

SINTESI DEL PROGETTO DI PARTICOLARE INTERESSE SOCIALE

A completamento della fase di assegnazione del Premio AIRCMO 2017, l'Associazione ha richiesto all'Ente individuato come assegnatario la predisposizione di un progetto di utilità sociale ai sensi del DPR 20/03/2003 n.135.

A questo proposito Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana- S.D. Chirurgia Oftalmica ha presentato il seguente progetto:

Progetto

Introduzione.

Il Melanoma Maligno Oculare (MM) è un tumore raro, ma rappresenta il più frequente dei tumori oculari. L'incidenza annuale negli USA è di circa 2.500 nuovi casi, con 6-8 nuovi casi per milione di abitanti; ma considerando solo la fascia di età > di 50 anni l'incidenza sale a 21 nuovi casi. In Italia sono stimati approssimativamente 400 nuovi casi annui.

La definizione di MM oculare include un gruppo eterogeneo di tumori di origine melanocitica che comprende i MM congiuntivali ed i MM uveali, che rappresentano il 90% dei casi.

Al momento della diagnosi la disseminazione sistemica è presente in <2% dei casi.

La grandezza del tumore primitivo correla positivamente con il rischio di metastasi. La sede più comune è il fegato (95% dei casi).

La mortalità è pari al 35% in 5 anni, 50% in 10 anni. Fattori di rischio sono le caratteristiche clinico-patologiche (spessore e diametro, estensione extrasclerale, istotipo, attività mitotica) e le caratteristiche genetiche. Lo studio COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study*) ha dimostrato che la mortalità è circa 20% a 12 aa nei melanomi di medie dimensioni (2.5-10 mm di spessore) e di circa 40% a 10 aa nei melanomi di grandi dimensioni (>10 mm di spessore).

Il modo migliore per prevenire la disseminazione metastatica è la diagnosi precoce: nei pazienti con tumori diagnosticati precocemente i risultati sono eccellenti: 5% di metastasi a 10 anni (MM spessore 1 mm), 10% metastasi (MM spessore 2 mm), perché l'incidenza di metastasi aumenta per ogni millimetro di spessore (Shields 2009).

Quindi la diagnosi precoce è il principale fattore prognostico favorevole per la conservazione e la sopravvivenza dell'organo.

Il Percorso Melanoma Oculare della AOUP

La SD Chirurgia Oftalmica della Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana si occupa di Oncologia Oculare e in particolare di Melanoma Oculare dal 1995, e dal 2003 esegue trattamenti di terapia conservativa.

Il centro dispone di tutte le opzioni necessarie per trattare il Melanoma Oculare, in particolare brachiterapia con placche di Rutenio 106 e di Iodio 131 che consentono di trattare tumori da 1 a 10 mm, e dispone anche di uno stereotassico di nuova generazione, il True Beam Varian che consente di trattare i tumori più grandi e quelli vicini al nervo ottico.

Dal 2003 a oggi sono stati effettuati oltre 320 trattamenti radioterapici; la SD esegue oltre 850 visite annue di diagnosi e follow-up.

Ne 2017 è stato realizzato Il Percorso Melanoma Oculare della AOUP che sinergizza competenze multidisciplinari e si pone come riferimento per i pazienti, per i medici di medicina generale e per gli specialisti territoriali ed ospedalieri che si trovano a gestire problematiche legate alla diagnosi e al trattamento del MM.

Lo scopo del Percorso Melanoma Oculare della AOUP è la realizzazione di un percorso clinico integrato con

la finalità di raggiungere elevati standard assistenziali, consentendo sia una diagnosi precoce sia terapie appropriate, attraverso il potenziamento dell'attività ambulatoriale, la gestione multi professionale e multidisciplinare della patologia e la programmazione di un follow-up specifico per assicurare il monitoraggio della malattia.

Le principali branche specialistiche coinvolte, oltre all'oculistica, sono la radioterapia, la fisica medica, l'oncologia, l'anatomia patologica, la radiodiagnostica e la psichiatria.

