

ONCOLOGIA

L'ADROTERAPIA nel MELANOMA OCULARE

Le prime esperienze cliniche del **CNAO** di Pavia

L'ADROTERAPIA È UN TRATTAMENTO ALTAMENTE INNOVATIVO, DA POCHISSIMI MESI ENTRATO A FAR PARTE DEI LEA; DUNQUE POTRÀ ESSERE EROGATO GRATUITAMENTE AI PAZIENTI PER I QUALI ESISTE L'INDICAZIONE. IN QUESTO ARTICOLO, L'AUTRICE PRESENTA UN CASO CLINICO DI MELANOMA OCULARE TRATTATO MEDIANTE ADROTERAPIA, AL CENTRO **CNAO** DI PAVIA

A cura della **Maria Rosaria Fiore**
Dipartimento medico, Area clinica
Centro nazionale
di adroterapia oncologica (**CNAO**), Pavia

L'adroterapia è una terapia avanzata contro il cancro, che utilizza fasci di protoni e ioni carbonio per trattare i tumori che resistono alla radioterapia tradizionale ai raggi X e non sono operabili.

Protoni e ioni carbonio sono particelle atomiche, dette "adroni", più pesanti e dotate di maggiore energia. Grazie alle loro caratteristiche fisiche, queste particelle possono colpire con grande precisione le cellule tumorali e ridurre moltissimo l'irradiazione dei tessuti sani con una notevole diminuzione degli effetti collaterali.

LE INDICAZIONI DEI LEA

L'adroterapia non è sostitutiva della radioterapia, con cui oggi è trattato circa il 50 per cento dei tumori, ma è necessaria quando la radioterapia stessa si rivela inefficace oppure nei casi in cui la malattia, a causa della sua vicinanza

a organi sensibili come cervello, occhi, intestino, non può essere asportata chirurgicamente.

Oggi, dopo l'approvazione del nuovo decreto sui LEA, tutti i pazienti italiani possono accedere all'adroterapia all'interno del Sistema sanitario nazionale per curare dieci patologie tumorali: cordomi e condrosarcomi della base del cranio e del rachide, tumori del tronco encefalico e del midollo spinale, sarcomi del distretto cervico-cefalico, paraspinali, retroperitoneali e pelvici, sarcomi delle estremità resistenti alla radioterapia tradizionale (osteosarcoma, condrosarcoma), meningiomi intracranici in sedi critiche (stretta adiacenza alle vie ottiche e al tronco encefalico), tumori orbitari e periorbitari (ad esempio seni paranasali), incluso il melanoma oculare, carcinoma adenoideo-cistico delle ghiandole salivari, tumori solidi pediatrici, tumori in pazienti affetti da sindromi genetiche e malattie del collagene associate a un'aumentata radiosensibilità, recidive che richiedono il ritrattamento in un'area già precedentemente sottoposta a radioterapia.

