**EVIDENZE SULL'APPROPRIATEZZA DI IMPIEGO E
INDICAZIONI D'USO DELLA BRACHITERAPIA PER
PATOLOGIE OCULARI**

A cura del Gruppo di lavoro Regionale permanente sui Dispositivi Medici (GR-DM), istituito con Decreto n. 7468 del
17.05-2018

Estensori del documento: Elisa Ferracane, Sabrina Trippoli (Regione Toscana).

Consulente "esperto" identificato dal GRDM: Simone Busoni (AOU Careggi)

SOMMARIO

DISPOSITIVI MEDICI OGGETTO DELL'ANALISI SECONDO LA CND.....	3
RIFERIMENTI NORMATIVI	4
INTRODUZIONE.....	6
SINTESI	5
ARTICOLAZIONE DEL DOCUMENTO.....	7
INDICAZIONI D'USO E LETTERATURA.....	8
CONSIDERAZIONI	14
BIBLIOGRAFIA	15

DISPOSITIVI MEDICI OGGETTO DELL'ANALISI SECONDO LA CND

Il presente documento prende in esame le placche radioattive di rutenio e di iodio appartenenti alla classe CND sotto indicata. La Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici (CND) è stata istituita con Decreto Ministeriale del 25/09/2005 e viene periodicamente aggiornata dal Ministero della Salute. L'ultimo aggiornamento risale al 13/03/2018.

CND	Descrizione CND
Z11010385	STRUMENTAZIONE PER BRACHITERAPIA RADIANTE - MATERIALI SPECIFICI

RIFERIMENTI NORMATIVI

Questo documento è stato redatto nell'ambito delle attività del Gruppo di Lavoro Regionale permanente sui Dispositivi Medici istituito con Decreto dirigenziale n.7468/2018. In particolare, nella sezione "Compiti", ai punti 2 e 3, si attribuiscono le funzioni, rispettivamente, di "redigere, sulla base di richieste di valutazione pervenute dalle singole aziende ed assegnate al gruppo, la relativa reportistica HTA o altro documento allo scopo individuato (es. linee di indirizzo)", e di "elaborare su indicazione della Commissione regionale di valutazione delle tecnologie e degli investimenti sanitari proposte di pareri o raccomandazioni sui dispositivi medici a livello regionale, utilizzando la metodologia HTA, per migliorare la governance dei dispositivi con particolare attenzione alle fasi di approvvigionamento ed utilizzo".

Le suddette attività sono coerenti con quanto previsto dal "Documento d'indirizzo per la stesura di capitolati di gara per l'acquisizione di dispositivi medici" (Decreto del Ministero della Salute, Gazzetta Ufficiale Della Repubblica Italiana, Serie generale - n. 253, 30-10-2018). Nel paragrafo 1.1, "Dispositivi a media ed alta complessità tecnologica e ad elevata innovazione", di tale Decreto è difatti riportato che allo scopo di "garantire la qualità delle cure e la sostenibilità economica, secondo una logica di processo di acquisto efficiente ed efficace, è fondamentale che le richieste di acquisto dei dispositivi siano accompagnate o valutate secondo i principi di Evidence Based Medicine (EBM) e i criteri di Health Technology Assessment (HTA). Le risultanze di queste analisi costituiscono gli elementi su cui il gruppo di lavoro della Stazione Appaltante potrà definire la strategia di gara, predisporre la documentazione e formulare il capitolato tecnico."

SINTESI

- *Per anni l'enucleazione è stato l'unico trattamento possibile per il melanoma uveale, fino a quando nel 2001, con la nascita del Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS), la brachiterapia è diventata il trattamento gold standard, dimostrando percentuali di sopravvivenza sovrapponibili a quelli dell'enucleazione. Questo approccio, come indicato dalle attuali linee guida AIOM, è indicato esclusivamente nei melanomi di piccole dimensioni, in cui è stata evidenziata una crescita della lesione, e in quelli di medie dimensioni. L'impiego non è limitato ai soli melanomi, ma si estende anche ad altri tipi di tumori oculari, come ad esempio quelli retinici ed uveali.*
- *Le placche radioattive attualmente in uso, anche nella Regione Toscana, utilizzano due radioisotopi: lo Iodio-125 e il Rutenio-106. Questi trattamenti sono destinati al trattamento di una piccola popolazione di pazienti (alcune decine di casi a livello regionale).*
- *La scelta dell'isotopo, date le diverse caratteristiche fisiche, è basata principalmente sullo spessore del tumore da trattare. Lo Iodio-125 è in genere indicato per tumori con spessore fino a 10 mm, mentre il Rutenio-106 per tumori fino a 7 mm.*
- *Gli studi a supporto dell'utilizzo di queste due possibili alternative terapeutiche per il melanoma uveale sono numerosi, ma la maggior parte di essi presenta un disegno osservazionale monobraccio e solamente alcuni hanno confrontato lo Iodio-125 verso il Rutenio-106.*

