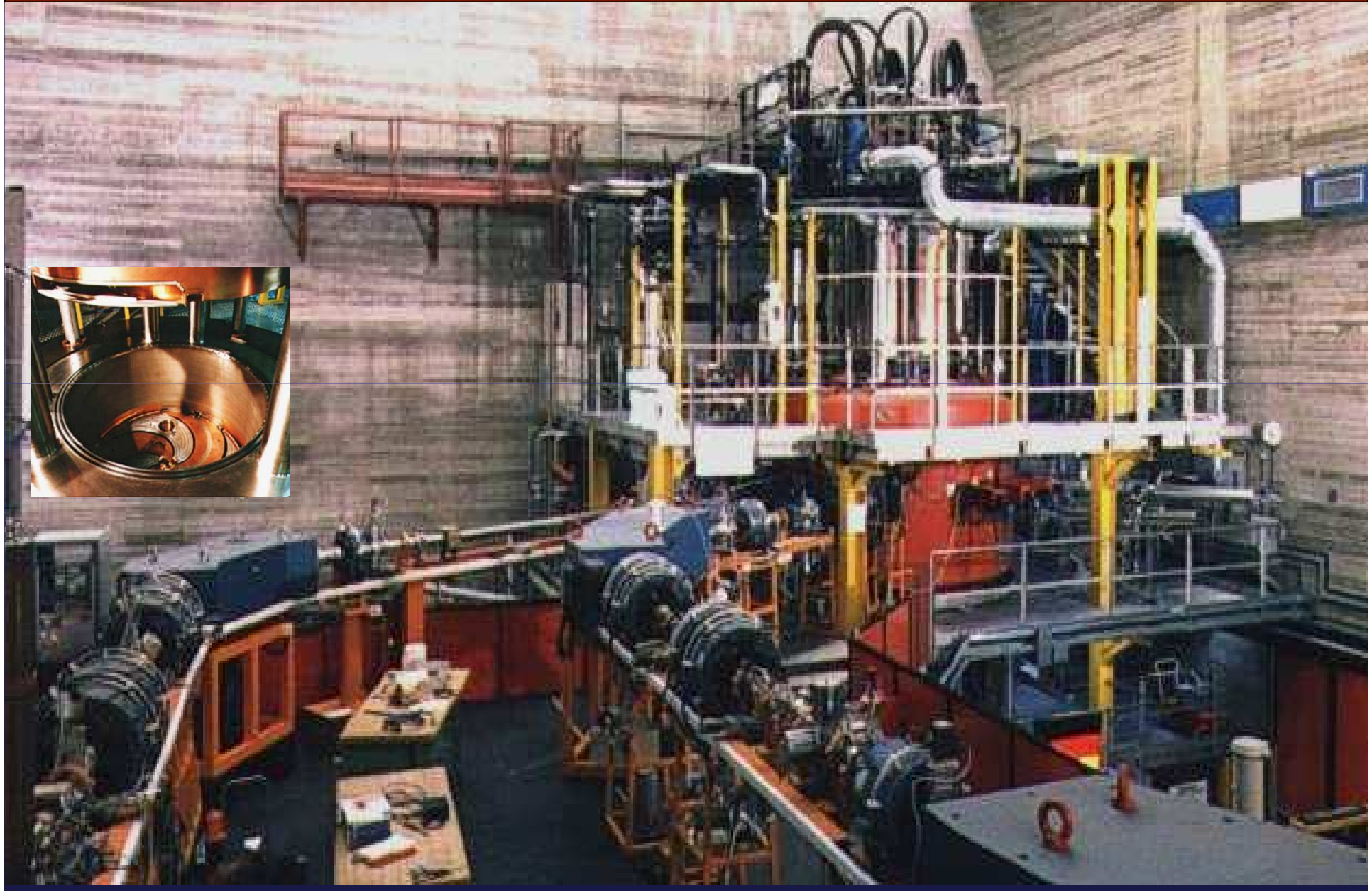
Adroterapia

1974: 1st Proton beam irradiation therapy- Gragoudas (USA)

Boston (USA)
Loma Linda (USA)
Vancouver (Canada)
Città del Capo (Sud Africa)
Villingen (Svizzera)
Clatterbridge (U.K.)
Nizza (Francia)
Orsay (Francia)
Uppsala (Svezia)
Berlino (Germania)
Catania (Italia)



Marzo 2002: primo trattamento di un melanoma della corioide in Italia (Catania) con protoni



```
graph TD; A(VISITA) --> B(Applicazione clips); B --> C(2 Simulazioni (in collaborazione con fisici medici, fisici nucleari)); C --> D(Trattamento); D --> E(Follow-up);
```

VISITA

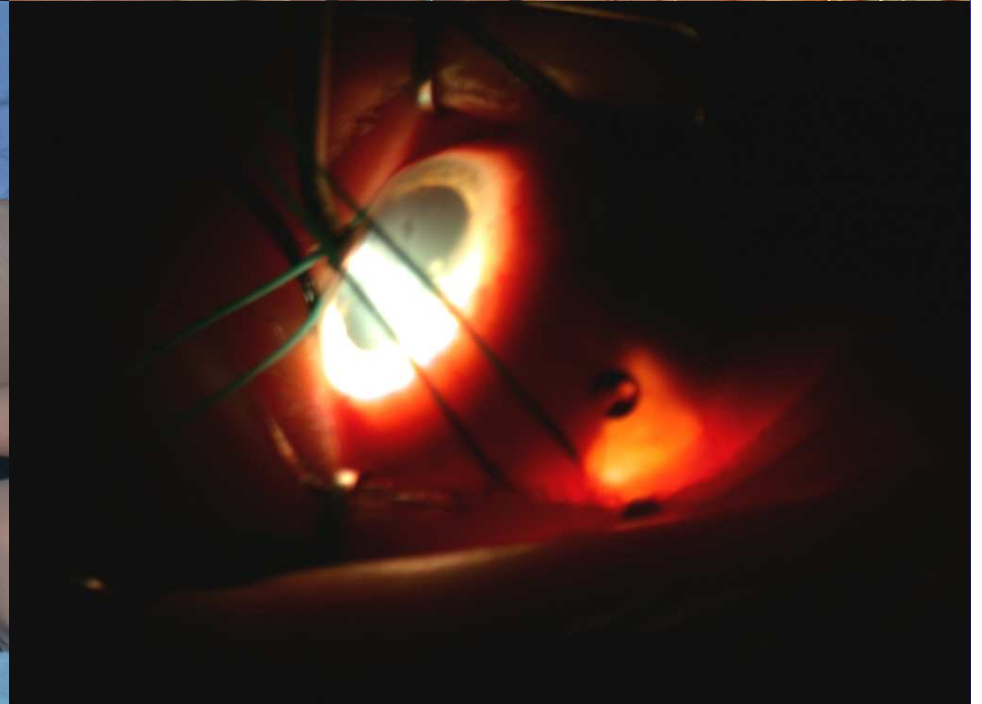
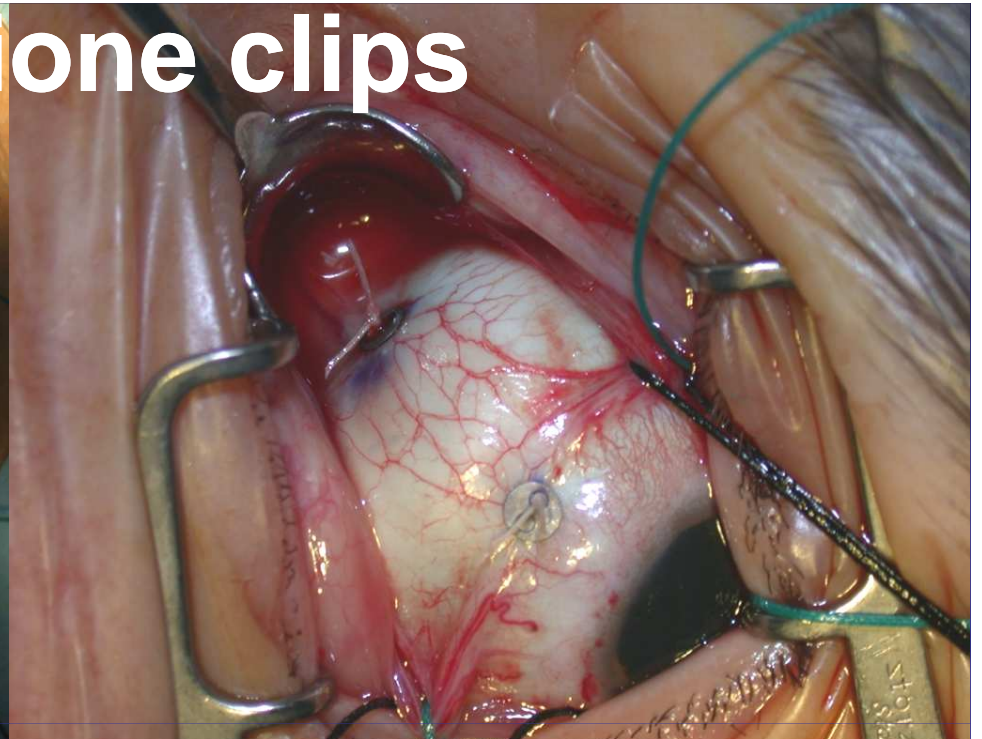
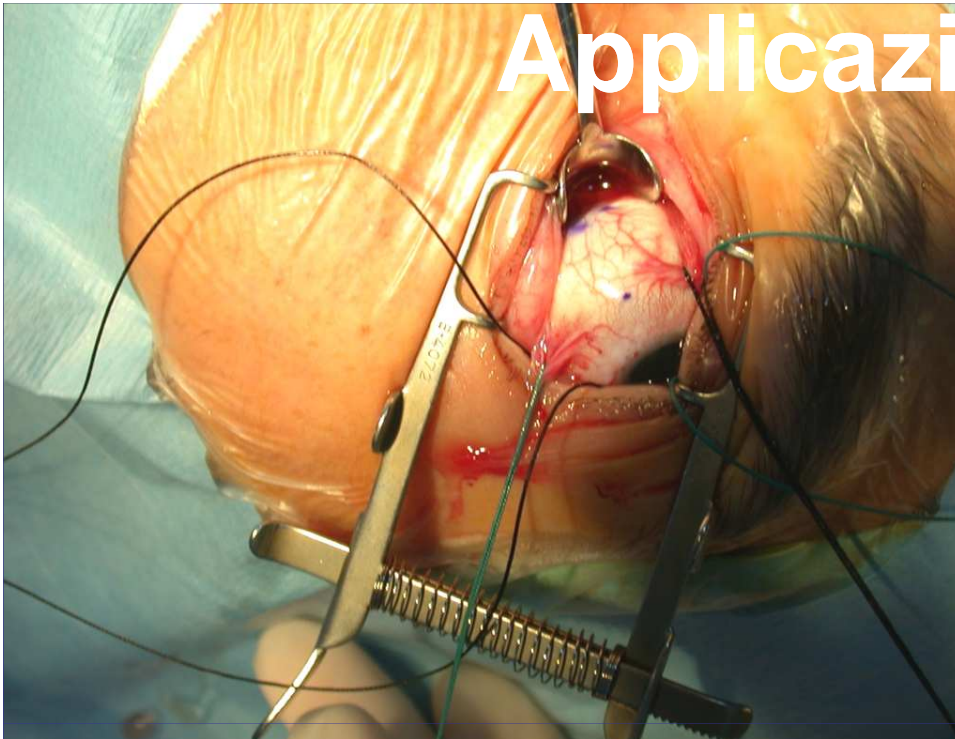
Applicazione clips