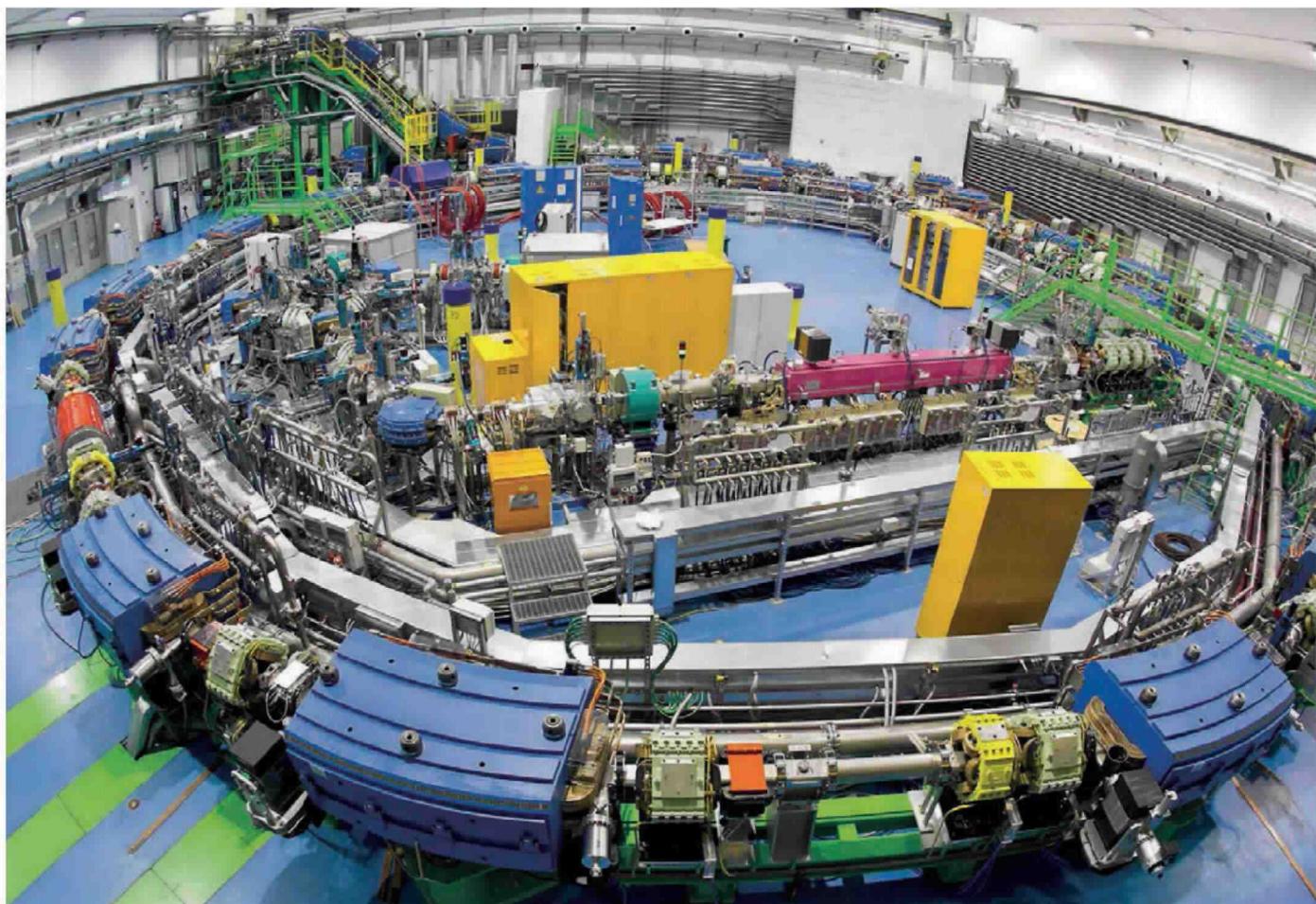
Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (**CNAO**) di Pavia è tra i sei centri al mondo in grado di effettuare l'adroterapia sia con protoni che con

ioni carbonio, le particelle in grado di spezzare il DNA delle cellule tumorali. Presso il Centro è possibile trattare tutte le patologie tumorali inserite nei nuovi LEA ed è attualmente in corso la valutazione con le Istituzioni per l'estensione del trattamento ad altre forme di neoplasie quali per esempio, tumori del pancreas, del fegato e della prostata ad alto rischio.

IL MELANOMA OCULARE

Il melanoma oculare è una patologia relativamente rara. Rappresenta tuttavia, il tumore intraoculare clinicamente più frequente nell'età adulta. Negli Stati Uniti si è calcolata un'incidenza di sei casi per milione di persone per anno. In Italia si calcolano 350-400 nuovi casi ogni anno.

Tra i fattori di rischio associati a un maggiore incremento dello sviluppo del melanoma uveale, è stata riconosciuta la pigmentazione chiara (occhi, capelli e cute). L'iride chiara sembra essere un fattore di rischio per lo sviluppo di melanoma uveale, e questo rilievo è da collegare probabilmente al fattore di rischio ambientale costituito dall'esposizione alla luce solare, da cui gli occhi chiari sono meno protetti. Un fattore di



rischio, anche se basso, è la presenza di nevi coroidali: ogni anno sviluppa un melanoma una persona su 5.000 tra quelli che presentano nevi coroidali. La melanocitosi oculare e la melanocitosi oculodermica (nevo di Ota) possono complicarsi, con lo sviluppo di un melanoma uveale.