INTRODUZIONE

La brachiterapia, conosciuta anche come radioterapia interna, è una forma di radioterapia in cui la sorgente radioattiva è collocata all'interno o vicino alla zona da trattare. Essa è indicata per il trattamento di tumori della cervice, della prostata, della mammella e della pelle, ma può essere utilizzata anche in altre sedi come il retto, la testa e il collo, i dotti biliari e i tumori polmonari [1,2].

In questo documento verrà approfondito l'utilizzo della brachiterapia come metodo conservativo comunemente utilizzato per il trattamento del melanoma uveale. Il melanoma uveale o della coroide presenta un'incidenza di circa 0.7 per 100.000 persone-anno tra i soggetti di sesso femminile e di 0.5 tra quelli di sesso maschile con più bassa incidenza tra i soggetti di razza nera ed ispanica [3]. Esso può insorgere da melanociti dell'iride, del corpo ciliare o della coroide. Circa il 90% dei melanomi uveali insorge nella coroide ed il suo trattamento dipende dall'estensione locale della malattia. Le tecniche maggiormente impiegate riguardano l'enucleazione chirurgica, il trattamento radiante attraverso differenti tecniche (brachiterapia con placche radioattive, teleterapia con protoni accelerati, radiochirurgia con Gamma Knife) e le terapie conservative non chirurgiche e non radianti (trattamento laser fotodinamico -PDT- e termoterapia transpupillare -TTT-), queste ultime riservate però a casi rari e selezionati [3]. Il primo ad utilizzare la brachiterapia con semi di radon (Rn) per il melanoma uveale fu Foster Moore nel 1930. Negli anni '40, Stallard iniziò ad utilizzare semi di cobalto (Co-60) schermandoli con placche di metallo pesante (oro e argento). Le radiotossicità per questi due isotopi però si sono rilevate eccessive e per questo furono sperimentati altri isotopi, in particolare: I-125, Pd-103, Ru-106, Cs-131 e Sr-90. Ad oggi, i radioisotopi più comunemente utilizzati per la brachiterapia con placche oculari sono lo Iodio-125 (I-125) e il Rutenio-106 (Ru-106) [4-7].

ARTICOLAZIONE DEL DOCUMENTO

Il presente documento è articolato secondo lo schema seguente.

- La sezione "Indicazioni d'uso e letteratura" presenta un esame complessivo delle evidenze di efficacia riportate negli ultimi anni e, in questo ambito, individua alcune differenze tra le placche oculari attualmente in uso.
- La sezione "Considerazioni" contiene una rilettura di quanto complessivamente riportato nel documento.

INDICAZIONI D'USO E LETTERATURA

Questa sezione presenta sinteticamente una revisione della letteratura prendendo in considerazione gli studi più recenti riguardanti la brachiterapia con I-125 e Ru-106 e ha lo scopo di evidenziare le principali differenze tra i due radioisotopi e tipologie di applicazione e orientarne per quanto possibile l'utilizzo. Partendo proprio dalle attuali linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) viene indicato che la brachiterapia con I-125 o con Ru-106 è consigliata nei tumori di piccole e medie dimensioni secondo la classificazione proposta dal COMS (*Collaborative Ocular Melanoma Study Group*) e AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) [3]. In particolare, per quanto riguarda le lesioni di piccole dimensioni, la brachiterapia è da prendere in considerazione qualora si verificasse l'evoluzione della lesione [3]. 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 che hanno confrontato la brachiterapia con I-125 all'enucleazione [8,9]. Dall'analisi di questi studi clinici è stato dimostrato che la brachiterapia, quando scelta come trattamento primario per i melanomi di medie dimensioni, permette di ottenere percentuali di sopravvivenza e sviluppo di malattia metastatica a 5 anni sovrapponibili a quelli dell'enucleazione [3,8,9]. Solo il 12% dei pazienti trattati con brachiterapia è stato sottoposto a successiva enucleazione e l'acuità visiva è rimasta soddisfacente in circa il 50% dei casi [3,8].

