



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

Brachiterapia con placche episclerali di Iodio 125 versus Brachiterapia con Rutenio 106 associata a Termoterapia Transpupillare nel trattamento dei melanomi uveali di medie dimensioni

Prof. Emilio Balestrazzi



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

1. Introduzione

Il melanoma coroidale, sebbene rappresenti una condizione neoplastica rara, con un'incidenza che, negli USA, si attesta intorno ai 4 casi/milione di abitanti/anno, è la più frequente neoplasia primitiva dell'occhio. Per quasi 100 anni l'enucleazione è stata considerata l'unico trattamento possibile per il melanoma coroidale poiché si pensava che questo approccio demolitivo potesse proteggere il paziente dall'insorgenza di metastasi e quindi dalla morte. L'interesse per trattamenti alternativi all'enucleazione è cresciuto quando, nel 1970, Zimmerman^{1,2} e McLean^{3, 4} ipotizzarono, contrariamente alle aspettative, che la manipolazione del globo oculare durante l'enucleazione aumentava il rischio di metastasi. Tale ipotesi suscitò la necessità di condurre studi randomizzati che confrontassero l'approccio demolitivo con trattamenti alternativi più conservativi e in cui l'end point primario fosse la sopravvivenza a lungo termine. Dagli inizi degli anni 80 quindi, e con la nascita del Collaborative Ocular Melanoma Study Group, la radioterapia è stata proposta come trattamento di scelta per quei tumori non troppo grandi da richiedere l'enucleazione, né troppo piccoli e senza una documentata crescita della lesione, da necessitare della sola osservazione. E', infatti, ben documentato nelle linee guida del National Cancer Institute⁵ e dell'American Brachytherapy Society⁶ che il trattamento standard nei melanomi uveali di piccole dimensioni in cui sia stata evidenziata una crescita della lesione, sia rappresentato dalla brachiterapia con placche episclerali di Ru 106, così come per quelli di grandi dimensioni sia l'enucleazione. L'approccio terapeutico per quanto riguarda i melanomi di medie dimensioni, ha subito una svolta importante in seguito alla pubblicazione dei risultati degli studi del COMS^{7,8,9,10} grazie ai quali la brachiterapia con placche episclerali di Iodio 125 è oggi la tecnica radioterapica più ampiamente utilizzata nella cura di tali neoplasie. I trials clinici condotti dal COMS hanno infatti dimostrato che la brachiterapia, quando scelta come trattamento primario per i melanomi di medie dimensioni, permette di ottenere: -tassi di sopravvivenza pari a quelli dell'enucleazione (82% vs 81%), -un controllo locale di malattia a 5 anni pari al 90% circa con l'88% dei pazienti che conserva a 5 anni il globo oculare¹⁰; può quindi essere utilizzata come valida alternativa del trattamento demolitivo. A conferma di ciò, nel 2005 è stato pubblicato sull'International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics uno studio retrospettivo della Mayo Clinic¹¹ condotto su 156 pazienti che erano stati trattati con Iodio 125. I risultati ottenuti dagli Autori hanno mostrato un controllo locale di malattia a 5 anni del 92%, in linea con i dati di letteratura (vedi tab 1).



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA “AGOSTINO GEMELLI”

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

Tab 1: Dati di letteratura sul controllo tumorale in pazienti affetti da melanoma coroidale trattati con brachiterapia con placche episclerali di Iodio 125.

Letteratura	N° pazienti	FUP medio (mesi)	Controllo locale (%)
Packer et al ¹²	64	65	92
Kreissig et al ¹³	19	60	90
Fontanesi et al ¹⁴	144	46	94.4
Quivey et al ¹⁵	239	36	91.7
Wilson & Hungerford ¹⁶	190	47	96

Il controllo locale raggiunto mediante l'impiego di tale radioisotopo è dunque eccellente, ma le complicanze correlate al trattamento, specialmente se si utilizza un elevato dose rate e se il tumore è localizzato in prossimità del disco ottico e della macula⁹, possono non essere trascurabili^{9,11}. La conseguente perdita della funzione oculare, potrebbe compromettere il beneficio ottenuto. Nel tentativo di ridurre le complicanze funzionali correlate al trattamento brachiterapico nel 1995 è stato introdotto l'uso della termoterapia transpupillare (TTT), tecnica che consiste nell'utilizzare raggi infrarossi per indurre l'ipertermia tissutale fino a 45-60 gradi C e la conseguente necrosi tumorale. Le indicazioni per l'utilizzo appropriato di tale tecnica rimangono tuttavia ancora poco chiare. Lo studio di Shields et al¹⁷ consiglia cautela e stretta selezione dei pazienti da sottoporre a questo trattamento poiché la perdita visiva ad esso legata può essere sostanziale. In effetti l'iniziale entusiasmo per la TTT è stato successivamente attenuato dal manifestarsi di recidive locali, specialmente nei tumori con spessore superiore a 3 mm, con inadeguata penetrazione del calore, nei tumori amelanotici e in quelli situati vicino al disco ottico. Inoltre, è stato dimostrato che, se la sclera è microscopicamente infiltrata da cellule melanomatose, e ciò si verifica, per i medium e i large uveal melanomas, nel 55.7% dei casi, come dimostrato dallo studio COMS sulle caratteristiche istopatologiche di 1527 globi sottoposti ad enucleazione¹⁸, queste possono sopravvivere anche dopo un'intensa termoterapia¹⁹. La temperatura nella sclera, in effetti, aumenta di meno che nel tumore e ciò perché meno calore è assorbito nelle zone non pigmentate, come la sclera, rispetto all'assorbimento che si ha se nel tumore pigmentato. In aggiunta all'alto tasso di recidive locali la TTT sembrerebbe non essere poi così scevra di complicanze che vanno dall'ostruzione dei vasi retinici, alla trazione retinica, edema della macula e del disco ottico, neovascolarizzazione della retina o del disco ottico, cataratta, distacco della retina, emorragia subretinica e del vitreo, vitreite^{17,20}.