I tumori dell'iride sono i più rari tra i melanomi maligni dell'uvea, più frequenti in pazienti di età più giovane. Tendono a essere individuati quando sono ancora di piccole dimensioni, grazie alla posizione anatomica dell'iride e alla sua visibilità da parte del paziente. Data la possibilità di diagnosi all'esordio, sono più facilmente aggredibili chirurgicamente, mediante escissione locale (iridectomia o iridociclectomia). I melanomi dell'uvea a sede posteriore possono restare invece per lungo tempo asintomatici e spesso devono diventare relativamente grandi per essere rilevati clinicamente.

Sintomi comuni d'insorgenza dei mela-

nomi posteriori sono offuscamento della vista o perdita di una parte del campo visivo o cambiamento di dimensione e forma della pupilla o cambiamento della posizione e dell'occhio e/o anomalie nel movimento oculare.

Per la corretta diagnosi di melanoma oculare è fondamentale che all'insorgenza di sintomi il paziente si sottoponga a una visita oftalmologica accurata.

LE PROSPETTIVE APERTE DALL'ADROTERAPIA

Il melanoma oculare per la sua posizione delicata vicina a tessuti sensibili, è tra i tumori che più necessitano dell'adroterapia.

L'adroterapia con protoni (protonterapia) per la cura del melanoma oculare rappresenta oggi un'indicazione consolidata che ha trovato largo consenso nella comunità scientifica come una valida alternativa a trattamenti chirurgici demolitivi, che prevedono l'asportazio-

Il sincrotrone del Centro nazionale di adroterapia oncologica di Pavia

ne dell'occhio. Introdotto a partire dal 1975 negli Stati Uniti, questo trattamento è stato utilizzato per la prima volta in Europa occidentale nel 1984. La pratica si è poi diffusa con la nascita di diversi centri specializzati per la protonterapia.

La numerosità dei pazienti trattati e i relativi dati disponibili hanno permesso di dimostrare che i risultati a lungo termine sono stati eccellenti e che la maggior parte dei pazienti ha raggiunto il controllo di malattia. Il controllo locale con conservazione d'organo in termini di risultati cosmetici e il risparmio del nervo ottico con preservazione della vista in un sostanziale numero di casi sono i più importanti obiettivi del trattamento con protoni.

Fino a pochi mesi fa la maggior parte



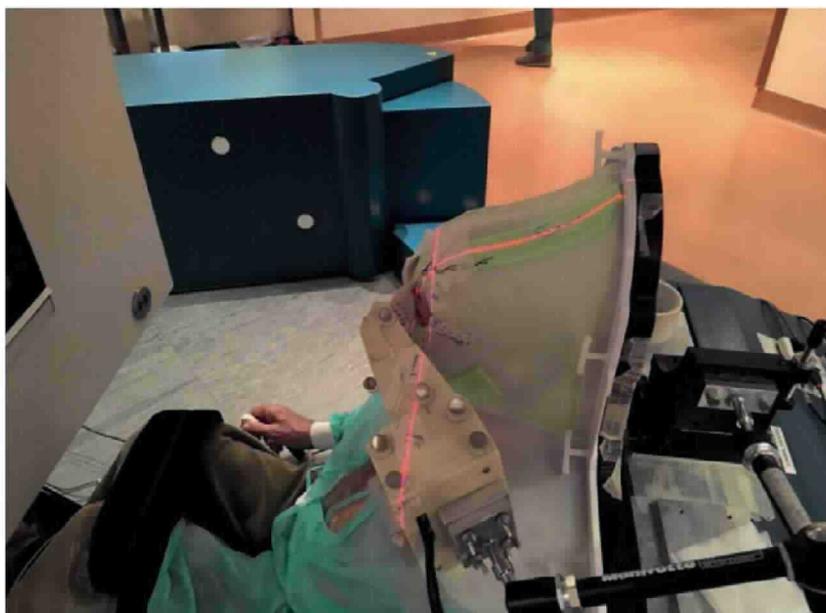
Sala di trattamento (sopra) e paziente affetto da melanoma oculare (a lato)