2 Simulazioni (in collaborazione con fisici medici, fisici nucleari)

Trattamento

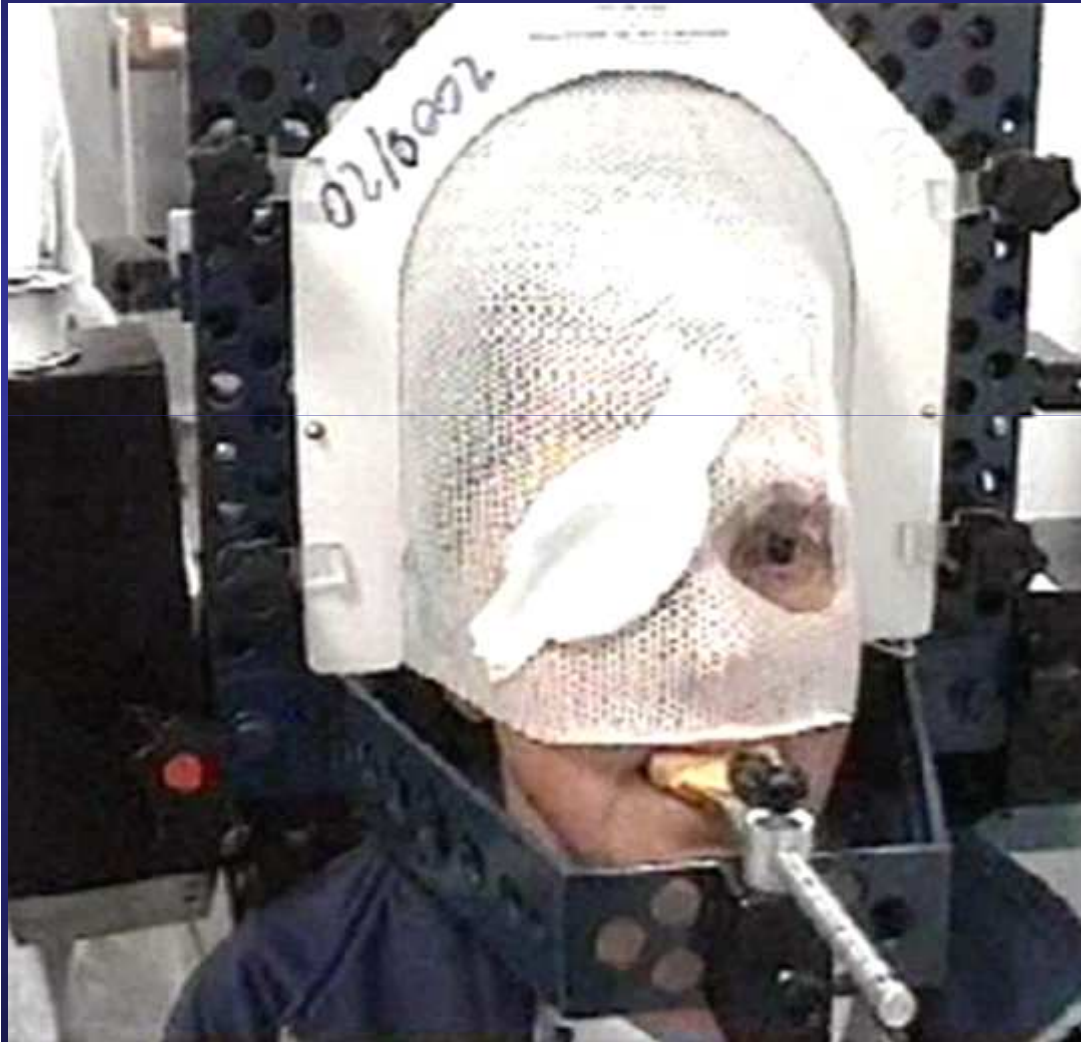
Follow-up

Applicazione clips

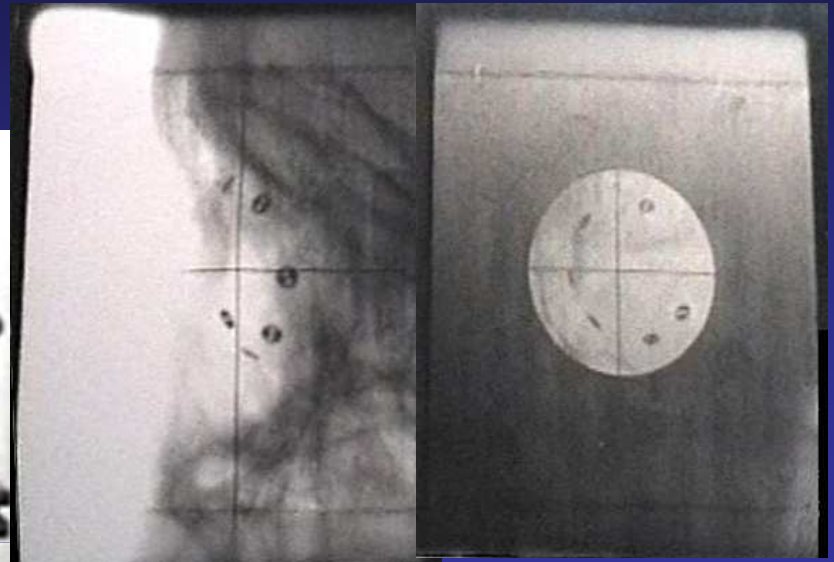


1^α e 2^α simulazione

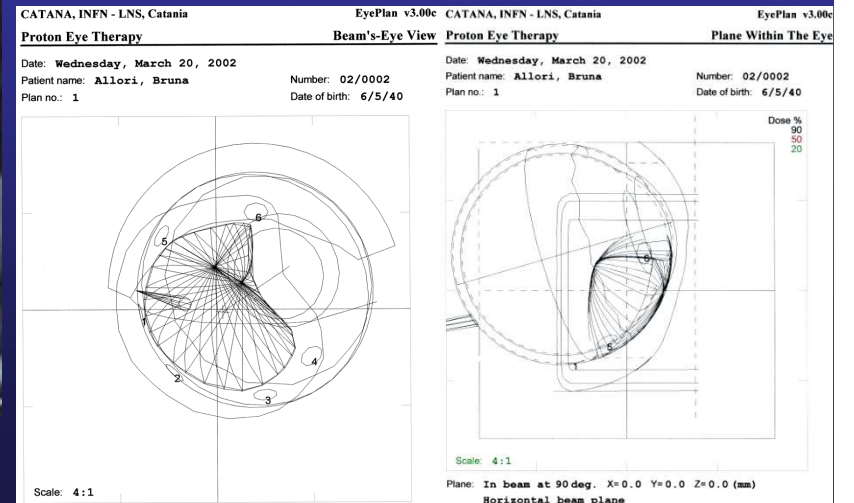
Maschera



Localizzazione radiologica clips



Piano di trattamento



Trattamento

4 sedute in giorni consecutivi
(totale energia 60 Gy)
durata seduta: ~ un minuto

Meccanismo d'azione

Effetto citotossico diretto sulle cellule: danno del DNA ed altre strutture cellulari

Effetto fibro-sclerosante sui vasi mediante provocazione di vasculite



SEGNI DI EFFICACIA DELLA TERAPIA

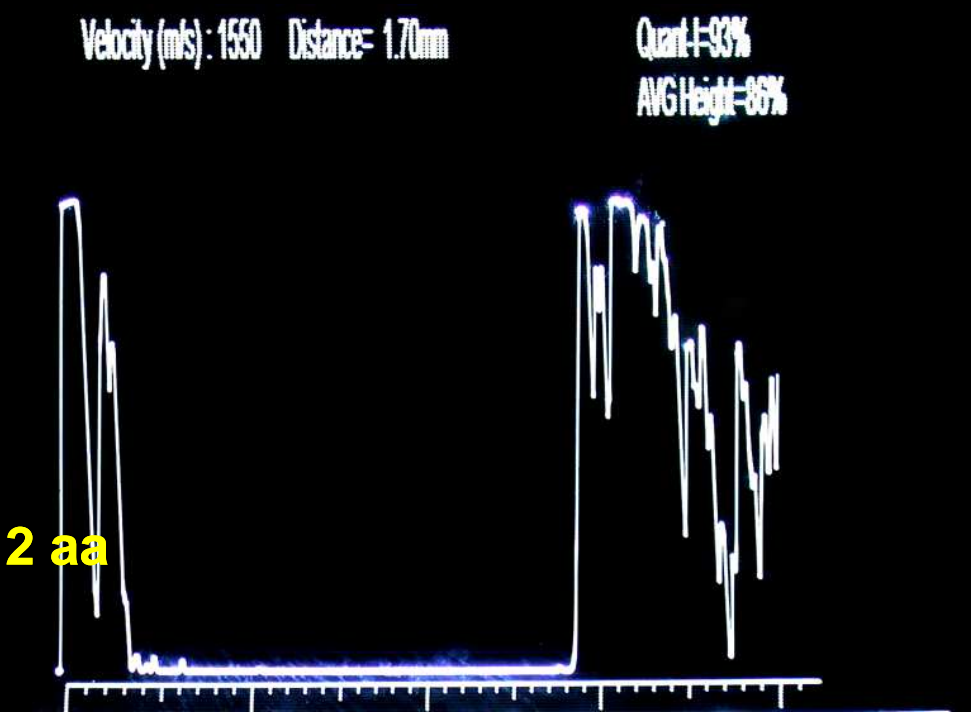
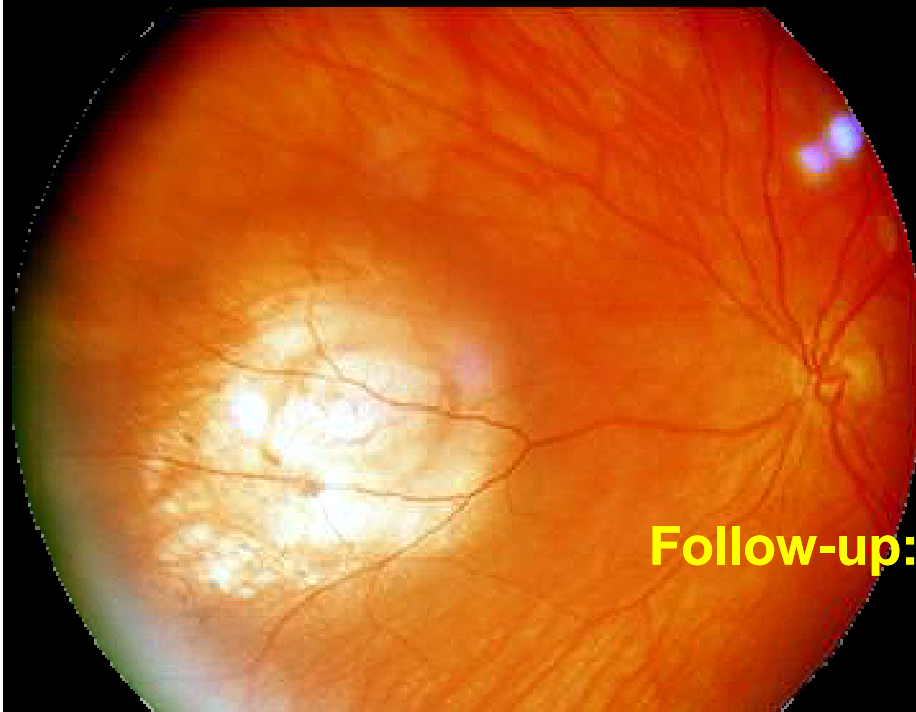
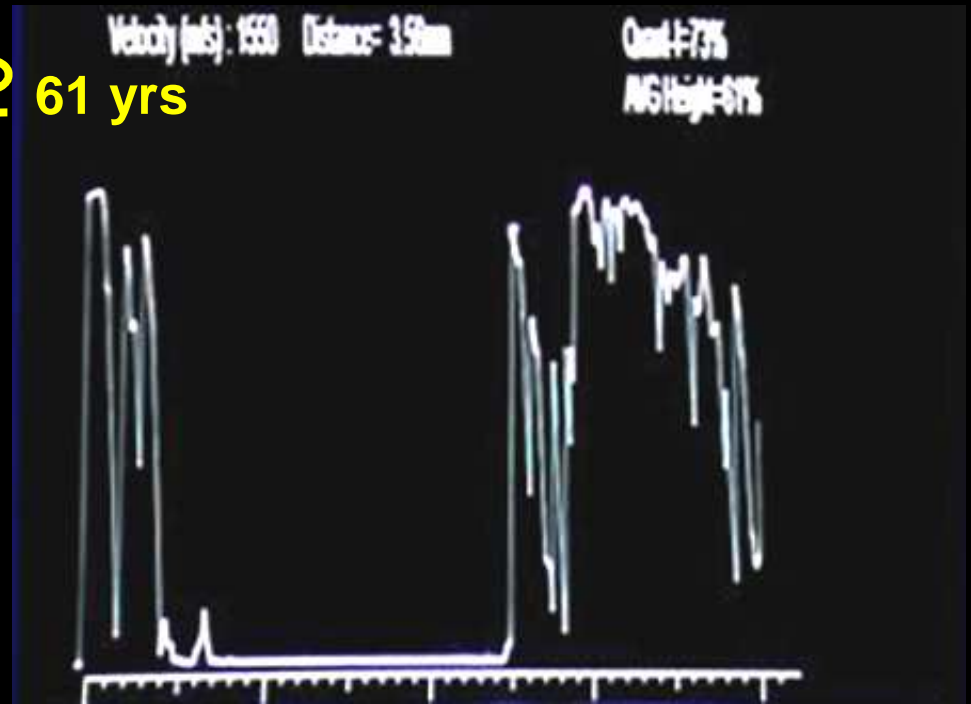
- La riduzione dello spessore avviene progressivamente, dal 3°-18° mese dal trattamento

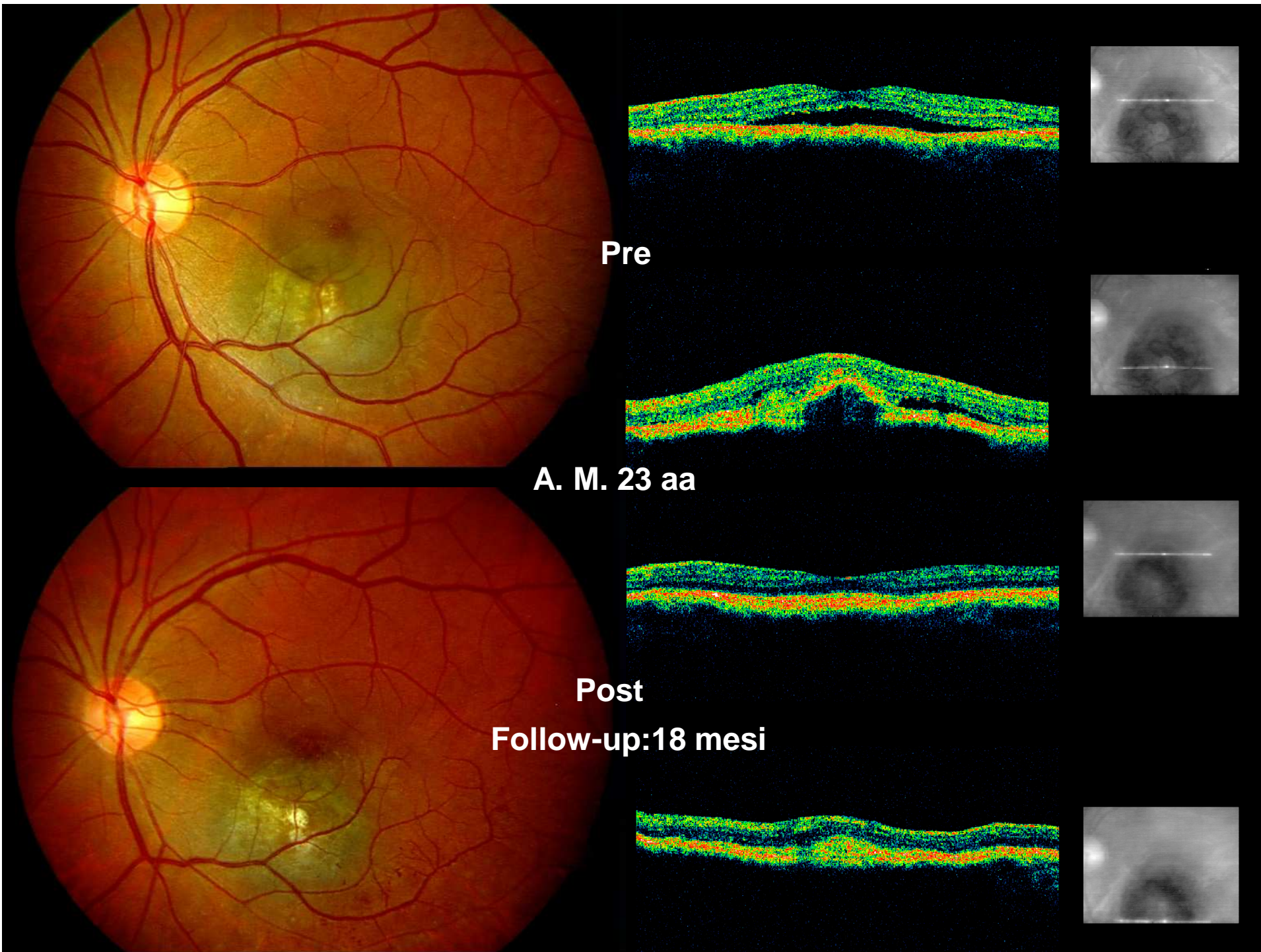
Raramente il tumore scompare; solitamente si ha una riduzione del 40% del loro spessore iniziale

- Riassorbimento del fluido sottoretinico (dopo 6-9 mesi)