Confrontando la TTT e la brachiterapia con placche episclerali, Harbour et al²⁰ hanno osservato una percentuale di recidive locali rispettivamente del 29% e del 4% ed hanno notato come ci sia una stretta correlazione tra lo sviluppo di recidiva e la lunghezza del periodo di follow up, dallo 0% a 7 mesi, al 24% a



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA “AGOSTINO GEMELLI”

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

32 mesi. Ciò è dovuto, in parte, alla scarsa capacità della TTT di eradicare le cellule maligne intra- ed extrasclerali, in parte al fatto che, dopo la radioterapia, può esserci un residuo tumorale, ma il melanoma irradiato è considerato sterilizzato, incapace cioè di crescita o metastatizzazione. La TTT produce degli effetti citotossici acuti, ma non possiede effetti duraturi sulle cellule tumorali che sopravvivono al trattamento²².

Per riassumere sembrerebbe che la termoterapia transpupillare, come trattamento primario di melanomi uveali di spessore > 3 mm, non eradichi le cellule tumorali intrasclerali¹⁹, dia, a lungo termine, una maggiore incidenza di recidiva locale rispetto alla brachiterapia¹⁷, non migliori l'outcome visivo²⁰ e comporti un'ampia varietà di gravi complicanze^{17,19,20}.

Per quanto riguarda l'uso del ¹⁰⁶Ru, esso è un radioisotopo beta emittente a rapida caduta di dose. Sebbene, da un lato, questa sua caratteristica permetta un'elevata concentrazione della dose alla base del tumore e riduca il contributo di dose alle strutture dell'occhio controlaterale, dall'altro ciò può implicare una dose sclerale alta ed una bassa dose all'apice di tumori con spessore > 3 mm. L'esperienza con il Rutenio ha dimostrato un aumento delle complicanze con l'aumentare della dose alla sclera, un aumentato rischio di malattia disseminata con i tumori di grandi dimensioni⁵ e un maggior rischio di fallimento locale con l'aumentare delle dimensioni del tumore (spessore e diametro basale). A tale proposito Hungerford e colleghi¹⁶ hanno notato come la recidiva tumorale si verificasse ai margini del tumore e, prevalentemente, in lesioni con ampi diametri basali, ad indicare, probabilmente, l'inadeguatezza della dose somministrata a tali margini. In particolar modo i pazienti trattati con I125 mostravano un tasso di recidive del 4.2%; quelli trattati con Ru 106 del 10.7%.

Per le limitazioni sopra esposte, alcuni Autori²¹ hanno proposto l'utilizzo del Ru 106 a dosi più elevate e di applicatori episclerali di maggior diametro, al fine di consentire una più ampia copertura dei margini tumorali, seppur con un rischio aumentato di necrosi sclerale, Oosterhuis e colleghi²³ hanno proposto la cosiddetta “terapia sandwich” la quale prevede l'aggiunta della TTT alla brachiterapia con placche episclerali di rutenio 108 per il trattamento di tumori profondi, la cui base non è raggiunta dal raggio infrarosso. Tale combinazione ridurrebbe l'incidenza di recidive locali in quanto la prima tecnica sarebbe più efficace all'apice del tumore, mentre la seconda alla base. Essa permetterebbe inoltre di ridurre la tossicità legata al trattamento perché renderebbe possibile l'utilizzo di dosi inferiori di brachiterapia.

I lavori esistenti in letteratura su tale argomento riportano risposte complete variabili dall'80% al 90%, ma le casistiche sono ristrette ad un piccolo numero di pazienti^{23,19,25,24} e i follow up sono brevi^{23,19,24}.

In considerazione di quanto le linee guida ci propongono nel trattamento dei melanomi uveali, dei dati di letteratura esistenti sia per l'impiego dello Iodio 125, del Rutenio e della sua associazione con la



termoterapia transpupillare (TTT), viene proposto uno studio randomizzato che metta a confronto i risultati in termini di controllo locale e incidenza di complicanze in due popolazioni di pazienti affetti da melanoma uveale di medie dimensioni, di cui una sottoposta a brachiterapia con placche episclerali di Iodio 125, l'altra sottoposta a brachiterapia con placche episclerali di Rutenio 106 + TTT.

2. Obiettivi dello studio

2.1 Obiettivo Primario

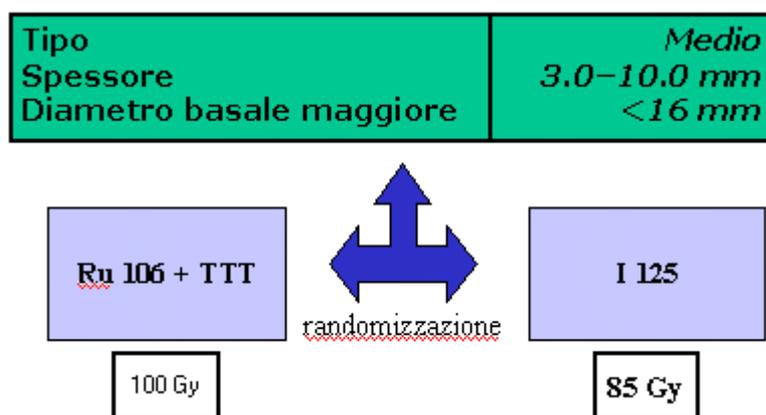
2.1.1. Analisi del controllo locale

2.2 Obiettivo Secondario

2.2.1 Valutazione dell'incidenza di complicanze

3. Disegno dello studio

Trial clinico randomizzato



4. Selezione dei pazienti

4.1. Criteri di elegibilità.



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

Considerando la suddivisione che le linee guida del National Cancer Institute¹⁹ e dell'American Brachytherapy Society¹⁷ ci propongono per la classificazione dei melanomi uveali in lesioni di piccole, medie e grandi dimensioni (vedi tab.2 e 3), saranno inclusi nello studio pazienti con:

- 4.1.1 diagnosi di melanoma coroidale primario di medie dimensioni in un solo occhio secondo la classificazione di ABS
- 4.1.2 età superiore a 18 anni
- 4.1.3 assenza di precedenti tumori primitivi
- 4.1.4 assenza di comorbidità a rischio di vita
- 4.1.5 assenza di metastasi (N0 M0)
- 4.1.6 capacità di donare il consenso informato
- 4.1.7 possibilità di tornare al follow up

Per effettuare il trattamento con le placche episclerali, secondo linee guida ABS, è sufficiente che sia stata effettuata una diagnosi clinica di melanoma oculare; non è necessaria una verifica istopatologica.