Placche radioattive di I-125 e di Ru-106

Tutte le placche utilizzate per la brachiterapia sono episclerali, emettendo le radiazioni terapeutiche principalmente verso il lato concavo [4]. Le placche possono differenziarsi per dimensioni, geometria attività e disposizione della sorgente radioattiva in modo da ottimizzare l'applicazione e il trattamento.

Per le placche che utilizzano I-125 è necessario inserire dei semi contenenti I-125 all'interno di una serie di alloggiamenti predisposti nella placca, in modo da realizzare una geometria di irradiazione ottimale. Le placche di I-125 sono comunemente utilizzate negli Stati Uniti, sono presenti in varie dimensioni (10-20 mm) e possono essere dentellate per la vicinanza al nervo ottico [4,8].

In Europa, gli applicatori di Ru-106 sono stati introdotti negli anni '60 da Lommatzsch e sono tuttora ampiamente utilizzati [4-6]. A differenza delle placche di I-125, quelle di Ru-106 non richiedono alcun montaggio, poiché il materiale radioattivo viene elettrodeposto su una sottile lamina d'argento (spessore 1 mm) avente forme di calotta sferica con diametro variabile da 11 a 25 mm e diverse geometrie dentellate [4]. Oltre alle differenze di tipo geometrico, ve ne sono altre sia di tipo fisico che di tipo clinico. Lo I-125 emette principalmente radiazione γ di bassa energia (28 keV) con un tempo di dimezzamento di circa 60 giorni, mentre il Ru-106 è usato per le sua emissione β (Energia massima 3.54 MeV) con un tempo di dimezzamento di 373.6 giorni. La diversa modalità di interazione della radiazione corpuscolare β con il tessuto biologico rispetto alla radiazione γ comporta una minore profondità di penetrazione, ma anche una minore radiotossicità [1,5,6]. Per ulteriori dettagli riguardanti le proprietà fisiche dei due radioisotopi vedere la Tabella 1.

Tabella 1. Proprietà fisiche dello I-125 e del Ru-16.					
Isotopo	Emivita	Tipologia di emissione	Energia delle principali emissioni	HVL piombo	Range beta in PMMA
I-125	59.6 giorni	gamma (componente beta trascurabile)	28 KeV	0.025 mm	<0.1mm
Ru-106	373.6 giorni	beta/gamma	beta (E_{max}):3.54 MeV beta (E_{media}) 1.42 MeV gamma 512, 622, 1050 keV	7 mm	16.4 mm

Data la diversa capacità di penetrazione delle radiazioni, le placche di Ru-106 vengono in genere usate per tumori fino a un massimo di 7 mm, mentre quelle di I-125 per tumori fino a 10 mm [5-7]. Per quanto riguarda il dosaggio, mancano standard dosimetrici accettati a livello internazionale per ogni radionuclide [6]. Secondo Simpson et al. [10], le prescrizioni di dose per il melanoma uveale vanno tipicamente da 70 a 100 Gy all'apice del tumore e non dovrebbero essere inferiori allo standard storico COMS di 0.60 Gy/h per le placche di I-125.

Le modifiche delle dosi possono essere appropriate tenendo conto delle dimensioni del tumore, della durata dell'impianto, delle dosi di soglia alle normali strutture oculari critiche e dell'uso di fonti alternative di radionuclidi [10]. Anche il corretto posizionamento della placca è essenziale per ottenere buoni risultati clinici [6]. Talvolta, la brachiterapia con Ru-106 viene combinata con la termoterapia transpupillare per il trattamento del melanoma uveale ed è definita "terapia sandwich" [5]. Di fatto quest'ultima può essere complementare alla brachiterapia quando c'è il sospetto che i margini tumorali non siano adeguatamente coperti dall'applicatore di Ru-106 o se si sospetta una recidiva nella periferia tumorale [6].