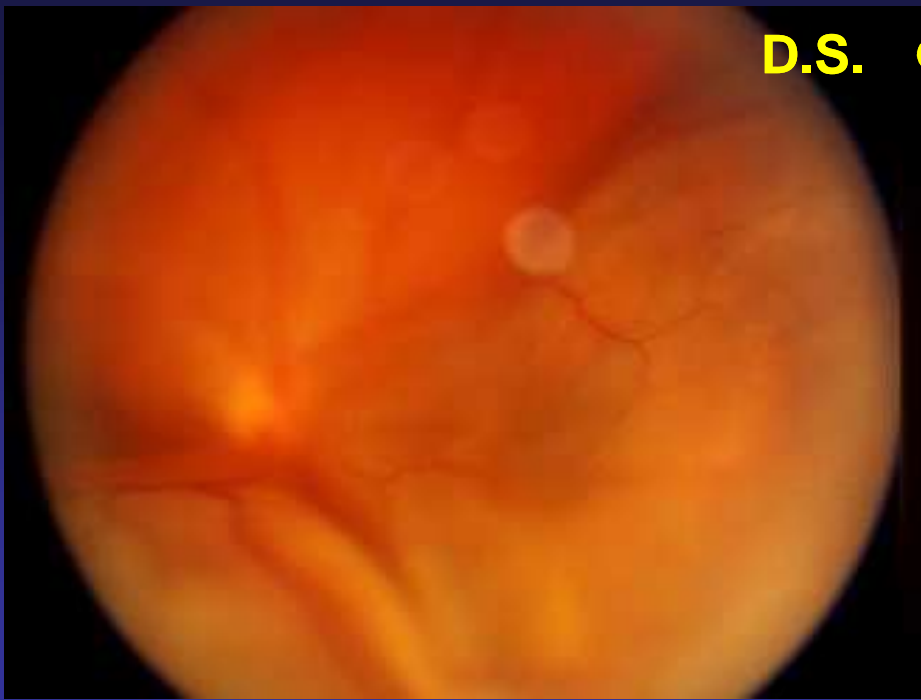
Nel 10% dei casi si può verificare un iniziale incremento del DR

- L'area corioretinica circostante al tumore mostra cambiamenti di tipo atrofico

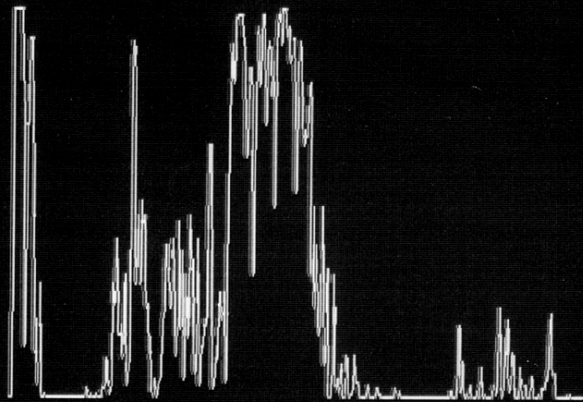




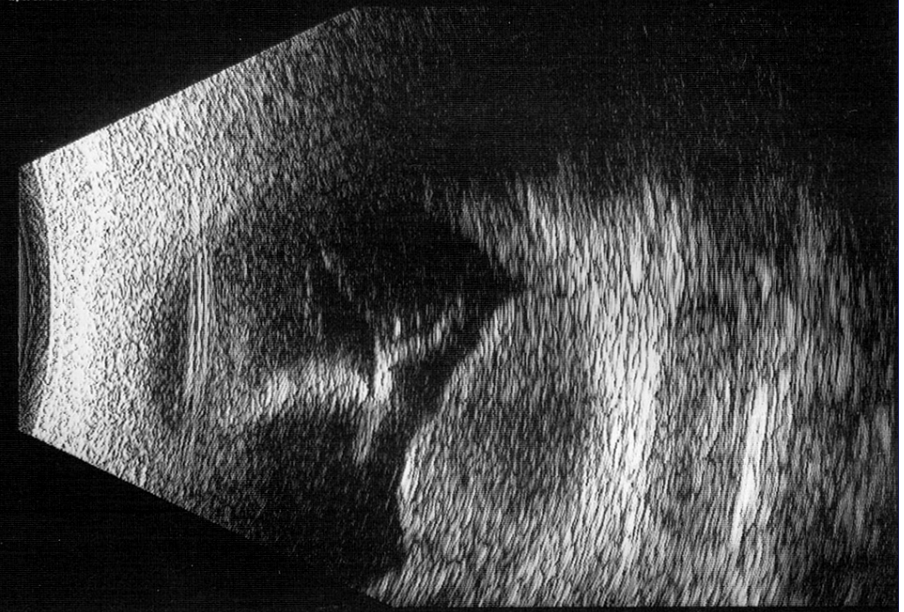
D.S. ♂ 61 anni



DIAGNOSTIC RIGHT #1 ETC 140.100
Velocity (m/s) : 1550 Distance= 10.89mm
AVG Height=30%



RIGHT G-1030B DTN- 000B TGC- 000 59/59
Quantel Medical CineScan S V:4.03

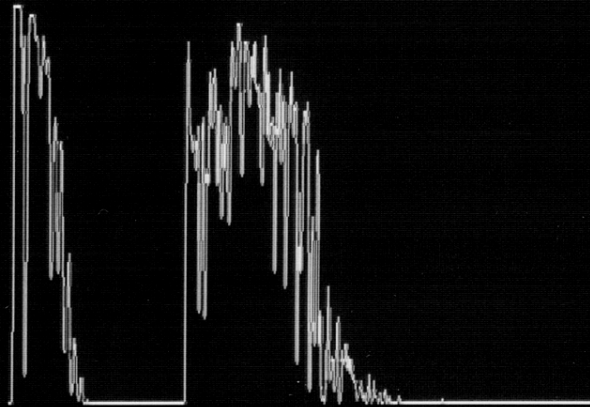


July/07/2003

Follow-up: 30 mesi

Velocity (m/s) : 1550 Distance= 5.27mm

Quant-I=78%
AVG Height=71%



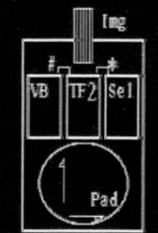
75.80dB 0.20dB/Cm 7:30P 03/11/05 - 2:04PM
LOG
TF2



NO. SCAN NAME

NO.	SCAN NAME
1	7:30P
2	7:30P
3	7:30P ✓

TOTAL ENTRIES: 3



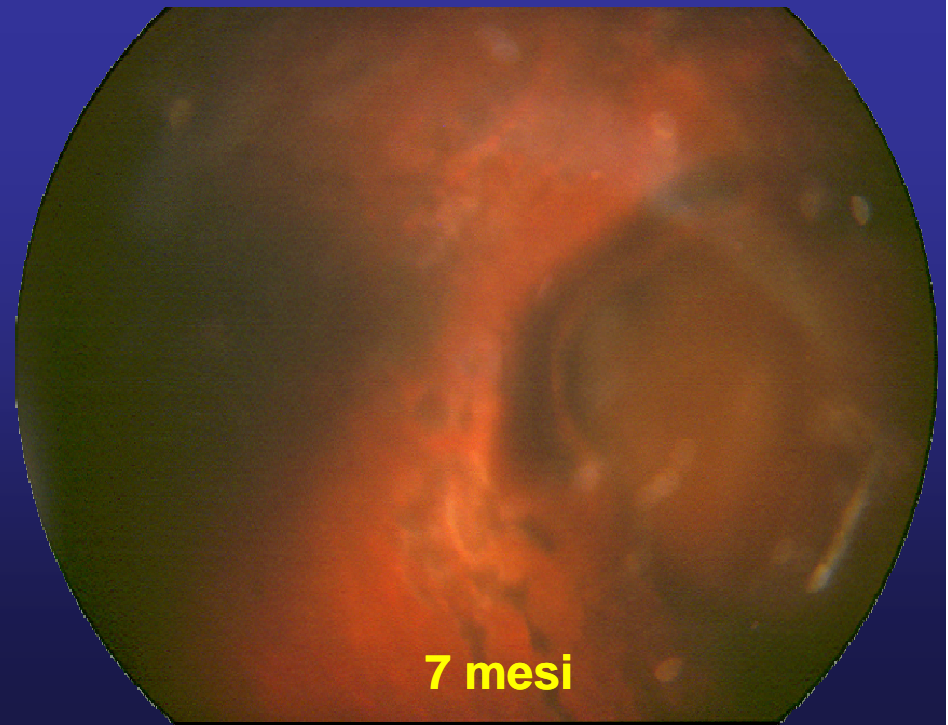
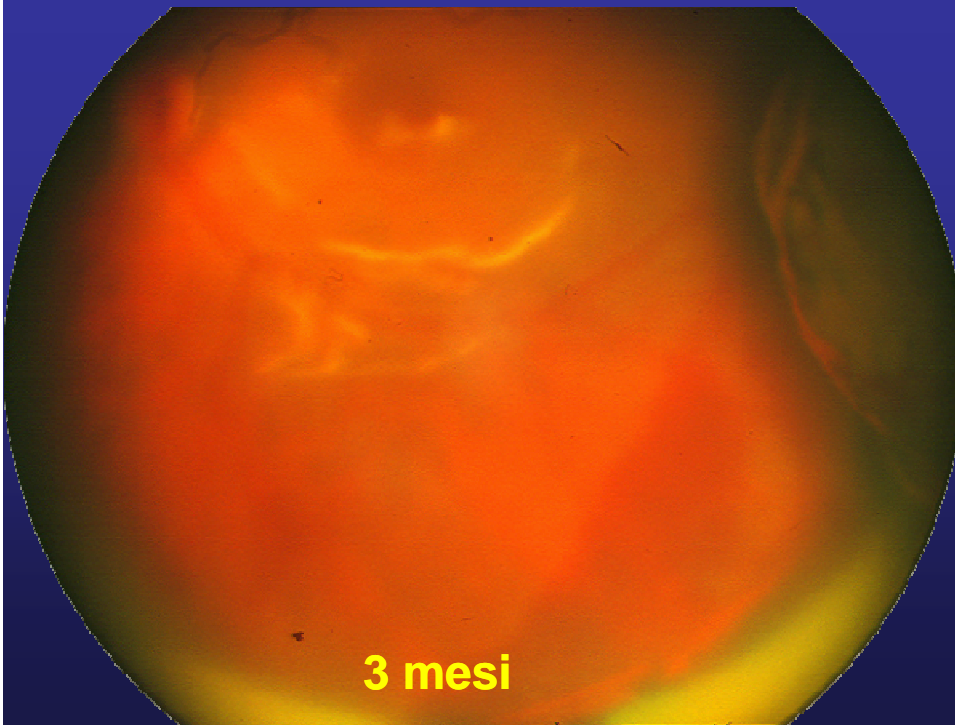
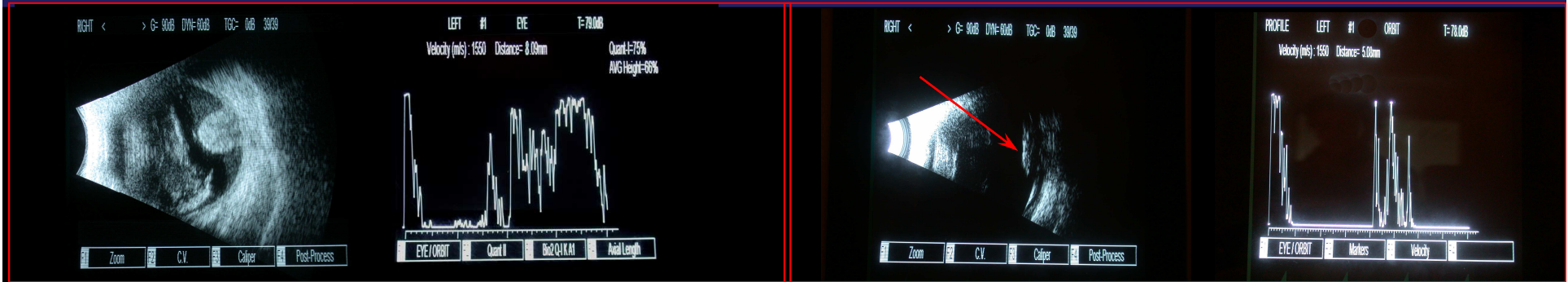
LOADING SCAN 7:30P ... PLEASE WAIT

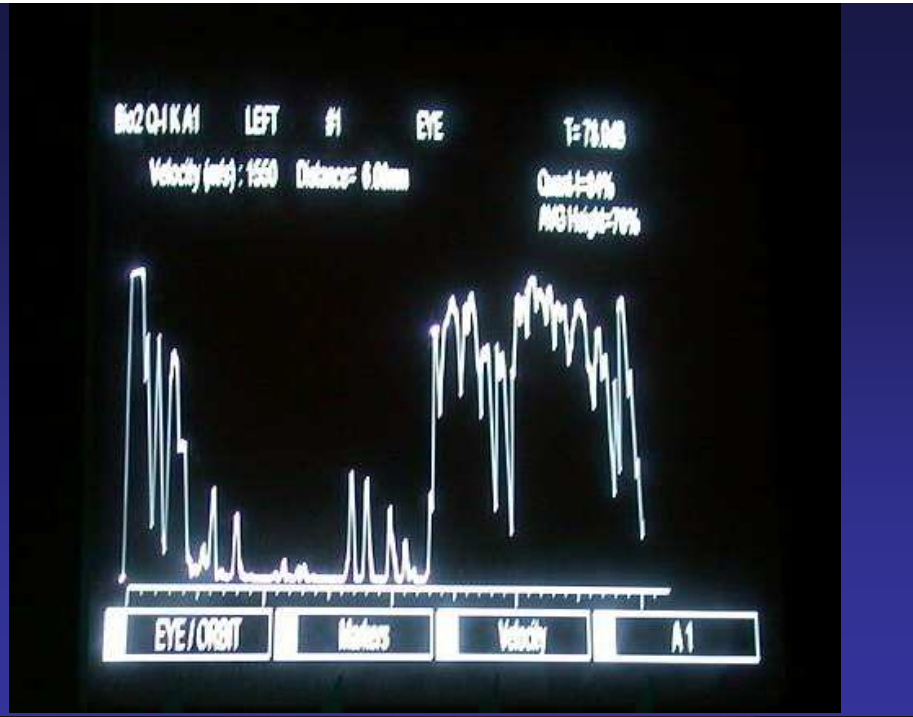
PRINT ERASE CALIPER QUAD SIZE QB SCAN BSCAN RETURN