4.2 Criteri di ineleggibilità:

- 4.2.1 contiguità del tumore al disco ottico o entro 2 mm da esso
- 4.2.2 inadeguato posizionamento della placca per contiguità al disco ottico
- 4.2.3 precedenti trattamenti per melanoma coroidale o del corpo ciliare
- 4.2.4 trattamenti per ogni condizione secondaria al tumore
- 4.2.5 biopsia ad ago sottile del melanoma
- 4.2.6 estensione extrasclerale del tumore
- 4.2.7 spessore della lesione superiore ai 10 mm
- 4.2.8 multifocalità
- 4.2.9 lesioni localizzate al corpo ciliare
- 4.2.10 lesione non ben identificabile ecograficamente o all'esame oftalmoscopico
- 4.2.11 diagnosi di glaucoma, retinopatia diabetica, degenerazione maculare nell'occhio malato

Tipo	Spessore	Diametro basale maggiore
Piccolo	< 2.5 mm	<10 mm



Medio	2.5–10.0 mm	<16 mm
Grande	>10 mm	>16 mm

Tab. 2. Classificazione dei melanomi uveali secondo l'American Brachytherapy Society

Tipo	Spessore	Diametro basale maggiore
Piccolo	1.0–3.0 mm	>5 mm
Medio	3.0–10.0 mm	<16 mm
Grande	>10 mm	>16 mm

Tab. 3. Classificazione dei melanomi uveali secondo il National Cancer Institute

4.3 Valutazioni pretrattamento

Il paziente verrà sottoposto ai seguenti accertamenti per definire la situazione basale:

4.3.1 emocromo con formula leucocitaria e conta piastrinica

4.3.2 esami ematochimici con funzionalità epatica

4.3.3 visita oculistica durante la quale lo specialista fornirà un'accurata stima dello spessore e del diametro basale della lesione, ottenuti prima attraverso l'esame clinico e poi confermati dall'ecografia oftalmica, con particolare attenzione all'eventuale estensione extraoculare della malattia. Lo specialista fornirà inoltre un diagramma dettagliato del fondo oculare con l'orientamento dei margini tumorali in relazione alle strutture critiche come il disco ottico e la macula, misurerà l'acuità visiva e la pressione intraoculare di base di entrambi gli occhi

4.3.4 anamnesi (con particolare riferimento a patologie oculari, ipertensione, diabete) ed esame obiettivo (epatomegalia, reperto auscultatorio toracico, ricerca di noduli sottocutanei)

4.3.5 ECO addome (per la stadiazione della malattia)

5. Procedure operative di brachiterapia con placche episclerali

Premessa: tutte le procedure previste e di seguito descritte in questo protocollo sono supportate da un programma di Assicurazione di Qualità che ha realizzato delle schede di verifica delle operatività.



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

5.1 Fornitura e stoccaggio dei preparati radiferi: le sorgenti di I 125 e di Ru 106 sono richieste dalla Divisione di Radioterapia e dal Reparto di Oculistica alla U.O. di Fisica Sanitaria che come da procedure vigenti presso la Facoltà. La U.O. di Fisica Sanitaria procede all'ordine delle stesse. Sulla base dell'organizzazione di radioprotezione presso la Facoltà, l'accettazione delle sorgenti radioattive è effettuata dal personale dell'U.O. di Fisica Sanitaria dopo aver accertato la correttezza dei documenti di trasporto e dei certificati delle sorgenti, allegati in conformità all'ordine emesso. E' compito del personale dell'U.O. di Fisica Sanitaria consegnare le sorgenti al TSRM della Divisione di Radioterapia preposto allo stoccaggio delle sorgenti. Le sorgenti pervenute saranno conservate in cassaforte dedicata nei locali di "immagazzinamento e manipolazione sorgenti radioattive". Le sorgenti di I 125 sono detenute nel Reparto di Degenze Schermate di Radioterapia, le sorgenti di Ru 106 presso il Reparto di Oculistica. All'atto della presa in carico delle sorgenti, il TSRM preposto annota il tipo di sorgente nel registro di carico e scarico e controlla che il contenitore in cui sono disposte le sorgenti riporti esternamente le caratteristiche delle sorgenti contenute.

5.2 Programmazione del trattamento: il Medico Oculista deve definire le dimensioni e la sede della lesione da trattare e comunicare questi dati tramite il modulo "Piano di trattamento" al Medico di Radioterapia preposto. Il Medico Radioterapista stabilisce la profondità del trattamento, il tipo di applicatore e/o sorgente da utilizzare e la dose totale di irradiazione, quindi trasmette questi dati all'Esperto in Fisica Medica, sempre utilizzando la scheda "Piano di trattamento" (Allegato n° 1), sulla quale il Fisico riporta l'elaborazione del piano di trattamento, con la descrizione del tipo di applicatore, del numero delle sorgenti, dell'attività per sorgente e della durata prevista del trattamento. Per la prescrizione della dose si farà riferimento ai criteri COMS, sia per il Rutenio 106 che per lo Iodio 125. Per quanto riguarda lo Iodio 125, nei tumori di spessore maggiore o uguale a 5 mm, la curva dell'isodose di 85 Gy deve passare attraverso il punto di prescrizione che corrisponde a 6mm dalla superficie della placca porta semi e racchiudere tutto il tumore. Per quanto riguarda il Rutenio 106, nei tumori dai 2.5 ai 5 mm di spessore, il punto di prescrizione della dose è a 5 mm dalla superficie interna della sclera e la dose raccomandata è di 100-120 Gy all'apice del tumore. Questo piano deve essere esaminato dal Medico Radioterapista che, nel caso di utilizzo di applicatori con sorgenti di Iodio 125 accerta la disponibilità di una stanza di degenza presso il reparto Radioterapia Degenze Schermate e concorda il giorno di trattamento con il Medico Oculista. Nel caso di utilizzo di placche di Ru 106, il ricovero avverrà presso le stanze dedicate del reparto di