Di recente sono stati pubblicati degli studi che riguardano anche il trattamento delle recidive di melanoma uveale con brachiterapia che suggeriscono che un approccio personalizzato può offrire un'alta probabilità di controllo locale del tumore e di conservazione dell'occhio, ma potrebbe verificarsi un peggioramento della vista [11]. Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più comuni sono dose-dipendenti e riguardano neuropatia ottica, retinopatia, cataratta e glaucoma [2,6].

Di seguito, nella Tabella 2 è riportata una sintesi della letteratura clinica recente riguardante la brachiterapia con I-125 e Ru-106 [12-33]; vengono invece omessi i risultati degli studi più datati [34-43]. La maggior parte degli studi sono a singolo braccio retrospettivi e solo alcuni di essi si sono proposti di comparare il profilo clinico di un radioisotopo rispetto all'altro [12,13,16].

Sebbene gli studi non consentono di definire con precisione la popolazione di pazienti destinata al trattamento con un intervento piuttosto che con un altro, si ritiene di indicare in genere lo Iodio-125 per tumori con spessore fino a 10 mm, mentre il Rutenio-106 per tumori fino a 7 mm [5-7,13,18].

Tabella 2. Sintesi della letteratura clinica; la tabella è impostata secondo lo schema previsto dall'acronimo PICO tipico della evidence-based medicine, e cioè Pazienti (colonna 1), Intervento oggetto dell'analisi (colonna 2), Comparator (colonna 3) e Outcome (colonne 4).				
Pazienti	Intervento (numero di pazienti)	Comparator (numero di pazienti)	Outcome	Referenze
Pazienti con melanoma coroidale (altezza apicale 3-14,3 mm e diametro basale 5-20,6 mm)	I-125 (N=15)	Ru-106 (N=20)	Follow-up medio di 29,7 mesi -variazione tra baseline e post intervento AV*: 0,16 LOGMAR vs 0,30 LOGMAR (p=0,71) -variazione tra baseline e post intervento dello spessore*: p=0,02 -variazione tra baseline e post intervento del diametro*: p=0,16	Ghassemi et al. 2020 [12]
Pazienti con melanoma della coroide con uno spessore ≥5,5 mm	I-125 (N=254)	Ru-106 (N=317)	Follow-up medio di 8 anni -enucleazione: 17% vs 20% (p=0,81) -sopravvivenza: HR 1,1 (IC95% 0,7 – 1,5, p=0,63); 56% vs 59% in tumori di 5,5-7,4 mm e 44% vs 46% in tumori di spessore ≥7,5 mm (p>0,05) -re-intervento con brachiterapia: 1% vs 8% (p<0,001)	Fili et al. 2020 [13]
Pazienti con melanoma uveale (altezza fino a 5 mm)	Pd-103 (N=124)	Ru-106 (N=42)	Follow-up medio rispettivamente di 4,2 e 5 anni -AV (≥20/40): 48% vs 67% (OR 3,8; IC95% 1,01–14,31, p=0,048) -DMFS: 96,5 vs 78,6% (p=0,0002) -OS: 89,3% vs 80,2% (p=0,035). -RRFS: 65,2% vs 50,6% (p=0,542)	Danish et al. 2018 [14]
Pazienti con melanoma della coroide e del corpo ciliare (altezza apicale 2,5-10,9 mm e diametro basale 4-15 mm)	I-125 (N=98)	CPT (N=86)	Follow-up a 12 anni -controllo locale: 79% vs 98% (p=0,0006) -enucleazione: 37% vs 17% (p=0,01) -OS: 54% vs 67% (p=0,02)	Mishra et al. 2015 [15]
Pazienti con melanoma uveale (altezza media per gruppo trattato con Ru-106 3,05 mm e per I-125 3,65 mm)	Ru-106 (N=40)	I-125 (N=67, di cui 36 pazienti con melanoma ≤5 mm)	Follow-up a 5 anni (Ru-106 vs I-125 N=36) -controllo locale: 97% vs 87% (p=0,07) -PFS: 94% vs 81% (p=0,02) -OS: 92% vs 89% (p=0,21) -EFS: 100% vs 91% (p=0,02) -retinopatia: 50% vs 74% (p=0,03)	Takiar et al. 2014 [16]