N.G. ♀ 54 anni

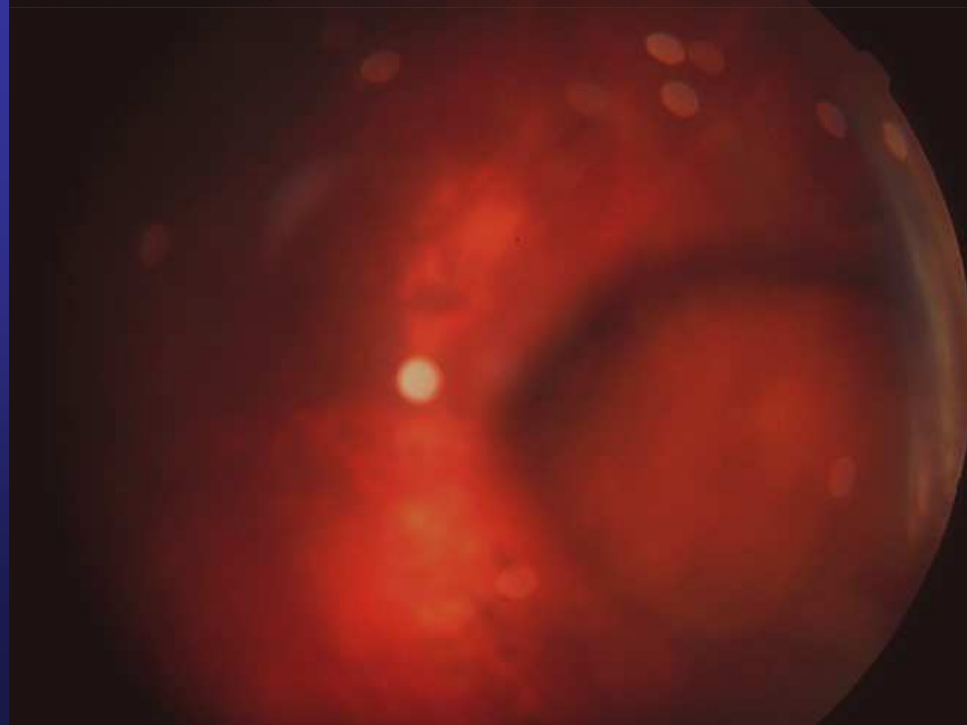
Pre

Dopo 7 mesi





**FOLLOW-UP: 43 mesi
(Dopo rimozione olio di silicone)**



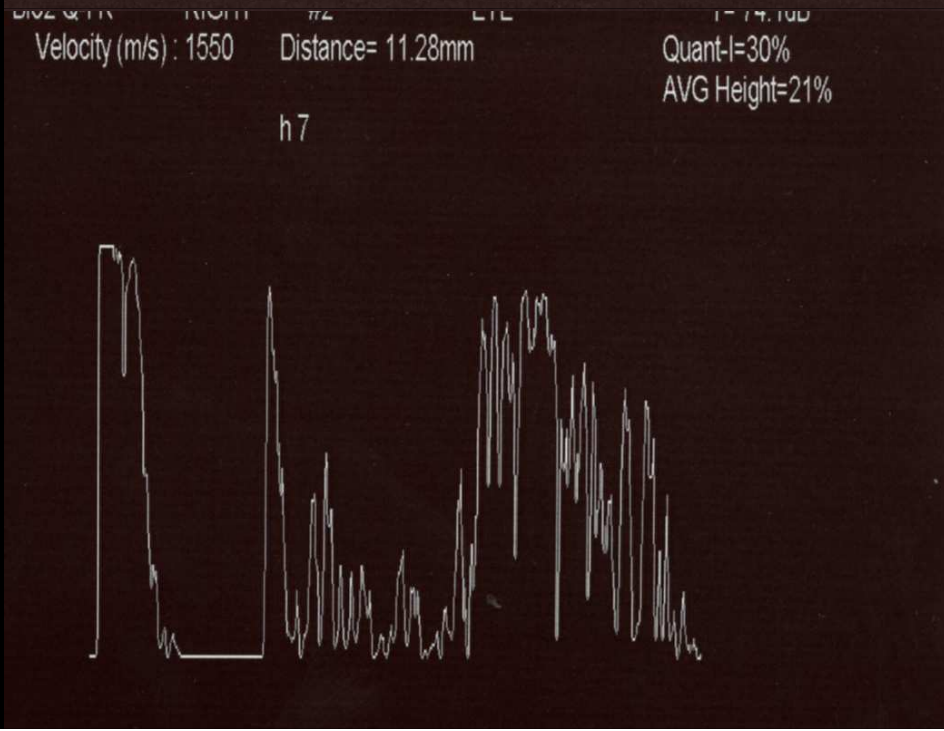
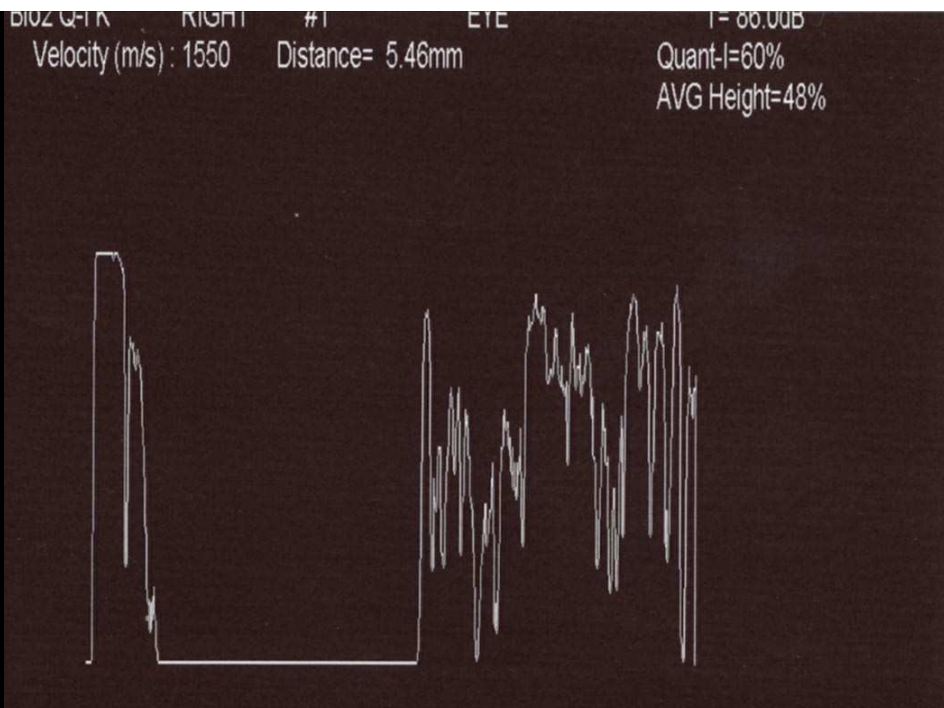
SEGNI DI RECIDIVA LOCALE

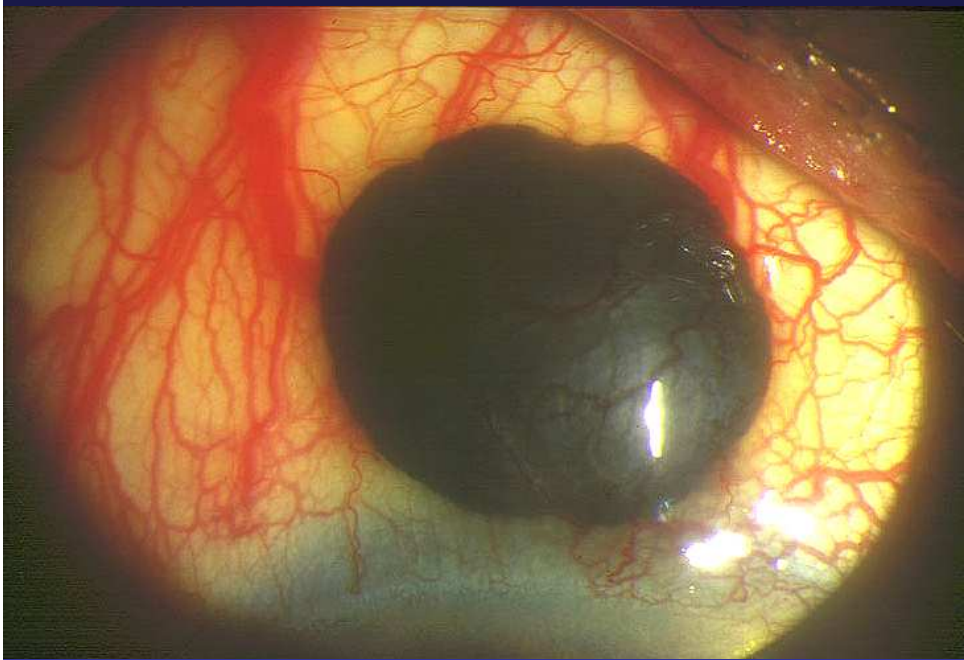
- Recidiva marginale, lungo i bordi dell'area irradiata (più frequente dopo brachiterapia o TTT)
- Allargamento generalizzato della massa con aumento dello spessore, dei diametri e del liquido sottoretinico
- Interessamento per 360° (ring melanoma)

Char DH, Ophthalmology 1993,100:1547-54

Il tasso di recidiva locale è maggiore nei melanomi trattati con placche di ^{106}Ru (11%) rispetto a quelle di ^{125}I (4%) o trattati con adroterapia (5%)

Wilson MW, Ophthalmology 1999,106:1579-87





Una estensione extrasclerale si verifica in circa 8% dei tumori

Pach JM et al, Am J Ophthalmol 1986

Il diametro basale massimo (LBD) è il parametro più significativamente legato alla comparsa di estensioni extrasclerali

Se l'estensione extrasclerale è piccola (<3 mm) si procede al trattamento conservativo (protonoterapia con larga zona di irradiazione perilesionale o brachiterapia che include l'area)

La presenza di estensioni extrasclerali grandi (>4 mm): diminuisce significativamente la percentuale di sopravvivenza (22%)

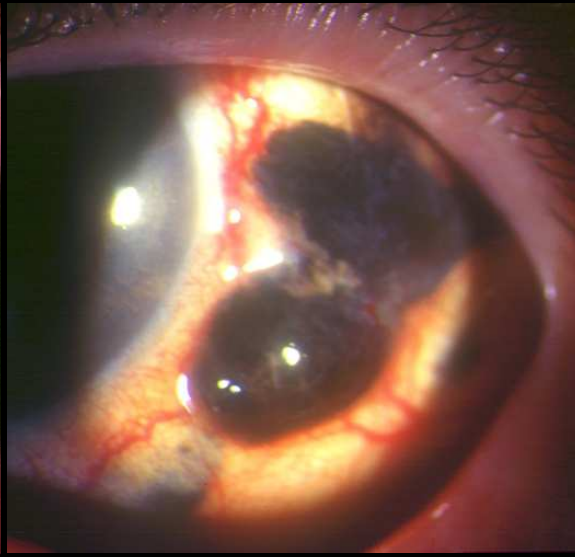
Aumenta il rischio di recidive locali ed orbitarie anche dopo enucleazione

Gragoudas ES et al, Ophthalmology 1991

Bercher L, Zografos L Egger E et al, Klin Mbl Augenheilk 1992

Coupland S et al Ophthalmology 2008

RIGHT < > G- 90dB DYN- 60dB TGC- 0dB 39/30



Zoom CV Caliper Post-Process

PAZ: Catani Rosa C1 Ocul a82 12-AGO-03
 10:44:56AM
 C3e * 8Hz
 3.5MHz 120mm
 FEG.B.FL

POT = 0dB
 55dB 1/3/S
 GUAD = 2dB
 •CALIBRO I

II SEG.

x DISTANZA = 14.8mm
 + DISTANZA = 18.1mm

Gatani Rosa Febronia RAD-OSF, S. PAMBINO-CATANIA
 8127/31 MARCONI Select/SF
 8506-23H2 18 Aug 2003 09:15:28
 230.7 mm 140kV, 103mA
 SG 430.0 mm
 SW 11.1 mm
 F 1.80
 IE 0.30

R

P

C1 W1 221

Casistica Sospetti Tumori Uveali

Marzo 2002 – Marzo 2010

	N° OCCHI	%
Nevi	140	(27,7%)
Melanomi	288	(58,3%)
Tumori Metastatici	20	(3,9%)
Emangiomi coroideali	12	(2,4%)
Melanocitoma	2	(0,4%)
Amartomi	3	(0,6%)
Maculopatia correlata all'età di tipo emorragico	8	(1,6%)
Emorragia sottoretinica in emofilico	2	(0,4%)
In osservazione	18	(3,5%)
Distrofia ep. pigmentato	5	(1%)
Osteoma	1	(0,2%)



Marzo 2002 – Marzo 2010

276 + 12 occhi

Acuità visiva: p.l. – 10/10

140 uomini, 148 donne Età 33- 86 aa (media 59,40 aa)

TTT	4	(1,1%)
Tumorectomia	4 ab esterno	(1,9%)
	1 ab esterno + placche	(0,4%)
	5 ab interno	(1,1%)
Placca di rutenio	26	(9,9%)
Protoni	172*+ 8*	(68,1%)
Chemioterapia	2 esteriorizzato, metastasi epatiche multiple	(0,7%)
Enucleazioni	49 + 4** primarie	(19,5%)
	13 secondarie	(4,7%)

* 3 associato a vitrectomia con olio di silicone

* Inviati a Losanna (stop dell'acceleratore per periodica manutenzione)

** Enucleati dal proprio oculista

B. Damato, K. Lecuona: Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment. *Ophthalmology* 2004; 111: 977-983

January 1993 – August 2002

1632 eyes

836 men, 796 women

Age 14- 94 yrs (mean 59,9 yrs)