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

oculistica. Il Medico Radioterapista avverte il TSRM preposto alla preparazione degli applicatori del trattamento programmato, onde garantire nei tempi previsti la preparazione e la sterilizzazione degli applicatori. La sterilizzazione della placca di Ru106 avviene, dopo trasporto nell'apposito contenitore, un'ora prima dell'intervento. La sterilizzatrice Statim è presente nell'antistanza della Sala Operatoria di Oculistica. La procedura viene effettuata con le apposite precauzioni indicate dal Regolamento interno di Fisica Sanitaria. Nel caso in cui sia previsto l'uso di una placca con semi di Iodio 125 che non sia già preparata, il TSRM provvederà al suo caricamento. Le placche montate devono essere riposte nell'apposito contenitore che deve riportare all'esterno, con opportune etichette, la dimensione dell'applicatore, l'attività e la data di taratura dell'isotopo radioattivo. Nel caso di Iodio 125 devono essere segnalati il numero di semi utilizzati e l'attività del singolo seme con la relativa data di taratura. Il TSRM deve aggiornare i registri dei movimenti delle sorgenti radioattive.

5.3 Movimentazione e sterilizzazione delle placche: dopo che il TSRM di Radioterapia ha controllato l'integrità e/o corretto assemblaggio della placca, provvede a pulirla con soluzione fisiologica e ad inserirla in una busta con sigillatura. La busta viene poi posta in un contenitore per il trasporto che, nel caso di placche con Iodio 125, deve essere in piombo, di spessore non inferiore ai 3 mm; il contenitore, sul quale viene apposto un sigillo con cerotto, viene quindi inviato alla centrale di sterilizzazione per la sterilizzazione della placca con gas plasma. La placca sterile viene poi riconsegnata sempre con il contenitore di trasporto al Reparto di Radioterapia Degenze Schermate, che provvederà a consegnarla alla sala operatoria di Oculistica nel giorno e ora concordati, per l'esecuzione del trattamento.

La placca di Ru 106, verrà trasportata in Sala Operatoria di Oculistica, con contenitore adeguato, e poi posta in sterilizzatrice statim presente in tale sede, un'ora prima dell'intervento. Dopo adeguata sterilizzazione, verrà presa con il cassetto statim e posta sul tavolo madre dietro a schermo di plexiglass di spessore adeguato.

5.4 Applicazione delle placche: le placche sono applicate presso la sala operatoria di Oculistica ove saranno presenti, oltre all'equipe chirurgica, il Medico Radioterapista ed il TRSM di Radioterapia, che verificheranno il corretto svolgimento della procedura e della collocazione della placca secondo il piano di trattamento previsionale. L'infermiere di sala operatoria accerta l'integrità del sigillo, estrae la placca dal contenitore di trasporto e, manipolandola con apposite pinze rivestite di materiale



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

plastico al fine di non danneggiarla con graffi, la porge alla strumentista per l'applicazione chirurgica che viene realizzata dal chirurgo, il quale dovrà assicurarsi visivamente che la placca non risulti danneggiata e, nel caso delle placche di Iodio 125, che siano presenti tutti i semi. Se dal controllo visivo si appurasse qualcosa di anormale, è necessario richiedere l'intervento del TSRM di Radioterapia. L'applicazione della placca prevede di norma le seguenti fasi operatorie: in anestesia generale o locale, peritomia congiuntivale al limbus; delimitazione dei margini della neoformazione a mezzo di transilluminazione; applicazione della placca di simulazione (Dummy) sulla sclera, nell'area corrispondente al tumore (conferma del corretto posizionamento da parte dell'oculista), posizionamento delle suture in modo da ridurre il tempo di esposizione dell'operatore; sostituzione del Dummy con placca episclerale che viene fissata alla sclera con i fili di sutura; sutura della congiuntiva.

L'applicazione delle placche coinvolge un'infermiera di sala operatoria, uno strumentista e due chirurghi, tutti dotati di appositi dosimetri individuali rilasciati dalla Fisica Sanitaria. Nel caso di utilizzo di placche con Iodio 125 tutto il personale indossa camici in gomma piombifera da 0.25 mm di Pbeq. Il Medico Chirurgo ed il Radioterapista prima dell'applicazione della placca dovranno verificarne l'integrità.

5.5 Trasferimento e degenza dei pazienti in trattamento: i pazienti trattati con placche di Ru 106 vengono trasferiti nella stanza di degenza di Oculistica con precauzioni ordinarie in merito agli aspetti radioprotezionistici (vedi regolamenti concordati tra Direzione Sanitaria e Fisica Sanitaria), diversamente, i pazienti trattati con placche di Iodio 125, necessitano di un "trasferimento controllato" caratterizzato da un percorso segnalato come da regolamento per raggiungere la stanza della degenza, presso il reparto di Radioterapia 2, Degenze Schermate (III piano, ala E). Presso le stanze di degenza, i pazienti, soggiornano per un periodo di tempo pari a quello stabilito dal piano di trattamento definitivo in cui si riporta l'ora esatta dell'effettivo posizionamento della placca, indicato dal Medico Chirurgo e dal Radioterapista, con il giorno e l'ora di rimozione, che sarà indicato dal Fisico preposto. Al fine di consentire, alla data fissata, la rimozione della placca episclerale, la scheda del piano di trattamento sarà consegnata in copia al Medico Radioterapista che provvederà a contattare il Medico Oculista per prenotare la Sala Operatoria.