Il paziente può accedere al percorso indirizzato anche da strutture extra-aziendali (territoriali, ospedaliere o private), prenotando telefonicamente al numero dedicato o inviando una e-mail. Il paziente, una volta inserito nella agenda dedicata della S.D. Chirurgia Oftalmica, viene visitato ed effettua uno screening oculistico completo (visita oculistica completa di ecografica standardizzata per il segmento posteriore dell'occhio e Ultrabiomicroscopia UBM per il segmento anteriore, eventuale angiografia a fluorescenza e con verde indocianina, OCT).

In base alla valutazione dell'oculista, se la lesione non ha caratteristiche neoplastiche il paziente viene indirizzato a un programma di follow-up, mentre se è confermata la diagnosi di melanoma oculare si procede, in collaborazione con gli specialisti coinvolti nel percorso, alla stadiazione con esami ematochimici ed altri esami strumentali (Radiodiagnostica TC TOTAL BODY, eventualmente RM), visita oncologica e visita radioterapica.

Successivamente il radioterapista, in accordo con l'oculista, coinvolge il fisico medico per realizzare il piano di trattamento sulla base delle dimensioni e della localizzazione della neoplasia (brachiterapia o stereotassi). Durante l'intervento viene eseguita una biopsia per l'analisi genetica molecolare al fine di individuare i pazienti a rischio e per eventuale target therapy.

Lo studio COMS ha dimostrato che la diagnosi clinica del MM corioideale ha una precisione > 99%.2

Pertanto la biopsia con l'esame istopatologico non è essenziale per la diagnosi, ma è importante per la prognosi.

Iter Terapeutico

Il percorso offre opzioni terapeutiche multiple. Il trattamento infatti deve essere personalizzato in base alle caratteristiche clinico-patologiche del tumore ed alle condizioni generali del paziente; in caso di necessità è possibile attivare anche un supporto psichiatrico. Lo scopo primario del trattamento è di assicurare la massima probabilità di sopravvivenza del paziente e nello stesso tempo di eradicare la malattia, conservando l'integrità dell'occhio senza compromettere la sua capacità visiva.

Le modalità terapeutiche praticabili sono molteplici; tuttavia il maggior successo nella terapia del melanoma oculare si ottiene dall'integrazione di più modalità di trattamento.

La terapia conservativa di maggiore efficacia si basa sulla radioterapia, che può essere praticata secondo diverse modalità: *brachiterapia*, cioè impianto temporaneo di placche radioattive di Rutenio-106 o Iodio-125, o *teleterapia* con radioterapia stereotassica.

La brachiterapia ha il vantaggio di consentire il massimo risparmio dei tessuti sani con somministrazioni al target di dosi elevate. Se la lesione ha dimensioni inferiori a 5 mm si effettuerà il trattamento conservativo mediante l'applicazione sulla superficie esterna della sclera di una placca di Rutenio ¹⁰⁶ in corrispondenza della base del tumore; se la lesione ha un diametro da 5 mm a 10 mm si effettuerà il trattamento conservativo mediante l'applicazione sulla superficie esterna della sclera di una placca di Iodio ¹²⁵ in corrispondenza della base del tumore. Se la lesione ha uno spessore maggiore di 1 cm si procederà con il trattamento stereotassico.

Dopo il trattamento terapeutico viene pianificato un calendario di follow-up che coinvolgerà le UU.OO. di Radioterapia, Oncologia 1 e Oncologia 2, per quanto riguarda la parte oncologica e radioterapica.

Per la parte oftalmologica il paziente continuerà ad essere seguito dalla struttura SD Chirurgia Oftalmica nell'ambulatorio oculistico dedicato.

Il follow-up oculistico monitorizza il controllo locale e l'insorgenza di complicanze. Per la prevenzione della retinopatia ischemica vengono effettuati cicli di iniezioni intravitreali di anti-Vegf e per la terapia degli effetti tossici della necrosi tumorale vengono effettuati cicli di iniezioni intravitreali di cortisonici.