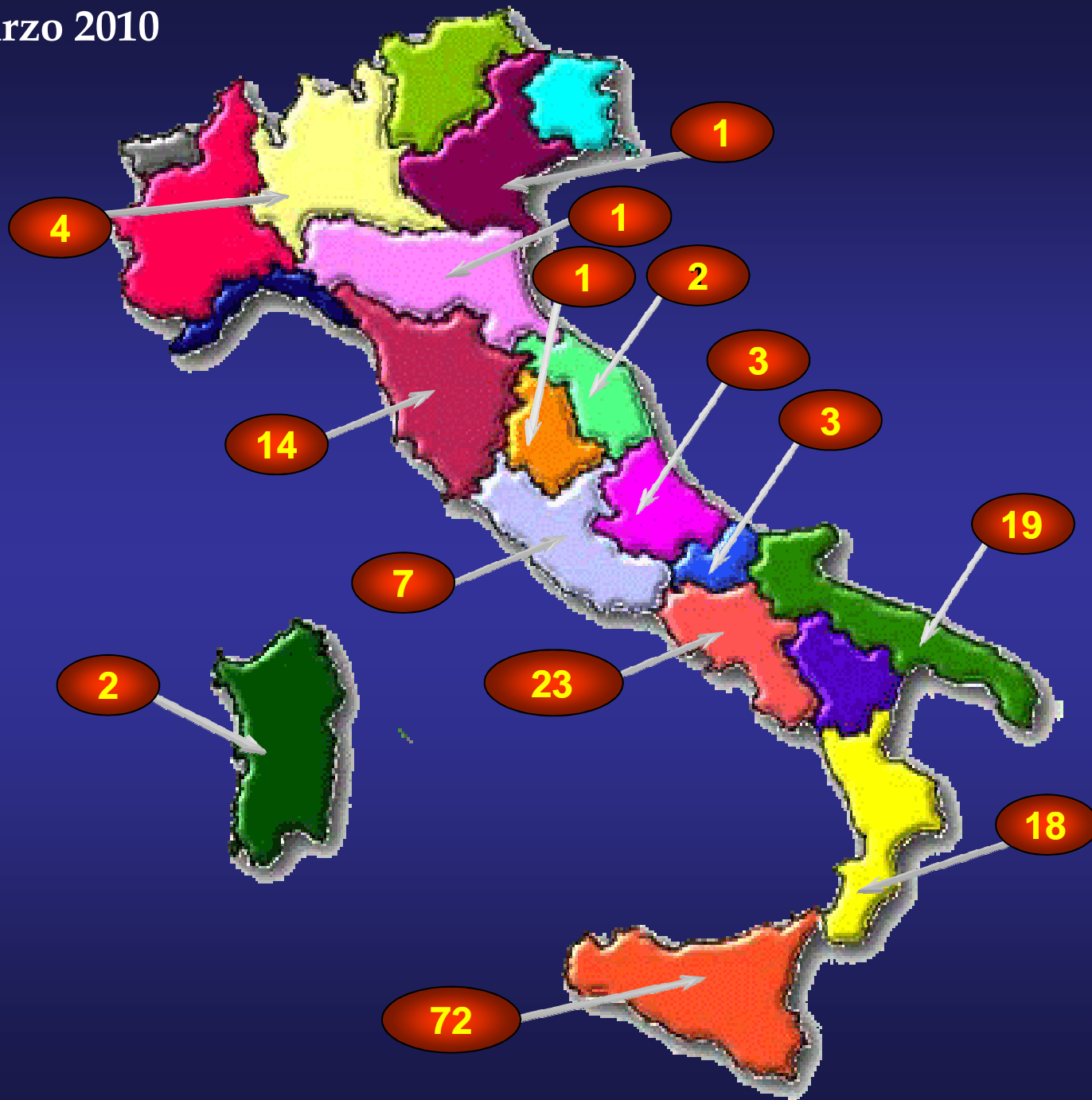
Visual acuity: I.p. – 10/10

TTT	41		(2,5%)	(1,6%)
Tumorectomy	180	Ext. approach	(11%)	(2,4%)
	60	Int. approach	(3,7%)	(1,6%)
Rad. plaque	511		(31,3%)	(4,7%)
Proton beam	273		(16,7%)	(60,3%)
Photocoagulation	2		(0,1%)	-
Enucleation	I° 565		(35%)	(24,6%)
	II° 87		(8,1%)	(2,4%)

Our case report

Marzo 2002- Marzo 2010

Totale 172



Polonia 1

Marocco 1

Marzo 2002- Marzo 2010



180 occhi di 180 pazienti con melanoma della coroide sono stati trattati con protonoterapia

172 occhi

8 seguiti in altri centri

FOLLOW-UP: RANGE 4-84 mesi, MEDIA: 61 mesi

88 donne

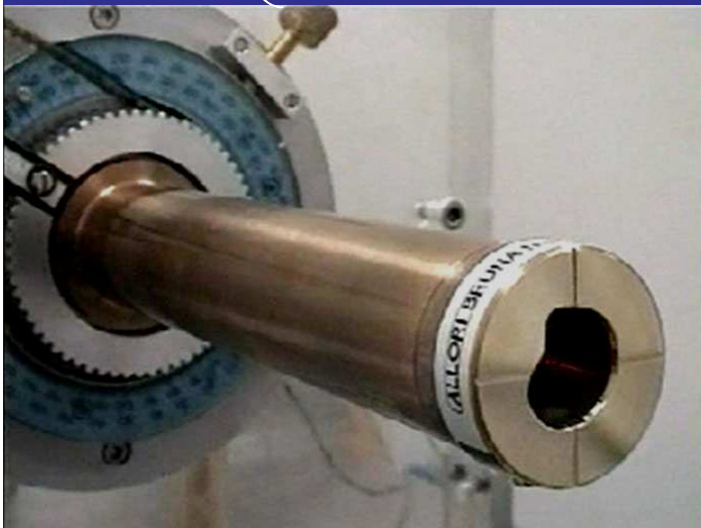
(ETA' 26-88 anni, MEDIA 60.67 anni)

84 uomini

12 morti per malattia metastatica (7%)

1 morto per patologie non correlate al melanoma uveale (0.6%)

13 enucleazioni secondarie (7.6%) : 9 per glaucoma neovascolare; 2 per perforazione corneale; 2 per recidiva



COMPLICANZE POSTTRATTAMENTO (letteratura)

Madarosi

Blefarite

Atrofia e/o discromia
localizzato delle palpebre

Superficializzazione clips

Congiuntivite cronica

Iposecrezione lacrimale

Stenosi vie lacrimali-epifora

Disepitelizzazione corneale
(durante trattamento)

Distrofia corneale / ulcerazione

Iridociclite

Cataratta

Glaucoma neovascolare

Otticopatia

Maculopatia

Retinopatia da raggi

Emorragie 

Distacco di retina

Assottigliamento o
perforazione della sclera

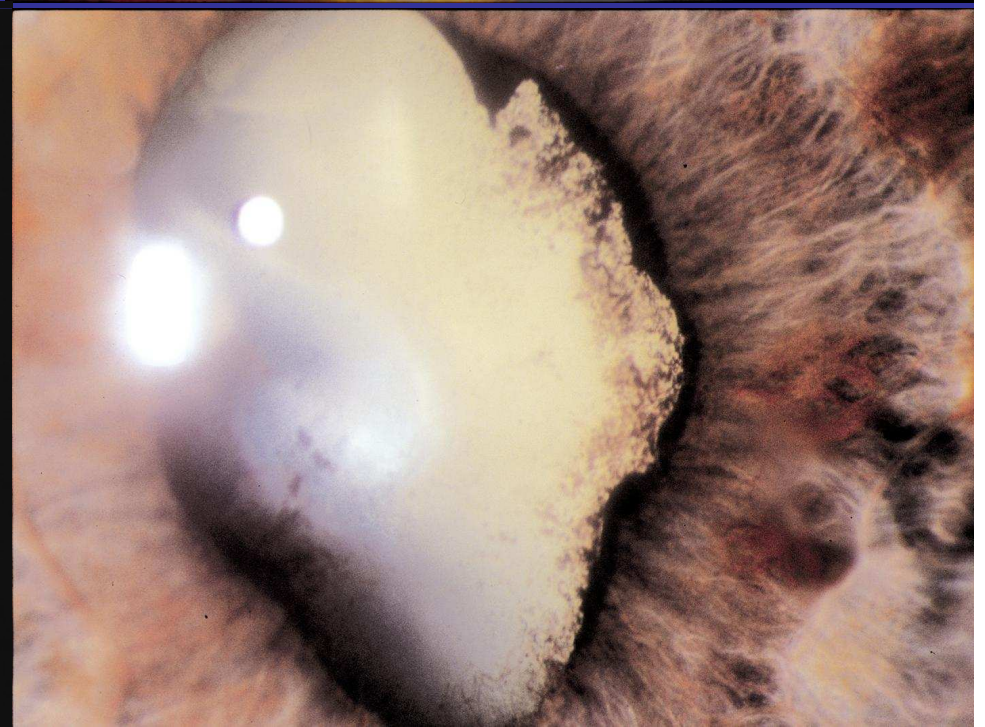
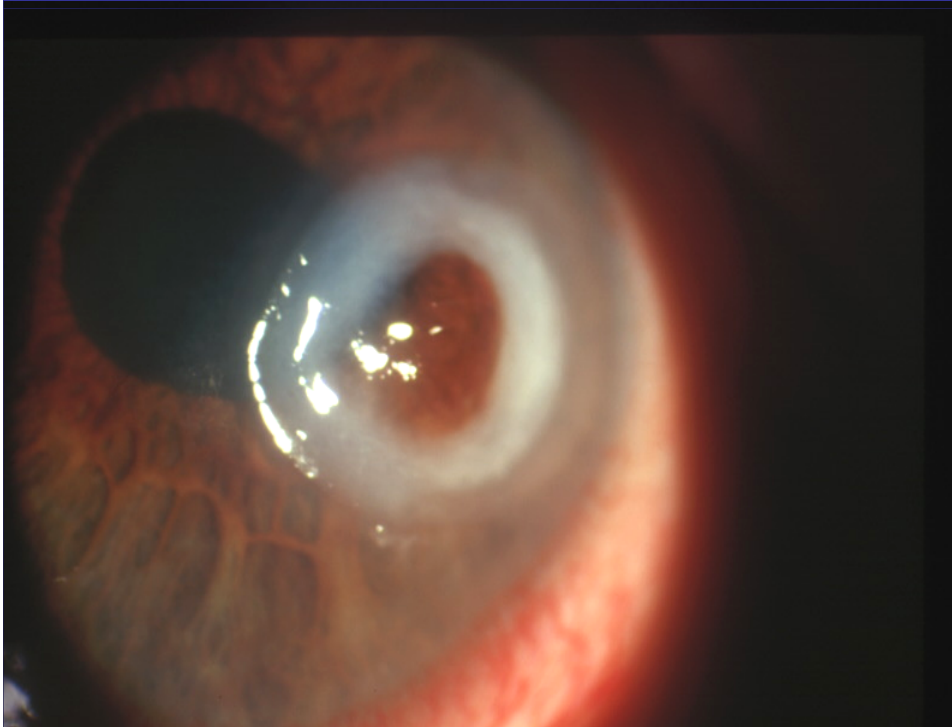
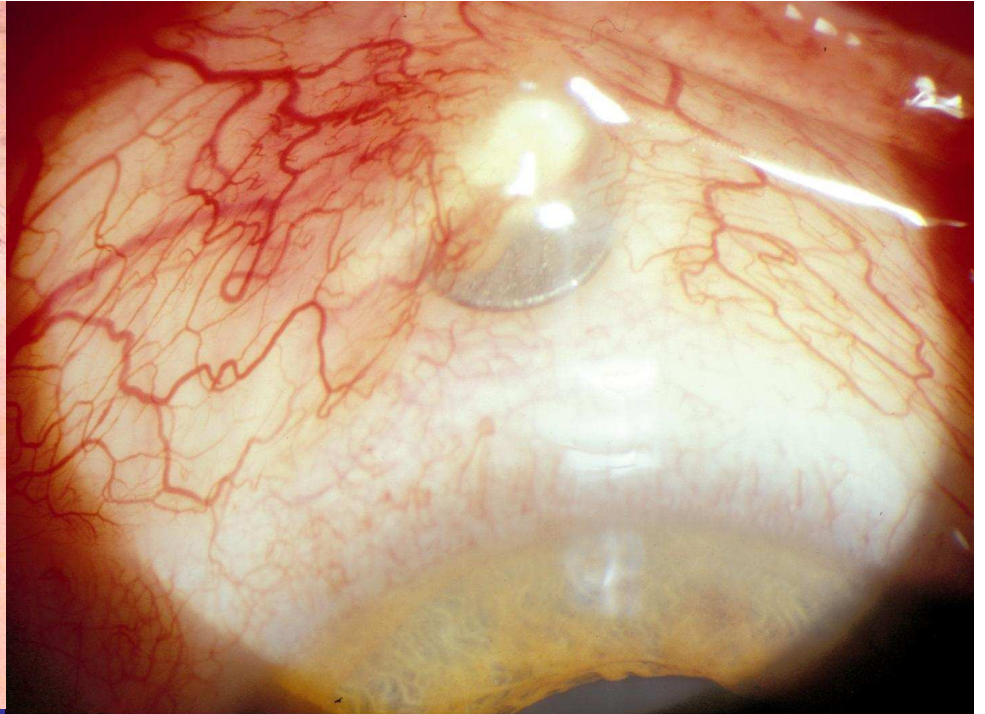


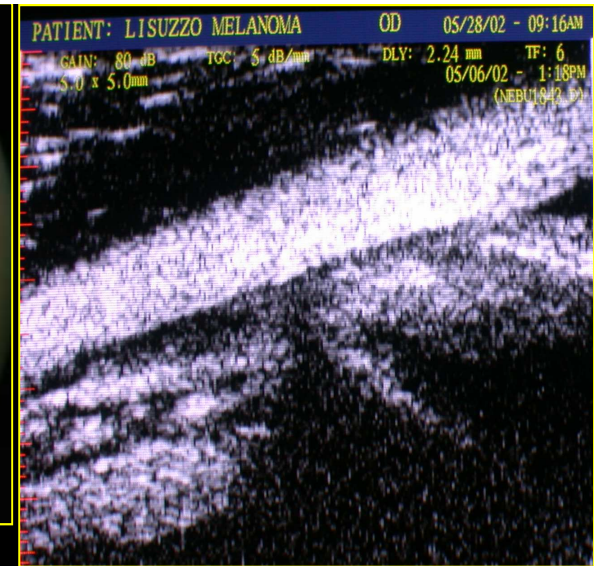
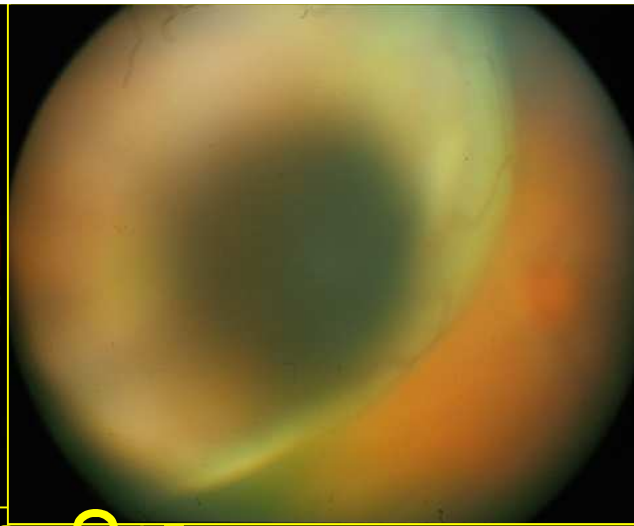
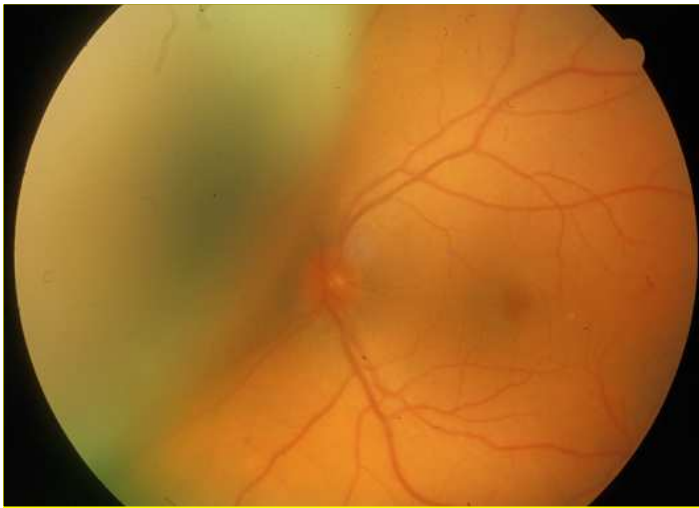
	n° occhi	%
Deceduto	12*	(1,2%)
Recidiva	2	(1,2%)
Dermatite palpebrale	90	(26,7%)
Discromia palpebrale	38	(4,6%)
Superficializzazione Clips	20	(6,9%)
Perforazione corneale	2	(1,2%)
Iridociclite	10	(9,3%)
Cataratta	48	(16,2%)
Glaucoma Neovascolare	30	(5,1%)
↑ Distacco di retina	10+2*	(13,9%)
Emorragia Vitreale	10 ^o	(6,9%)
Otticopatia	10	(4,6%)
Retinopatia da radiazioni	20	(1,2%)