5.6 Rimozione e stoccaggio delle placche: in sala operatoria, in anestesia locale, il Chirurgo rimuove la placca e la consegna all'infermiera strumentista che procede ad una pulizia sommaria con



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

soluzione enzimatica e soluzione fisiologica, poi la consegna al TSRM di Radioterapia che, prima di riporla all'interno del contenitore di trasporto ne effettua un controllo visivo di integrità e procede ad un controllo di eventuali residui radioattivi sul campo operatorio, utilizzando un rivelatore del tipo Geiger Muller. Successivamente, al ritorno della placca nel locale di detenzione di Radioterapia, il TSRM procede ad un'accurata pulizia della stessa e alla sua collocazione nella cassaforte di detenzione

5.7 Montaggio e smontaggio delle placche di Iodio 125: Il Medico Radioterapista d'accordo con il Fisico sanitario valutano l'attività dei semi di Iodio 125 ed elaborano secondo i dati forniti dallo specialista in Oculistica il piano di trattamento previsionale. Viene utilizzata la placca delle dimensioni più idonee ed il TRSM di Radioterapia effettua il caricamento dei semi negli inserti come indicato dal piano di trattamento previsionale validato dal Fisico. Si provvede ad inviare in sterilizzazione la placca allestita, avvertendo il personale addetto della corretta procedura da seguire (sterilizzazione con gas-plasma), come da regolamento della Direzione Sanitaria. Dopo aver prelevato la placca con il materiale radioattivo dalla Sterilizzazione, si effettua il trasporto in sala operatoria di oculistica nell'apposito contenitore. La placca sterilizzata viene messa a disposizione del Chirurgo Oculista nel momento in cui sostituisce il dummy. Sarà cura del Chirurgo Oculista porla, dopo gli appositi controlli, sulla sede del tumore, riverificandone la posizione dopo aver fissato i punti di sutura. A trattamento effettuato, la placca viene rimossa dal Chirurgo Oculista. Il TRSM di Radioterapia effettua un controllo in sala e sul campo operatorio con contatore Geiger-Muller per verificare eventuale dispersione di semi radioattivi. La placca, con le stesse precauzioni, viene posta nell'apposito contenitore e trasportata nella stanza E332. I semi radioattivi vengono rimossi dalla placca e stoccati negli appositi contenitori. La placca viene depositata nella scatola dedicata, salvo danneggiamento della stessa. Quando l'attività residua, valutata sulla base del decadimento e verificata periodicamente dalla Fisica Sanitaria, rende non più utilizzabili al fine terapeutico i semi di ^{125}I , le sorgenti scariche verranno smaltite dal TSRM di Radioterapia seguendo i regolamenti predisposti dalla Fisica Sanitaria e le istruzioni della ditta fornitrice.

5.8 Smaltimento sorgenti per le placche episclerali: le placche di Ru 106 e i semi di I 125 non più utilizzabili (per attività o deterioramento del materiale), vengono trasferiti dai punti di detenzione in appositi contenitori, opportunamente etichettati come rifiuti radioattivi, seguendo le indicazioni contenute nel regolamento della Facoltà per la gestione dei rifiuti radioattivi. Queste sorgenti saranno



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

ritirate dal personale preposto afferente all'U.O di Fisica Sanitaria e verranno stoccate nell'area di deposito dei rifiuti radioattivi della Facoltà in attesa del loro allontanamento con ditta autorizzata. Il TSRM, all'atto dell'eliminazione delle sorgenti in oggetto deve provvedere all'aggiornamento del "Registro di carico e scarico delle sorgenti" e al "Registro delle placche in detenzione".

5.9 Termoterapia transpupillare: Il trattamento per i pazienti assegnati al braccio del Ru 106 prevede l'esecuzione, a circa 3 mesi dalla brachiterapia, della termoterapia transpupillare. La tecnica viene effettuata in Sala Operatoria dal Medico Oculista e prevede le seguenti fasi operatorie: anestesia locale, dilatazione della pupilla, applicazione del laser a raggi infrarossi.

6. Valutazione del paziente nel follow up

Il primo controllo verrà effettuato a 15 giorni dall'intervento. Durante il primo anno il paziente eseguirà follow up ogni 3 mesi, indi ogni 6 mesi per i primi 5 anni. Successivamente i controlli clinico-strumentali verranno eseguiti ogni 12 mesi. Gli esami richiesti ad ogni follow-up saranno:

- Oftalmoscopia indiretta
- Ecografia oftalmica
- Fotografia del fondo oculare
- Valutazione dell'acuità visiva
- Esami ematochimici (enzimi sierici epatici)
- Ecografia epatica
-

Si ricorrerà ad una TC addome solo se l'ecografia non sarà dirimente.

INDAGINI	FREQUENZA DEGLI ESAMI		
	Nel primo anno	Dal 2° al 5° anno	Dopo il 5° anno
Oftalmoscopia indiretta	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 12 mesi
Ecografia oftalmica	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 12 mesi
Fotografia del fondo oculare	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 12 mesi
Valutazione dell'acuità visiva	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 12 mesi
Esami ematochimici	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 12 mesi
Ecografia epatica	Ogni 4 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 12 mesi



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA “AGOSTINO GEMELLI”

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

7. Considerazioni statistiche

7.1 Definizione degli endpoints:

7.1.1 End-point primario: CONTROLLO LOCALE: viene considerato controllo locale l'assenza di segni di ripresa di malattia in corrispondenza della sede irradiata accertata mediante esame oftalmoscopico indiretto ed ecografia oculare. La data della prima ecografia positiva in termini di: comparsa di un nuovo evento o di aumento in spessore o in diametro basale di una lesione residua verrà considerata come termine del controllo locale.

7.1.2 End-point secondario: TOSSICITA': Verranno considerate le seguenti tossicità:

7.1.2. opacità del cristallino: viene definita come nuova opacità che diminuisce l'acuità visiva;

7.1.2. emorragia del vitreo,

7.1.2. distacco di retina,

7.1.2. maculopatia e neuropatia ottica.