Pazienti con melanoma uveale	Pd-103 (N=160)	I-125 (N=125)	Follow up a 3 anni -OS: 95,8% v. 90,2% (p = 0,047) -AV >20/40: 63% vs 35% (p = 0,007) -retinopatia: 7,3% vs 63,9% (p = 0,016)	Patel et al. 2017 [17]
Pazienti con melanoma uveale (altezza: 1,7 – 13,7 mm e diametro: 2,6 – 17,3 mm). Alcuni pazienti hanno ricevuto una terapia addizionale (TTT o escissione locale)	Ru-106 con altezza tumore < 6 mm (N=38)	Ru-106 con altezza tumore ≥ 6mm (N=50)	Follow-up medio: 30 mesi -conservazione dell'occhio: 94% vs 70% (p=0,050) -controllo locale: 94% vs 70% (p=0,047) -OS: 97% vs 72% (p=0,036) -FFDM: 97% vs 76% (p=0,031)	Cho et al. 2018 [18]
Pazienti con melanoma dell'iride (altezza 0,7-2,8 mm e diametro basale 1,6- 6,5 mm)	Ru-106 (N=19)	–	Follow up medio: 62 mesi -perdita media di AV 1,11 ± 2,90 e visione di > 6/9 nel 53% dei pazienti -controllo locale e ritenzione oculare: 100% -complicazioni: cataratta (68%), occhio secco (47%), uveite (37%) e assottigliamento sclerale (5%). -no metastasi e mortalità	Agraval et al. 2017 [19]
Pazienti con melanoma uveale di piccole e medie dimensioni	Ru-106 (N=239)	–	Follow-up medio: 48 mesi Dopo 3 anni: -maculopatia da radiazioni: 25,5% -cataratta: 4,2% -neuropatia ottica: 5,4%	Pagliara et al. 2017 [20]
Pazienti con melanoma uveale (altezza 1,9-7,42 mm e diametro 4,04 – 18,9 mm)	Ru-106 (N=126)	–	Follow-up medio: 66,5 mesi -controllo locale a 10 anni: 80% -ritenzione oculare a 10 anni: 81% -retinopatia da radiazioni: 40% -mortalità: 34%	Rospond-Kubiak et al. 2017[21]
Pazienti con melanoma dell'iride e iridociliare (altezza 1,4- 3,7 mm e diametro 4,6-8,2 mm)	Ru-106 (N=88)	–	Follow-up a 3 anni -FFS locale: 98,9% -MFS: 98,2% -no mortalità -conservazione occhio: 97,7% -tossicità: 80,7% -AV < 0,33: 2,3%	Marinkovic et al. 2017 [22]

Pazienti con melanoma uveale (altezza 7-11 mm)	Ru-106 (N=51)	–	Follow-up medio: 36,1 mesi -ricaduta: 11,8% -BCVA ($\leq 20/200$): 61,7% -retinopatia: non proliferativa (n=20) e proliferativa (n=7)	Naseripour et al. 2016 [23]
Pazienti con melanoma uveale (altezza 2,5-8 mm e diametro basale 6-13 mm)	Ru-106 (N=19)	–	Follow-up medio: 61,5 mesi -controllo locale: 89% -eventi avversi: cataratta (3 casi) e emorragia vitreale (2 casi)	Belaïd et al. 2016 [24]
Pazienti con melanoma della coroide (altezza 3-12 mm e diametro 3-18 mm)	Ru-106 (N=253)	Ru-106 + TTT (N=196)	Follow-up medio 82,8 mesi -fallimento controllo locale: 5,2% vs 11,2% (HR=0,57, IC95% 0,27-1,20, p=0,14) -metastasi: 6,2% vs 11,2% -mortalità: 5,5% vs 22,4% -enucleazione: 4% vs 9,2% -AV $< 0,33$: 45,8% vs 61,7%	Marinkovic et al. 2016 [25]
Pazienti con melanoma uveale di dimensioni medie (altezza 2,84-5,5 mm e diametro basale 7,8 – 12,6 mm)	Ru-106 + Software PS (N=15 pazienti)	–	Follow-up medio: 33 mesi -no recidiva -enucleazione: 6,7% -no mortalità	Browne et al. 2015 [26]
Pazienti con melanoma uveale (altezza 2,2– 13,4mm e diametro 4,3– 20,5 mm)	Ru-106 con/senza TTT (N=143)	–	Follow-up a 48 mesi: -ricidiva: 14,7% -conservazione occhio: 91,8% -AV $\geq 20/200$: 61,7%	Tarmann et al. 2015 [27]
Pazienti con melanoma uveale (altezza 1,27-4,94 mm e diametro 3,1-13,0)	Ru-106 (N=40)	–	Follow-up medio: 67 mesi -controllo locale: 97% -PFS: 94% -OS: 92% -No enucleazione -tossicità: cataratta (n=1)	Takiar et al. 2014 [28]