*malattia metastatica

* Ridotto nel tempo

^o Risolte con terapia medica



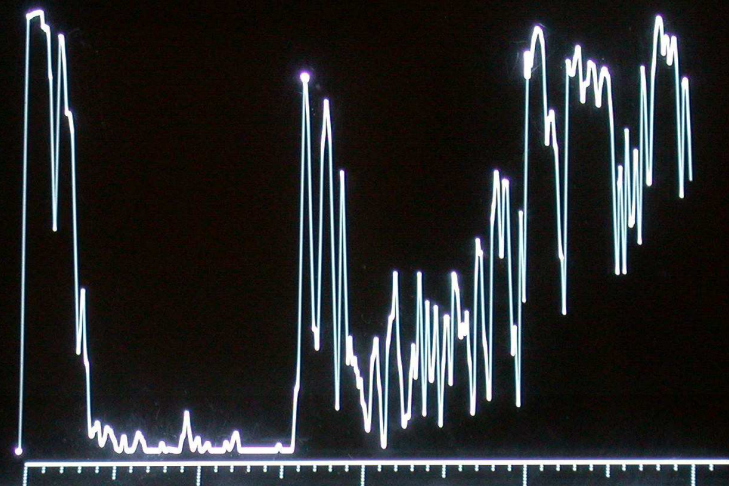


L.G. ♀ 35 aa

Bio2 Q-IKA1 LEFT #1 EYE T=79.0dB

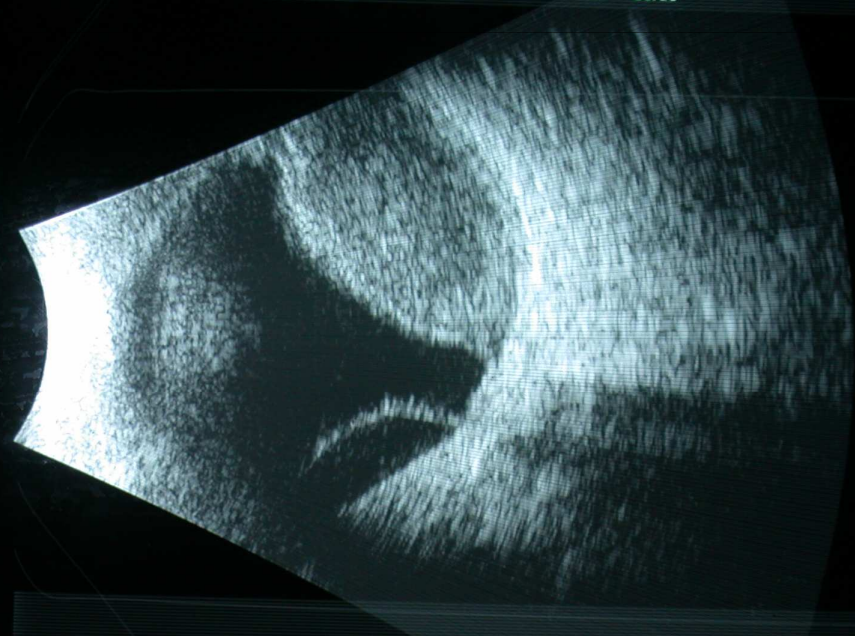
Velocity (m/s): 1550 Distance= 10.81mm

Quant=42%
AVG Height=31%

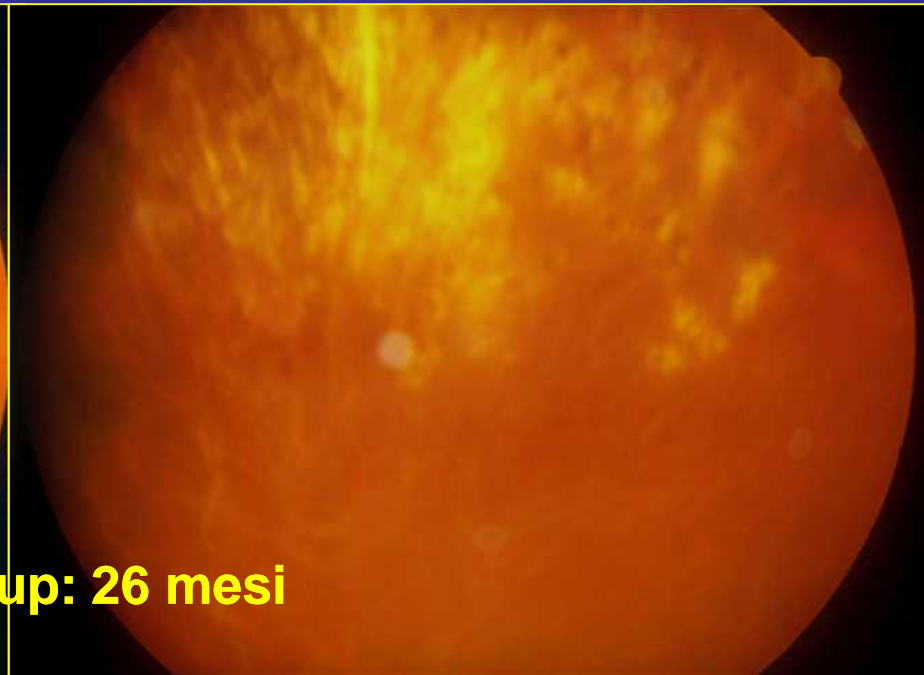
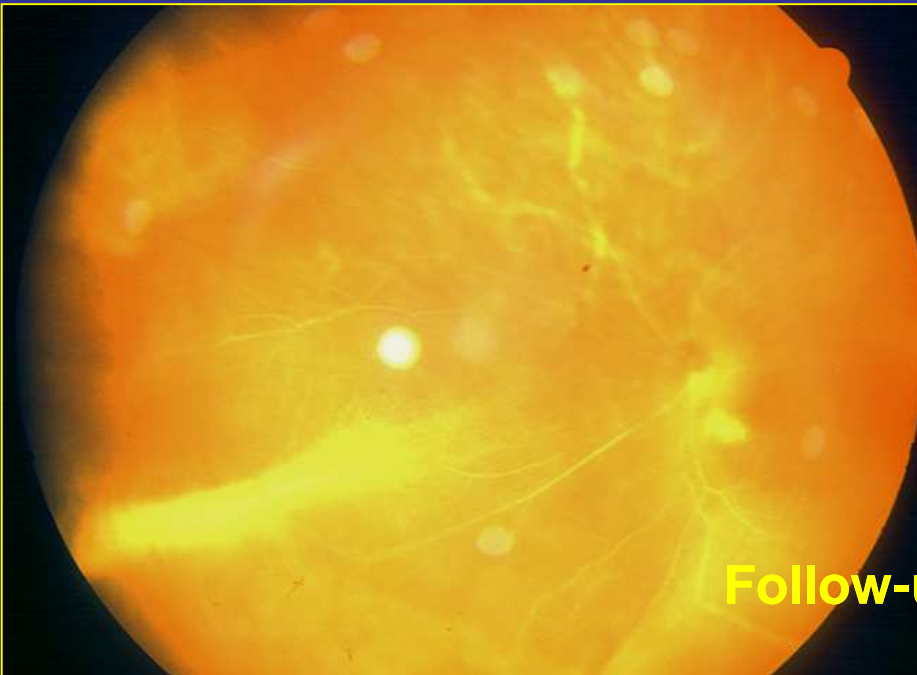
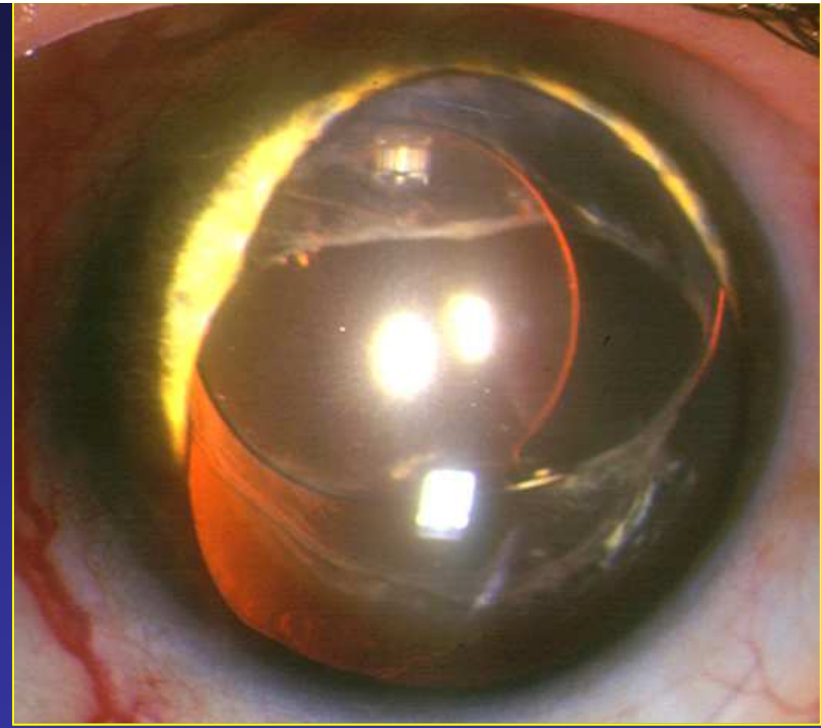
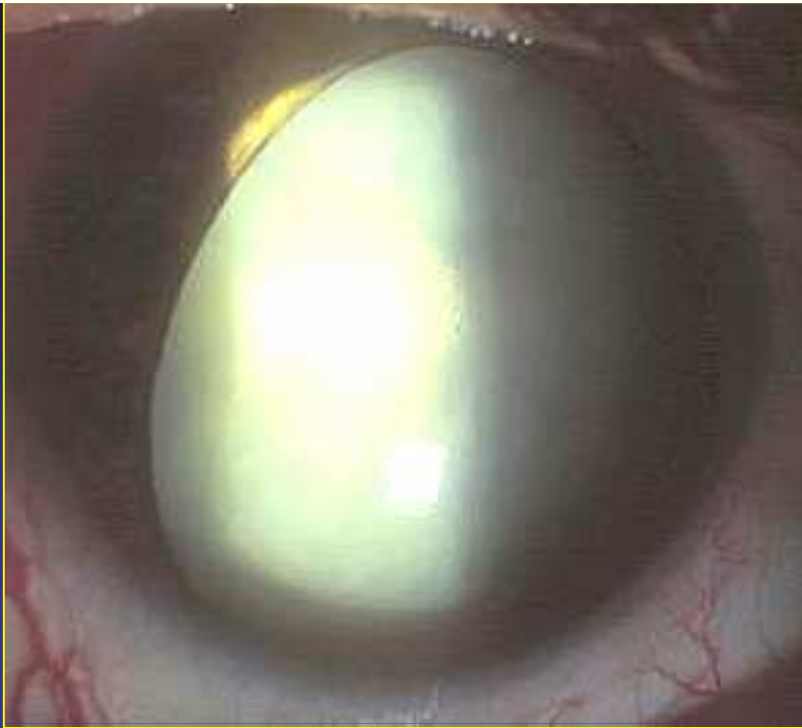


EYE / ORBIT Markers Velocity A1

RIGHT < > G= 90dB DYN= 60dB TGC= 0dB 39/39



Zoom C.V. Caliper Post-Process



Follow-up: 26 mesi

La retinopatia da radiazione

La retinopatia da radiazioni venne descritta per la prima volta da Stallard nel 1933

microangiopatia occlusiva

Lentamente progressiva, ma irreversibile

manifestazione della tossicità della radiazione sul tessuto circostante il bersaglio

Compare a distanza di 6 mesi-5 anni dal trattamento, con una maggiore frequenza nel 2° anno

Causa principale di perdita permanente dell'acuità visiva dopo radioterapia insieme all'otticopatia

Fattori di rischio

Localizzazione posteriore del tumore

Dose totale di radiazione e dose frazionata giornaliera nel caso della teleterapia

Giovane età

La retinopatia da radiazioni si verifica anche a basse dosi di trattamento in caso di:

contemporanea presenza di microangiopatia, in particolare diabetica

Vieban 1991

uso di chemioterapici, anche se non contemporaneamente

Chacko 1981

uso contemporaneo di terapia iperbarica

Stanford 1984

PROTONOTERAPIA

INCIDENZA in letteratura: dal 9.5% all'89%

NOSTRA CASISTICA **Marzo 2002- Marzo 2010**



180 occhi di 180 pazienti con melanoma della coroide sono stati trattati con protonoterapia

172 occhi

8 seguiti in altri centri

88 donne

(ETA' 26-88 anni, MEDIA 60.67 anni)

84 uomini

38 pz (23.2%) hanno sviluppato una retinopatia da radiazione non proliferante (3 pz diabetici)

4 pz (2.4)% hanno sviluppato una retinopatia da radiazione proliferante

tempo medio di comparsa 25.7 mesi (12-46 mesi)