7.1.2. perdita di acuità visiva

7.1.3 La scala di tossicità utilizzata come riferimento è: RTOG toxicity criteria^{26,27} (Allegato n° 2)

7. 2 Procedure di randomizzazione:

I pazienti verranno reclutati nel corso dello studio.

L'assegnazione dei pazienti al braccio trattato con Ru106 + TTT o con I125 verrà effettuato tramite randomizzazione, usando una tavola numerica gestita elettronicamente, allo scopo di salvaguardare l'efficacia dello studio.



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

In ogni centro i pazienti verranno categorizzati per genere ed età. Per quanto riguarda in particolare l'ultima variabile, la classificazione dei pazienti verrà effettuata sulla base di una differenza di ± 5 anni.

Nel momento in cui un paziente, caratterizzato per genere ed età, viene assegnato ad un braccio, il processo di randomizzazione permetterà di arruolare un altro individuo con le stesse caratteristiche nell'altro braccio, precedentemente non selezionato.

Allo scopo di evitare possibili bias correlati al fatto che non è possibile effettuare una randomizzazione in doppio cieco, a causa dello specifico disegno dello studio, il ricercatore ha deciso di nascondere l'appartenenza ad un braccio o all'altro all'analisi statistica, in maniera che il braccio viene identificato nel database senza dare alcuna indicazione che possa suggerire se si tratta del braccio con Ru106 + TTT o I125.

7.3 La randomizzazione verrà gestita da un singolo centro (Istituto di Igiene, Unità di Epidemiologia e Biostatistica, facoltà di Medicina e Chirurgia Policlinico "A.Gemelli" - Roma), al quale il ricercatore farà riferimento fornendo i dati dei pazienti via fax (06.35001522), utilizzando un appropriato form di randomizzazione. Questo processo dovrebbe prevenire i rischi, anche non voluti, di bias dovuti a randomizzazione sbilanciata da parte del ricercatore.

7.4 Il braccio I125 è considerato braccio di controllo, mentre il braccio Ru106 + TTT quello sperimentale.

7.5 Dimensionamento dello studio

Il dimensionamento dello studio è stato stimato partendo dall'assunzione che il 90% dei pazienti, assegnati alla brachiterapia con I 125, raggiunge un controllo locale di malattia a 5 anni dal trattamento ed è stato calcolato in modo tale che lo studio possa avere una potenza dell'80% ed una significatività del 5% nel rilevare una differenza in termini di controllo locale fra i due trattamenti del 10% (ossia, 90% vs. 81% o 99%).



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

In base a tali considerazioni e considerando un drop-out (perdita di pazienti dallo studio) del 5%, il numero di pazienti per braccio di sperimentazione è risultato essere 151.

8. Considerazioni etiche

8.1 Questo trial verrà realizzato in accordo coi principi etici della versione del 1996 della Dichiarazione di Helsinki (Allegato 3), GCP e regolamenti applicabili.

8.2 Informazioni al paziente e consenso informato: il responsabile della ricerca in ogni centro assicurerà che al paziente venga fornita una piena ed adeguata informazione scritta ed orale della natura, dello scopo, dei possibili rischi e benefici del trial. Il paziente verrà inoltre informato della possibilità di discontinuare il suo consenso all'adesione al trial in qualunque momento. Al paziente verrà data la possibilità di richiedere informazioni, oltre che di avere il tempo di riflettere sulle informazioni ricevute. Una copia del consenso informato firmato e datato dal paziente dovrà essere ottenuta prima dell'esecuzione di qualunque atto specificatamente correlato con il trial in questione. Una copia del consenso informato verrà data al paziente. Si allega il modello del consenso informato che verrà utilizzato.

8.3 Protezione dei dati personali: nel form del consenso informato spiegherà che i dati dei pazienti raccolti per il trial verranno raccolti in un database di un computer, conservandoli secondo quanto previsto dalla normativa nazionale vigente. I pazienti verranno identificati tramite le iniziali o attraverso un numero identificativo del paziente.



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

Bibliografia

1. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells? *Br J Ophthalmol.* 1978; 62: 420-425
2. Zimmerman LE, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1979; 87: 741-760
3. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Martin DG. Inferred natural history of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980 ; 19 : 760-770
4. Balestrazzi E, Bozzoni F, et al: Il melanoma dell'uvea. Verifica di nuovi concetti. *Clinica oculistica e patologia oculare, n.1* 1981; 48-59
5. Nag S. et al. The american brachytherapy society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J. Radiation Oncology Biol Phys* 56 (2): 544-555, 2003
6. www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/intraocularmelanoma/healthprofessional
7. The COMS randomized trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal melanoma III: initial mortality findings. COMS report No. 18. *Arch ophtalmol* 119 (6): 969-82, 2001
8. The COMS randomized trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal melanoma, II: Characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS report No. 17. *Arch ophtalmol* 119 (6): 951-65, 2001
9. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of Iodine 125 Brachytherapy for Medium Choroidal melanoma, I. Visual Acuity after 3 years. COMS report No. 16. *Ophthalmology* 2001; 108: 348-366
10. The COMS randomized trial of Iodine 125 Brachytherapy for Choroidal melanoma, IV: Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report No. 19. *Ophtalmol* 109: 2197-2206, 2002
11. Jensen AW, Petersen IA, Kline RW et al. Radiation complication and tumor control after I 125 plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*; 63(1): 101-108, 2005
12. Parker S, Stoller S, Lesser ML et al. Long term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1992; 99: 767-73; discussion 774.