dei pazienti italiani doveva andare all'estero per curare il melanoma oculare, soprattutto al centro di protonterapia di Nizza. Solo un numero limitato di soggetti affetti poteva essere trattato infatti, a Catania presso i Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare).

► Le esperienze

Dall'agosto del 2016 questo trattamento è disponibile al **CNAO** di Pavia, grazie alla collaborazione con la divisione di Oculistica oncologica degli Ospedali Galliera di Genova, che vanta una numerosa casistica con relativi anni di esperienza, di pazienti affetti da melanoma oculare e trattati con protonterapia. I tumori oculari sono in genere caratterizzati da dimensioni molto piccole, spesso di pochi millimetri in un organo altrettanto piccolo, il globo oculare, in prossimità di tessuto sano da risparmiare, se si vogliono limitare ed evitare effetti collaterali tardivi severi o preservare la vista del paziente.

Per un trattamento efficace e preciso, al **CNAO** è stato definito un metodo



conforme alle esigenze tecniche della terapia del melanoma oculare e adatto alle caratteristiche dell'acceleratore di particelle presente. La realizzazione di tutte le procedure è stata possibile grazie al contributo del Politecnico di Milano e dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare di Pavia.

I trattamenti sono impostati in collaborazione con Carlo Mosci, direttore dell'Oculistica oncologica del Galliera di Genova. Per preparare i pazienti al

trattamento, dopo la conferma della diagnosi e delle necessità di una cura con protonterapia, è necessario eseguire un piccolo intervento chirurgico per l'applicazione di clips di tantalio ovvero piccoli bottoncini metallici che delimitano l'area del tumore e che permettono poi ai medici di irradiare la malattia con elevata precisione.

Il paziente è seguito accuratamente in tutte le tappe di svolgimento della terapia, dalla chirurgia al primo accesso al Centro, fino al termine del trattamento. Da settembre 2016 a oggi sono stati trattati 30 pazienti presso il nostro centro. Tutti hanno tollerato bene le procedure e il trattamento stesso. Gli effetti collaterali sono stati lievi, nella norma per un trattamento radioterapico, e tutti previsti. Visti i tempi di osservazione ancora molto brevi, è sicuramente troppo

presto per poter parlare di "cura" della malattia, ma il controllo clinico oculistico dopo circa 1 mese dal trattamento ha confermato la bontà del protocollo utilizzato, e i dati disponibili oggi sono in linea con le previsioni.

► Limiti di applicazione ed effetti collaterali

In generale, tra i possibili effetti collaterali, si possono verificare durante il trattamento, nel corso delle sedute, una

moderata infiammazione della congiuntiva con arrossamento e gonfiore lievi. Il dolore è raro.

Gli effetti collaterali che si potrebbero manifestare a distanza nel tempo, con insorgenza variabile da 12-18 mesi dal termine del trattamento, sono in genere cataratta, secchezza oculare, perdita parziale totale delle ciglia della palpebra inferiore/superiore, danno del nervo ottico e/o della retina, compromissione della funzione visiva, quando il tumore è addossato al nervo ottico e/o alla macula, stenosi della via lacrimale e possibile insorgenza di glaucoma secondario neovascolare.

Va ricordato che esistono limiti alla possibilità di utilizzare la protonterapia per il melanoma oculare come per esempio, la presenza di condizioni mediche e/o psichiche che non permettono al paziente di tollerare le procedure di trattamento e il trattamento stesso (posizione, immobilizzazione, retrattori, claustrofobia ecc). Un altro limite può riguardare l'estensione locale della malattia: un tumore troppo grande, di dimensione superiore a un quadrante in genere va enucleato. Anche il distacco della retina essudativo oltre un quadrante, è una condizione clinica che controindica la radioterapia.