BRACHITERAPIA

INCIDENZA in letteratura: dal 20% al 75.8%

NOSTRA CASISTICA

26 PAZIENTI

FOLLOW-UP BRACHITERAPIA 2-59 MESI, MEDIA DI 22 MESI

12 DONNE E 14 UOMINI (Età 25-76 aa, media 57.2 aa)

1 deceduto per metastasi (4%)

1 enucleazione per estensione extrasclerale (4%)

6 pazienti hanno sviluppato una retinopatia da radiazione non proliferante (24%)

Nessun pz ha sviluppato una retinopatia da radiazione proliferante

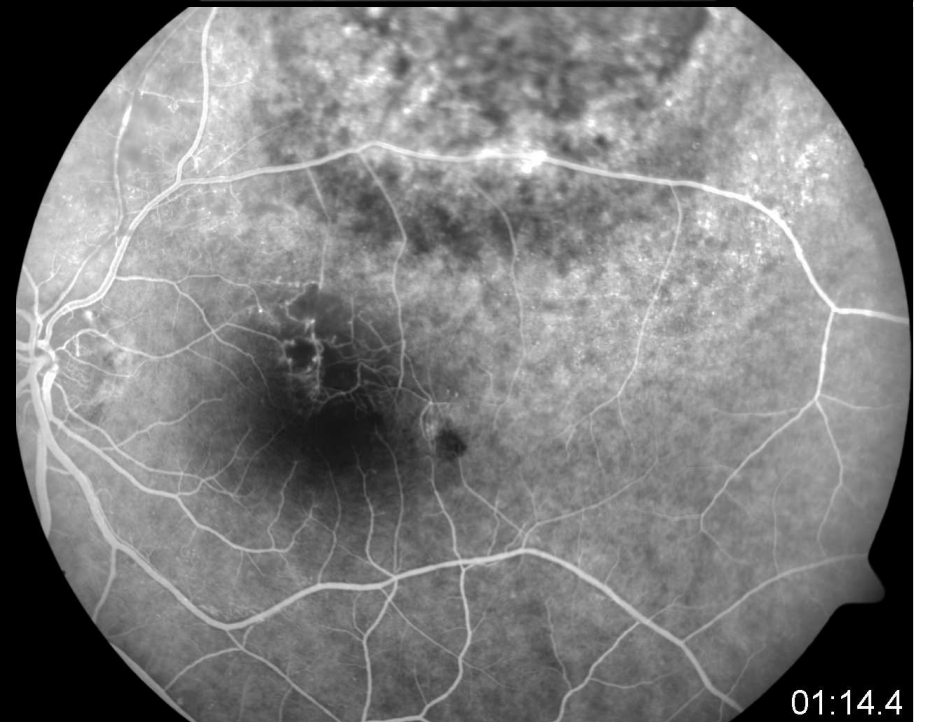




V.M. 69 aa ♀



00:00.0



01:14.4

S. M. 37 aa ♀

1 anno

00:33.4

2 anni

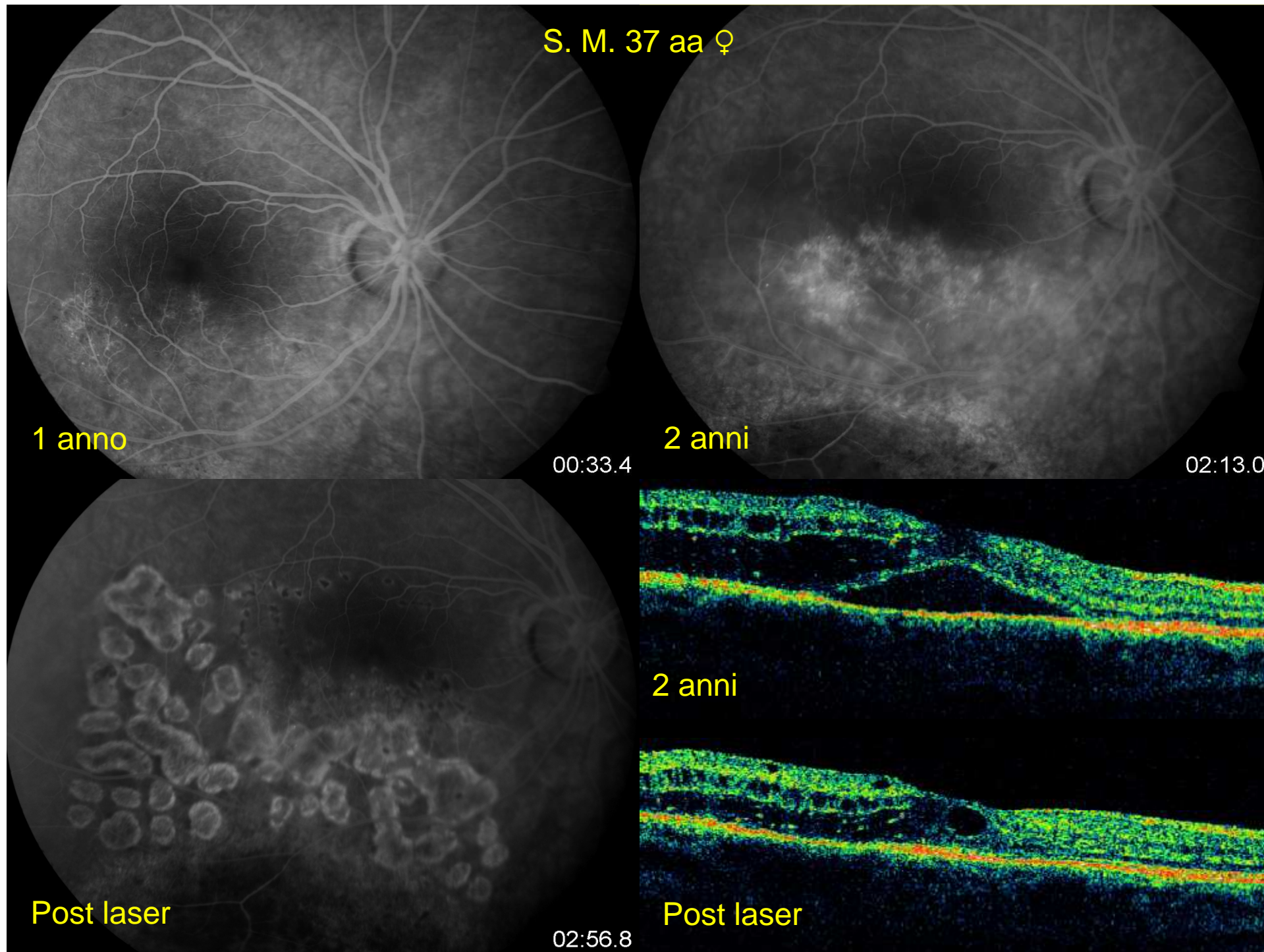
02:13.0

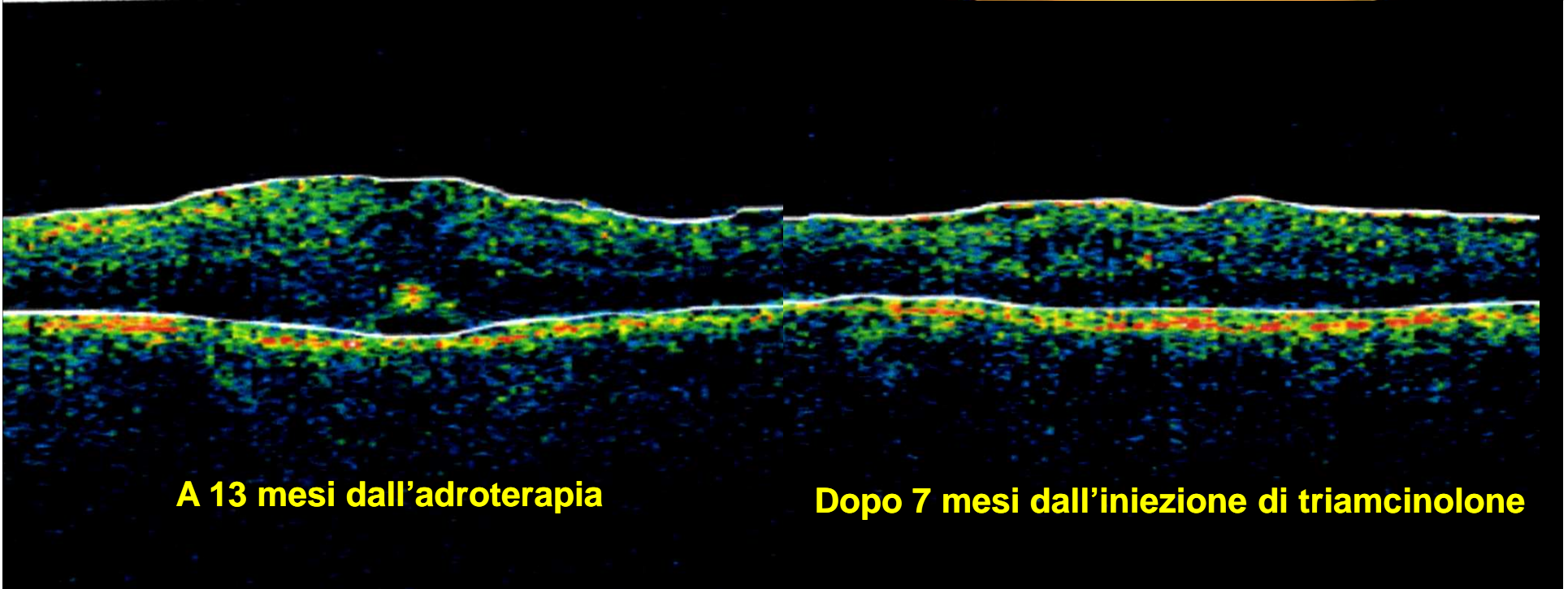
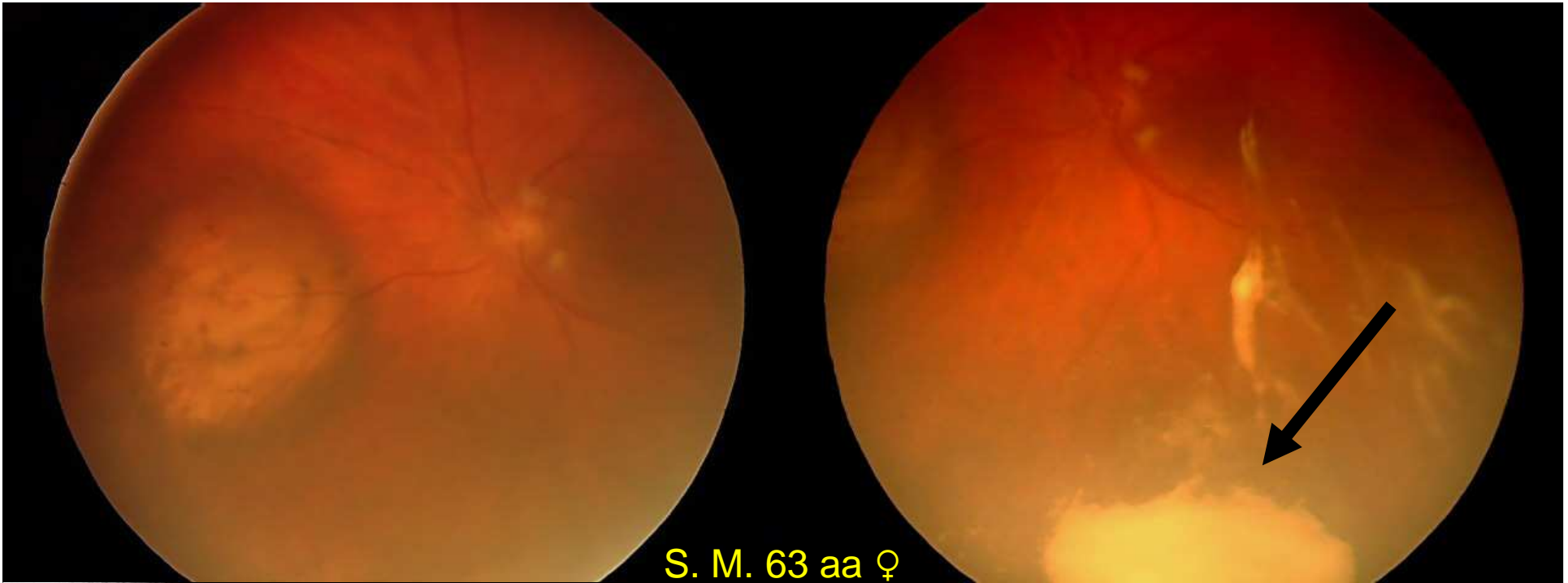
Post laser