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

13. Kreissig I, Rose D, Lost B. Long term follow up of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanomas. Part I: Anatomical results and life expectancy. *Eur J Ophthalmol* 1993; 3: 121-6
14. Fontanesi J, Meyer D, Xu S, Tai D. Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1993; 26: 619-23
15. Quivey JM, Char DH, Phillips TL et al. High intensity 125-iodine plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1993; 26: 613-18
16. Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 1579-87
17. Shields et al. Primary Transpupillary Thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology* 109 (2): 225-34, 2002
18. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study COMS report no 6. *Am J Ophthalmol* 1998;125:745-66
19. Seregard S, Landau I. Transpupillary Thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Acta Ophthalmologica Scandinavica* 79: 19-22, 2001
20. Harbour WJ, Meredith TA et al Transpupillary Thermotherapy versus Plaque Radiotherapy for Suspected Choroidal Melanomas, *Ophthalmology* 2003; 110: 2207-2215
21. Hungerford JL. Current trends in the treatment of ocular melanoma by radiotherapy. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2003; 31: 8-13
22. Finger PT et al. Failure of transpupillary thermotherapy (TTT) for choroidal melanoma: two cases with histopathological correlation *Br J Ophthalmol* 2000;84:1075
23. Oosterhuis JA, Journée-de-Korver HG et al. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 116: 157-162, 1998.
24. Starzycka M, Romanowska-Dixon B et al. Transpupillary thermotherapy combined with 106Ru as a method of managing choroidal melanoma. *Klin Oczna* 102 (4): 249-252, 2000.
25. Bartlema YM, Oosterhuis JA, Journée-de-Korver HG et al. Combined plaque radiotherapy and Transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years'experience. *Br J Ophthalmol* 87: 1370-1373, 2003.
26. Ray SK, Bhatnagar R, et al. Review of eye plaque dosimetry based on AAPM task group 43 recommendations. *Int J. Radiation Oncol Biol Phys* 1998; 41:701-706
27. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

28. Cooperative Group Common Toxicity Criteria: www.rtog.org/members/toxicity/tox.html

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neurologica/ Visione	Nessun cambiamento	-----	-----	Perdita subtotale sintomatica della vista	Cecità
Occhio	Nessun cambiamento	Congiuntivite lieve con o senza iniezione sclerale/lacerazione corneale	Congiuntivite moderata con o senza cheratite che richieda steroidi e/o antibiotici/ secchezza oculare che richieda lacrime artificiali/irite con fotofobia	Cheratite severa con ulcerazione corneale/ obiettiva riduzione dell'acuità visiva o del campo visivo/ glaucoma acuto/ panoftalmite	Perdita di visione (uni- o bilaterale)

Allegato 2: Cooperative Group Common Toxicity Criteria



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

Allegato 3: LA DICHIARAZIONE DI HELSINKI
Principi etici per la ricerca medica che coinvolge i soggetti umani.

La dichiarazione, adottata nella diciottesima Assemblea Generale della World Medical Association (WMA), tenutasi nel giugno del 1964 ad Helsinki in Finlandia, è stata emendata dalla:
ventinovesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 1975, Tokio, Giappone,
trentacinquesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 1983, Venezia, Italia,
quarantunesima Assemblea Generale della WMA, settembre 1989, Hong Kong,
quarantottesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 1996, Somerset West, Repubblica Sudafricana,
cinquantaduesima Assemblea Generale della WMA, ottobre 2000, Edinburgo, Scozia.

La nota di chiarificazione sul paragrafo 29 è stata aggiunta nell'Assemblea Generale della WMA, tenutasi a Washington nel 2002.

A. INTRODUZIONE

1. La Dichiarazione di Helsinki, elaborata dall'Associazione Medica Mondiale, costituisce una dichiarazione di principi etici, il cui obiettivo è quello di fornire consigli ai medici e ad altri partecipanti alla ricerca medica, che coinvolge i soggetti umani. Questa include ugualmente la ricerca su materiale umano o su dati identificabili.
2. La missione del medico è di salvaguardare la salute dell'uomo. La sua scienza e la sua coscienza sono dedicate all'adempimento di questa missione.
3. La Dichiarazione di Ginevra dell'Associazione Medica Mondiale lega il medico a queste parole: «La salute del mio paziente sarà la mia prima considerazione». Il Codice internazionale di Etica Medica dichiara



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

che «Il medico nel fornire le cure mediche che possono avere l'effetto di indebolire le condizioni fisiche e mentali del paziente opererà solo nell'interesse del paziente».

4. Lo scopo della ricerca biomedica che coinvolge esseri umani deve essere il miglioramento delle procedure diagnostiche, terapeutiche e di prevenzione e la conoscenza della eziologia e della patogenesi delle malattie.

5. Nella pratica medica attuale la maggior parte delle procedure diagnostiche, terapeutiche o di prevenzione comportano rischi. Ciò si applica in particolar modo alla ricerca biomedica.

6. Il progresso della medicina è basato sulla ricerca che in definitiva deve essere basata almeno in parte sulla sperimentazione sull'uomo.

7. Nel campo della ricerca biomedica una fondamentale distinzione deve essere fatta tra ricerca medica il cui scopo è essenzialmente diagnostico e terapeutico per il paziente e ricerca medica il cui scopo è puramente scientifico e senza dirette implicazioni diagnostiche o terapeutiche per il soggetto della ricerca.

8. Speciale attenzione deve essere posta nella conduzione della ricerca che può avere effetti sull'ambiente e il benessere degli animali utilizzati per la ricerca deve essere rispettato.

9. Poiché è essenziale che i risultati degli esperimenti di laboratorio siano applicati all'uomo per migliorare le conoscenze scientifiche e aiutare l'umanità che soffre, la Associazione Medica Mondiale ha preparato le seguenti raccomandazioni perché servano da guida a ciascun medico nella ricerca biomedica sull'uomo. Esse dovrebbero essere tenute sotto controllo in futuro. Deve essere sottolineato che le norme proposte sono solo una guida per i medici di tutto il mondo. I medici non sono pertanto sollevati dalle responsabilità penali, civili ed etiche previste dalle leggi del loro paese.