Il follow up oncologico e radioterapico ogni 3 mesi nel primo anno e ogni 6 mesi nei cinque anni successivi.

Progetto di Destinazione del Premio AIRCMO

LA SD Chirurgia Oftalmica intende destinare la somma di 50.000 euro assegnata dal Premio AIRCMO alla erogazione di una borsa di studio biennale per un giovane specialista oculista che collabori con la struttura per seguire i pazienti e con lo specifico compito di realizzare un database condivisibile per tutte le specialistiche coinvolte che consenta di aggiornare in tempo reali i dati relativi a diagnosi, trattamento e follow-up dei pazienti che verranno arruolati nel futuro, includendo anche tutti quelli che sono attualmente seguiti dall'inizio dell'attività 2003.

Questo si rende necessario per facilitare i trattamenti integrati e per consentire una più fluida e semplificata attività di ricerca. Si tratta di un lavoro complesso per la mole dei dati da inserire e per la tutela dei dati sensibili. Secondo filone di ricerca è lo studio dei biomarker prognostici che identifichino un aumentato rischio di sviluppare metastasi

Studi di citogenetica hanno dimostrato che la monosomia del cromosoma 3 è un importante fattore prognostico perché quando è presente la percentuale di metastasi è 50% entro 3 anni) (*Prescher 1996*). Anomalie cromosomiche come Monosomia 3 e Disomia 3 identificano 2 gruppi di melanomi (*Tschentscher 2003*).

Sono state individuate due classi di MM a diversa capacità metastatica, basati sul "Gene Expression Profile" (*Onken 2004*): Classe 1 a basso rischio dove i geni espressi sono simili a quelli dei normali melanociti uveali e delle cellule di provenienza dalla cresta neurale e Classe 2 ad alto rischio in cui i geni espressi simili a quelli delle cellule staminali primitive e che sono strettamente associati con mutazioni come l'inattivazione del fattore di soppressione tumorale BAP1. Questo tipo di classificazione è stata validata da numerosi studi multicentrici e viene eseguita routinariamente nei centri di Alta Specializzazione. Tuttavia anche una piccola percentuale dei tumori classificati come classe 1 può originare metastasi. Recentemente sono stati intrapresi studi immunoistochimici e molecolari sull'espressione di PRAME (preferentially expressed antigen in melanoma) come possibile marker di aumentato rischio di metastasi in MM di Classe 1 o con disomia 3, anche al fine di indirizzare la terapia.

Tra gli scopi della ricerca che il borsista dovrà seguire sarà, attraverso la collaborazione con l'anatomia patologica III e la sua branca di patologia molecolare (dove sono stati già messi a punto i test molecolari per lo studio delle mutazioni nei geni GNAQ e GNA11, che sono tra le più frequenti nel MM, mediante metodica SANGER sul materiale cito-istologico, anche fissato in formalina ed incluso in paraffina), lo studio del significato prognostico delle caratteristiche istopatologiche e molecolari del MM.

La possibilità di determinare il rischio specifico del paziente di diffusione metastatica, non solo influenzerà le future direzioni di ricerca, ma anche la pratica clinica corrente in vista di nuove strategie terapeutiche basate su una completa comprensione dei meccanismi molecolari di questa patologia.

Infatti da un punto di vista clinico la chemioterapia sistemica nella malattia metastatica non ha dimostrato capacità di ottenere un impatto significativo sulla sopravvivenza, mentre i trattamenti mirati sul fegato sono ancora in fase di studio.

E' fondamentale quindi attuare precocemente il trattamento delle Micrometastasi con farmaci che, in modo specifico, sono diretti verso le *driver mutations*, e che possono arrestare il processo di trasformazione maligna, riducendo il potenziale metastatico perché sottendono la tumorigenesi, la progressione e le metastasi (MG Field, JW Harbour 2014).

Al momento attuale non è possibile una inibizione diretta dei geni GNAQ, GNA11 e BAP1, ma si interviene sulle proteine attivate a valle dai geni, che costituiscono il bersaglio terapeutico di numerosi clinical trials.