CASE-REPORT

Un esempio significativo di paziente trattato al [CNAO](#) è una persona di 43 anni che, in seguito a visita oculistica per riduzione dell'acuità visiva, scopre di avere un sospetto di tumore dell'occhio. Il Galliera di Genova ha confermato la diagnosi di melanoma oculare e in tempi rapidi ha programmato l'intervento chirurgico di applicazione delle clips di tantalio e discusso il caso clinico con il nostro Centro per impostare il trattamento con protoni.

Dopo l'operazione il paziente è arrivato al [CNAO](#) per eseguire tutte le procedure di preparazione al trattamento. Ha effettuato una TC con maschera di immobilizzazione personalizzata e, con lo stesso dispositivo personalizzato, è stata studiata la migliore posizione da

UGO AMALDI, IL "PADRE" DELL'ADROTERAPIA



Ugo Amaldi rientra a buon diritto tra i ricercatori italiani più illustri a livello mondiale. Laureato in Fisica, per anni si è dedicato allo studio e alle applicazioni mediche delle radiazioni ionizzanti. La sua attività di ricerca è documentata da numerosissime pubblicazioni nell'ambito della fisica dei nuclei, degli atomi e delle particelle fondamentali. In quasi quarant'anni di attività

scientifico per le sue ricerche ha utilizzato i fasci di ben sei acceleratori di particelle, di energia sempre crescente; a Frascati il sincrotrone per elettroni e l'anello di accumulazione Adone, al Centro Europeo per le Ricerche Nucleari (CERN) di Ginevra, il protosincrotrone PS, il superprotosincrotrone SPS, gli anelli ISR, e infine il LEP, il collisore circolare elettrone-positrone che ha un diametro di 27 chilometri! Con Giampiero Tosi, dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, facendo uso delle conoscenze acquisite nel campo delle radiazioni e degli acceleratori di particelle, Amaldi ha lanciato nel 1991 il "Progetto Adroterapia". L'adroterapia, termine coniato proprio da Amaldi, è una radioterapia che usa particelle fatte di quark, protoni o ioni carbonio, al posto dei raggi X (costituiti da fotoni). Nel 1992 fu creata la Fondazione TERA, di cui Amaldi è presidente e Roberto Orecchia, professore di radioterapia all'Università di Milano, vicepresidente. Il progetto [CNAO](#) (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) di Pavia rappresenta l'attività di punta della Fondazione, a dimostrazione che la "fisica è bella e utile", come ama ricordare il professor Amaldi.

assumere sul lettino del trattamento. Per ciascun paziente infatti, i medici e i tecnici devono definire la corretta posizione sul lettino, che deve essere riproducibile per ogni seduta di trattamento ed è pensata per consentire la maggior precisione possibile del raggio che colpirà i tessuti tumorali.

La posizione e i movimenti dell'occhio sono monitorati mediante un sistema, connesso rigidamente alla sedia di trattamento, dotato di una sorgente luminosa puntiforme utilizzata come punto di fissazione per stabilizzare la posizione oculare del paziente. Una volta elaborato, discusso e approvato con il chirurgo il piano di cura, il paziente esegue il trattamento con protoni composto da 4 sedute, effettuate in 4 giorni conse-

cutivi. Il paziente ha affrontato molto bene il trattamento con effetti collaterali lievi e previsti. Ha eseguito un controllo clinico dopo circa 1 mese che ha dato conferma del buon esito della terapia, anche in termini di tossicità.

IN CONCLUSIONE

La cura del melanoma oculare con protonterapia è un esempio di stretta e proficua relazione multidisciplinare tra chirurgo, radioterapista e fisico medico, e rappresenta un trattamento avanzato, frutto della collaborazione di diverse realtà della sanità e della ricerca italiane, oggi disponibile per tutti i pazienti che ne hanno bisogno nell'ambito del Sistema sanitario nazionale.