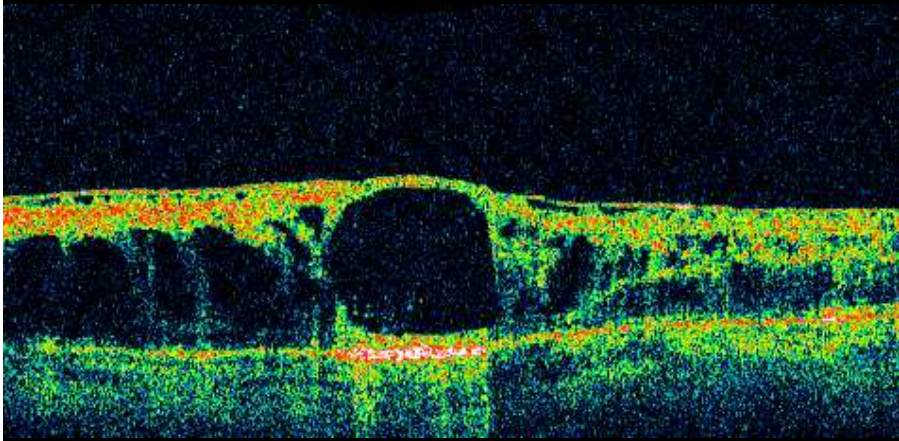
02:56.8

2 anni

Post laser

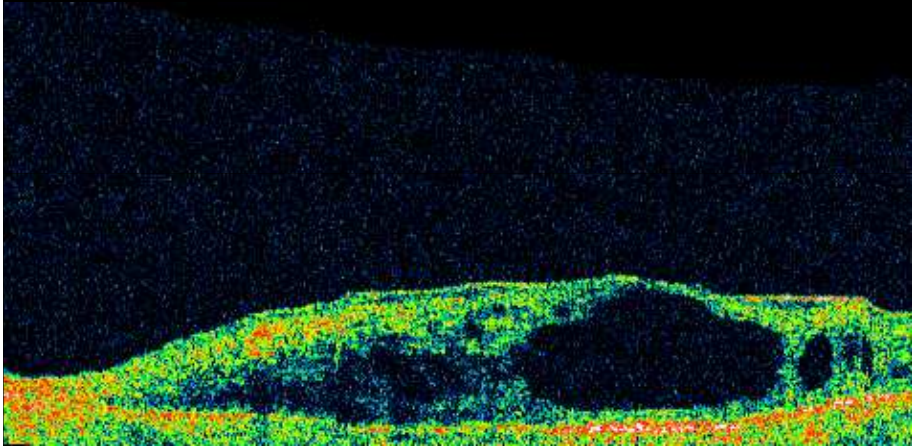




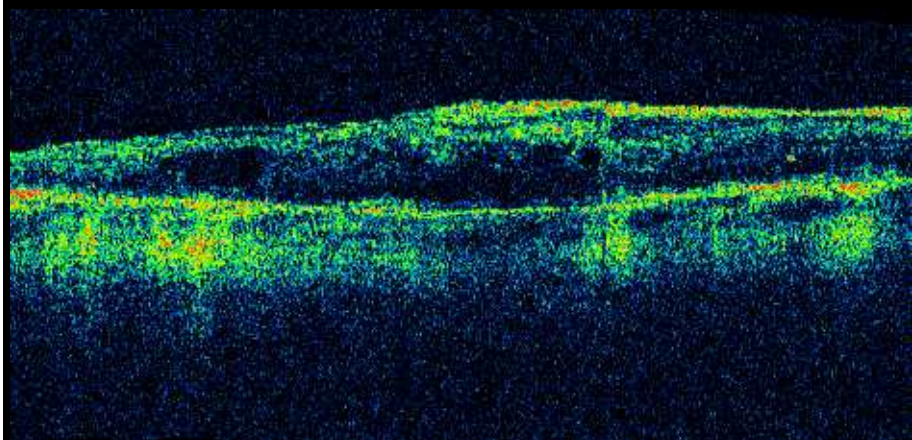


febbraio 2006

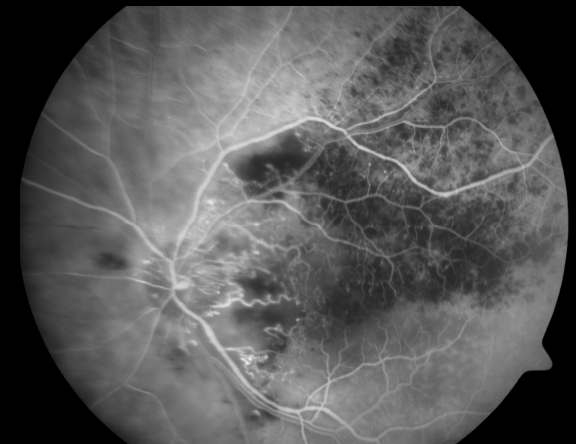
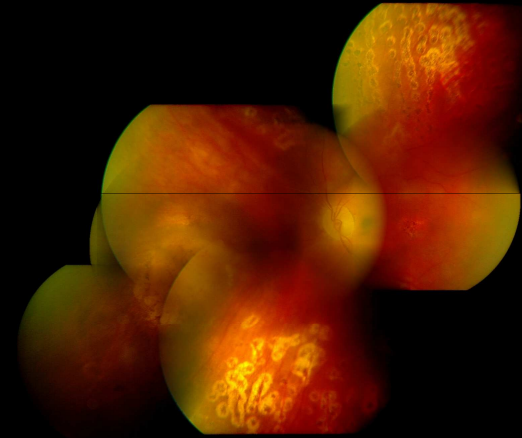
Nel marzo 2006 è stata effettuata un'altra iniezione di triamcinolone

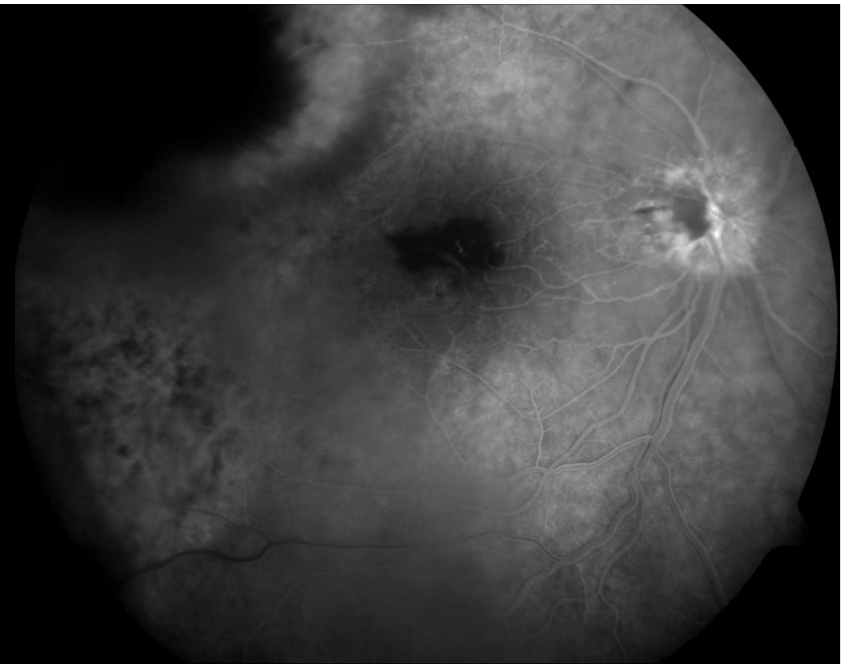
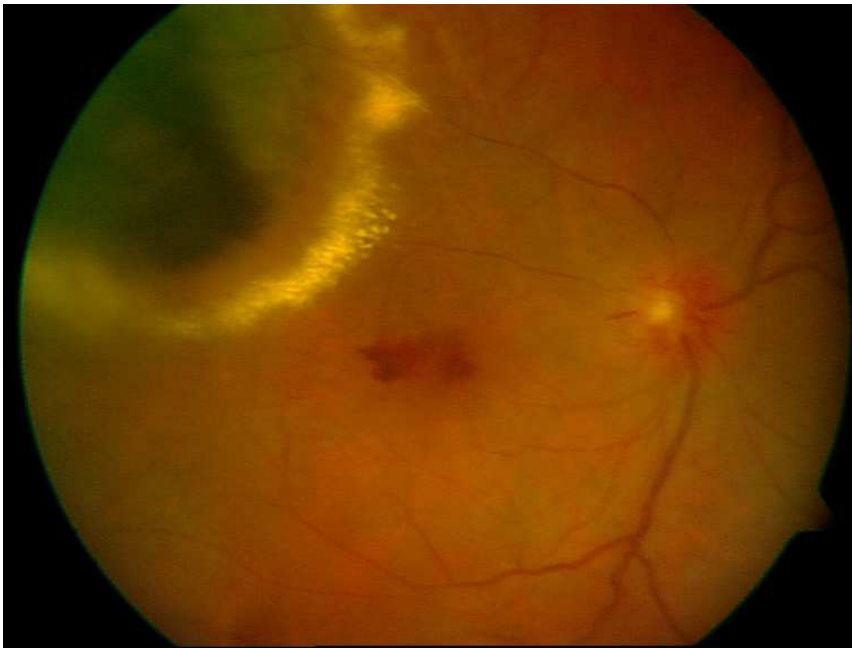


luglio 2006



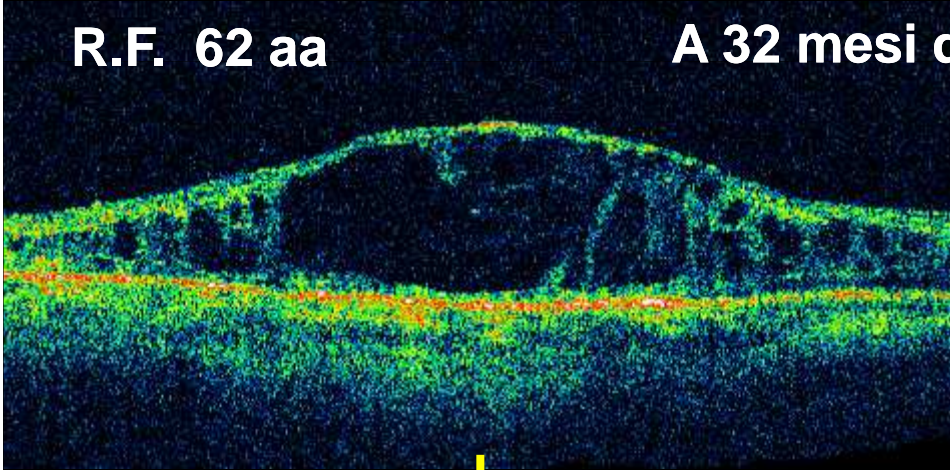
aprile 2009



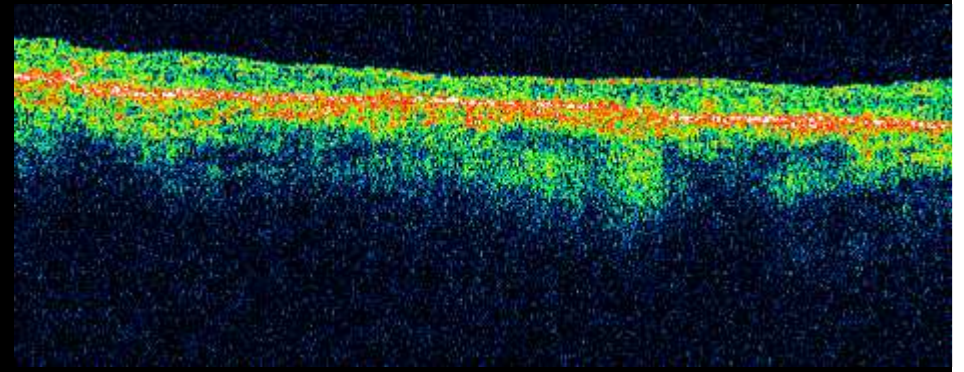


R.F. 62 aa

A 32 mesi dall'adroterapia



bevacizumab

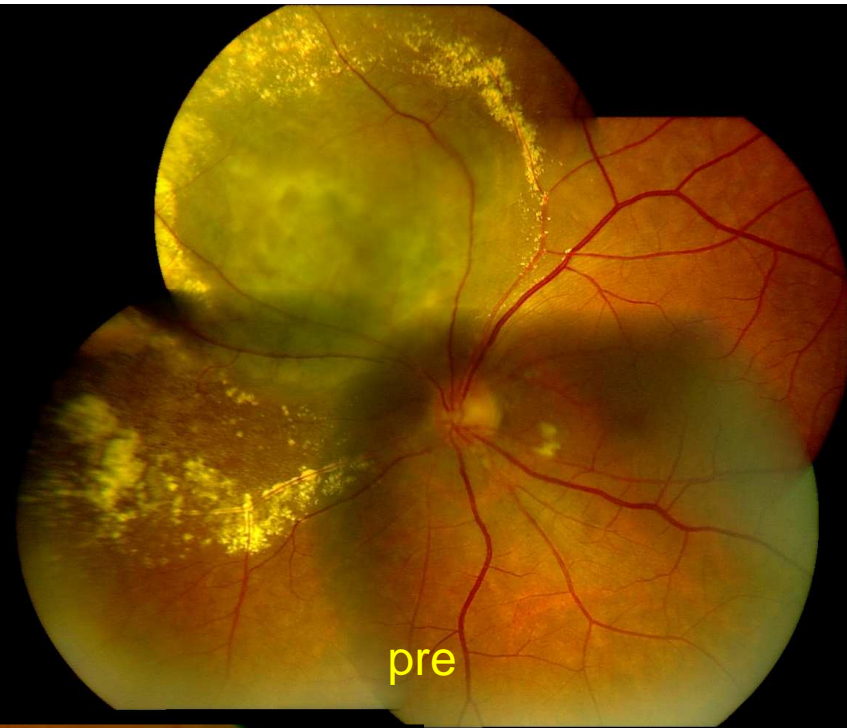


Otticopatia

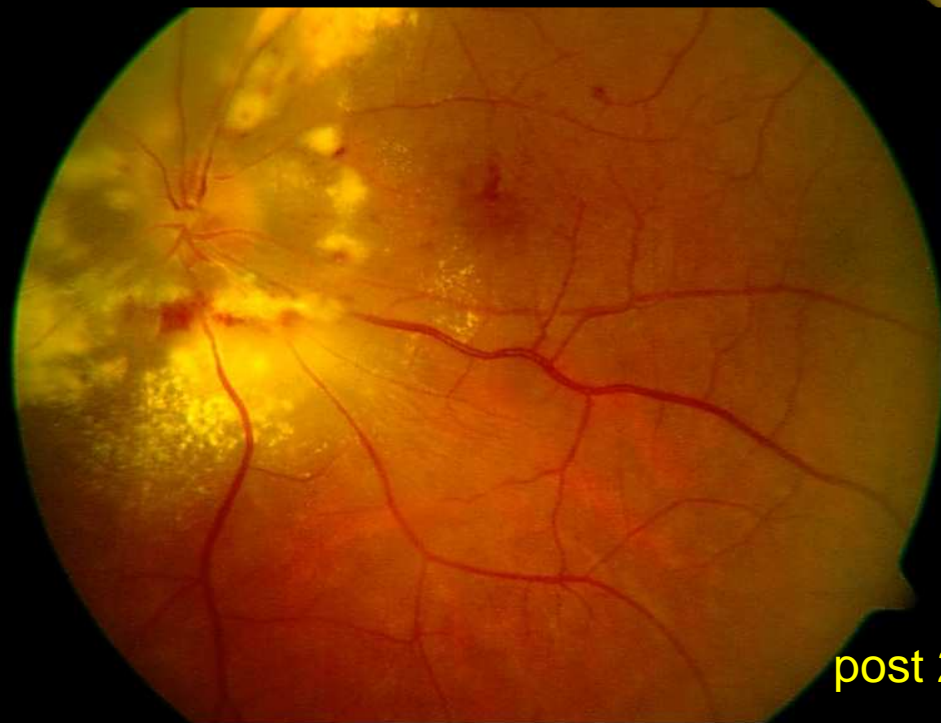
pre

post 2 anni
00:00.0





pre



post 2 anni



02:17.1

Prospettive future

Considerare il melanoma uveale come malattia sistemica con un approccio differenziato

Melanoma con disomia 3, non letale, a bassa malignità

**Prognosi migliore
Screening periodico meno frequente**

Melanoma con monosomia 3, letale, ad alta malignità

**Trattamento aggressivo
con terapia adiuvante (?)
Stretta sorveglianza sistemica**

Arch Ophthalmol 2009.
**Translating uveal melanoma
cytogenetics into clinical care.
Damato B, Coupland SE.**