B. PRINCIPI DI BASE

10. La ricerca biomedica sull'uomo deve conformarsi ai principi scientifici generalmente accettati e dovrebbe essere basata su sperimentazioni di laboratorio e sull'animale adeguatamente eseguite su una completa conoscenza della letteratura scientifica.



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

11. Il disegno e l'esecuzione di ciascuna procedura sperimentale che coinvolge l'uomo dovrebbero essere chiaramente formulati in un protocollo sperimentale che dovrebbe essere trasmesso a un apposito comitato indipendente per l'esame, un commento e delle direttive.

12. La ricerca biomedica sull'uomo dovrebbe essere condotta solo da persone scientificamente qualificate e sotto la supervisione di un medico clinicamente competente. La responsabilità dell'uomo oggetto della ricerca deve essere sempre di un medico e mai dello stesso uomo oggetto della ricerca, anche se egli/ella ha dato il suo consenso.

13. La ricerca biomedica sull'uomo non può essere legittimamente eseguita se l'importanza degli obiettivi non è proporzionale ai rischi inerenti.

14. Ogni progetto di ricerca biomedica sull'uomo dovrebbe essere preceduta da un accurato studio dei prevedibili rischi in comparazione con i benefici che si possono anticipare per lui/lei od altri. La salvaguardia degli interessi dell'uomo oggetto della ricerca devono sempre prevalere sugli interessi della scienza e della società.

15. Il diritto del soggetto della ricerca di salvaguardare la sua integrità deve essere sempre rispettato. Ogni precauzione va presa per rispettare la riservatezza del soggetto e per minimizzare l'impatto dello studio sulla sua integrità fisica e mentale e sulla sua personalità.

16. Il medico dovrebbe astenersi dall'iniziare progetti di ricerca sull'uomo se i soggetti della ricerca non sono d'accordo che i rischi inerenti sono prevedibili. I medici dovrebbero astenersi da qualsiasi ricerca se si trova che i rischi superano i potenziali benefici.

17. Nella pubblicazione dei risultati della propria ricerca, il medico è obbligato a preservare l'accuratezza degli stessi risultati. Rapporti su ricerche eseguite in contrasto con i principi di questa Dichiarazione non dovrebbero essere accettati per la pubblicazione.

18. In ogni ricerca su esseri umani, ciascun potenziale soggetto deve essere adeguatamente informato sugli scopi, i metodi, i benefici previsti e i potenziali pericoli dello studio e dei disturbi che esso può comportare. Essi dovrebbero essere informati che è libero di astenersi dal partecipare allo studio e di ritirare il suo



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

consenso in qualsiasi momento. Il medico dopo una adeguata informazione dovrebbe ottenere un libero consenso preferibilmente scritto.

19. Nell'ottenere un consenso informato per un progetto di ricerca il medico dovrebbe essere particolarmente cauto nel caso in cui il soggetto sia in una condizione di dipendenza o nel caso acconsenta mentre è privato della libertà. In questo caso il consenso informato dovrebbe essere ottenuto a cura di un medico che non è coinvolto nella ricerca e che è completamente indipendente da questa relazione ufficiale.

20. Nel caso di soggetto non responsabile legalmente, il consenso informato dovrebbe essere ottenuto attraverso il tutore legale in accordo con la legislazione locale. Laddove l'incapacità fisica o mentale rende impossibile ottenere un consenso informato o quando il soggetto è un minore, il permesso del parente responsabile sostituisce quello del soggetto in accordo con la legislazione locale. Ogniqualvolta un minore è di fatto capace di dare il suo consenso, questo deve essere acquisito in aggiunta al consenso del tutore del minore stesso.

21. Il protocollo dovrebbe contenere sempre una dichiarazione sui problemi etici dello studio e dichiarare espressamente che i principi enunciati nella seguente Dichiarazione sono osservati.

C. RICERCA MEDICA ASSOCIATA ALLA CURA PROFESSIONALE (RICERCA CLINICA)

22. Nel trattamento della persona malata il medico deve essere libero di usare una nuova misura diagnostica o terapeutica, se a suo giudizio essa offre la speranza di salvare la vita, di ristabilire la salute o di alleviare le sofferenze.

23. I benefici potenziali, i rischi e i disagi di un nuovo metodo dovrebbero essere sempre comparati nei riguardi dei vantaggi dei migliori metodi diagnostici e terapeuti disponibili.

24. In qualsiasi ricerca medica ciascun paziente - ivi inclusi quelli di un gruppo di controllo se c'è - dovrebbero avere la garanzia dell'impiego dei migliori mezzi diagnostici e terapeutici.

25. Il rifiuto di un paziente a partecipare in uno studio non deve mai interferire con la relazione medico-paziente.



UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA "AGOSTINO GEMELLI"

ISTITUTO DI OFTALMOLOGIA
DIRETTORE: PROF. EMILIO BALESTRAZZI

26. Se il medico considera essenziale non ottenere il consenso informato, le ragioni specifiche per questa proposta dovrebbero essere descritte nel protocollo sperimentale per la trasmissione ad un comitato indipendente.

27. Il medico può unire la ricerca medica alla cura professionale con l'obiettivo di acquisire nuove conoscenze mediche solo nella misura in cui la ricerca medica è giustificata dal potenziale valore diagnostico o terapeutico per il paziente.

D. RICERCA BIOMEDICA NON TERAPEUTICA SULL'UOMO (RICERCA BIOMEDICA NON CLINICA)

28. Nell'applicazione puramente scientifica della ricerca biomedica sull'uomo è compito del medico essere il protettore della vita e della salute della persona su cui la ricerca è condotta

29. I soggetti dovrebbero essere volontari, sia sani che pazienti per i quali il disegno sperimentale non è correlato alla loro malattia.

30. Il ricercatore o il gruppo di ricerca dovrebbe interrompere la ricerca se a suo o loro giudizi può essere dannosa per l'individuo nel caso venga continuata.

31. Nella ricerca sull'uomo l'interesse della scienza e della società non dovrebbero mai prendere il sopravvento sulla salvaguardia del benessere del paziente.