Pazienti con melanoma uveale con spessore < 3 mm, 3-8 mm e >8 mm	I-125 (N=95)	–	Follow-up a 36 mesi Diminuzione media dello spessore del tumore: -melanomi <3 mm: 45% -melanomi 3-8 mm: 59% -melanomi più di 8 mm: 68%.	Demirci et al. 2015 [29]
Pazienti con melanoma uveale (altezza apicale 1,5–10,8 mm e diametro 4,7–17,5 mm)	I-125 con dose di radiazione all'apice del tumore (N=190)	–	Follow-up a 5 anni -controllo locale: 91% -metastasi: 10% -OS: 84%	Perez et al. 2014 [30]
Pazienti con melanoma uveale (altezza 1,60–10,17 mm e diametro 5,70–18,30 mm)	I-125 (N=88)	–	Follow-up medio: 48,9 mesi -controllo locale: 94% -OS: 79%	Wagner et al. 2014 [31]
Pazienti con melanoma uveale	I-125 (N=113)	–	Follow-up medio: 65,5 mesi -AV>20/200 a 36 mesi: 58% -retinopatia: 40% -controllo locale: 93%	Wisely et al. 2016 [32]
Pazienti con melanoma uveale (altezza media 4,60 mm e diametro medio 11,06 mm)	I-125 + Software PS (N=133)	-	Follow-up medio 42 mesi -controllo tumorale: 98,3% -conservazione occhio: 96,4% -MFS: 88,2%	Le et al. 2018 [33]

Abbreviazioni: AV, acuità visiva; RRFs, radiation retinopathy-free survival; DMFS, distant metastases-free survival; CPT, radioterapia con protoni accelerati (charged particle radiation therapy); PS, plaque simulator; RFS, relapse-free survival; FFDM, free from distant metastasis; TTT, termoterapia transpupillare; FFS, failure free survival, MFS, metastasis-free survival; BCVA, best corrected visual acuity; OS, overall survival; PFS, progression free-survival.

*Sono state valutate la relazione tra l'acuità visiva, il diametro e lo spessore del tumore e il tipo di trattamento (I-125 rispetto a Ru-106) adeguati all'età, al sesso, alla visione pretrattamento, al diametro e allo spessore basale del tumore.

Senza entrare negli aspetti di competenza specifica dell'Esperto Qualificato e del Medico Competente/Medico Autorizzato, si sottolinea che dal punto di vista radioprotezionistico devono essere tenute in considerazione gli aspetti autorizzativi ai sensi della vigente normativa, la disponibilità di un deposito per le sorgenti radioattive, i contenitori schermanti per le sorgenti e le eventuali ulteriori schermature (in particolar modo da valutare per il Ru-106), in funzione del carico di lavoro e delle modalità operative [44,45].

CONSIDERAZIONI

Dall'analisi delle evidenze emerge che entrambe le placche radioattive di I-125 e di Ru-106 sono una valida alternativa all'enucleazione, soprattutto se paragonati in termini di miglioramento della qualità di vita, costituendo ad oggi il trattamento conservativo standard per la cura dei tumori endoculari di piccole e medie dimensioni [3-7]. Tuttavia, ad oggi entrambi i radioisotopi sono tuttora oggetto di studio per definirne meglio i pattern di utilizzo. Le attuali linee guida italiane [3] e americane [46] ne indirizzano l'utilizzo nei melanomi uveali di piccole e medie dimensioni, ma non forniscono ulteriori indicazioni sulla preferenza di uno rispetto all'altro. In generale, dai dati di letteratura emerge che la scelta dipende maggiormente dallo spessore del tumore anche se recenti studi non riportano differenze significative in termini di sopravvivenza tra i due trattamenti [13,16] e le uniche differenze sembrerebbero riguardare la percentuale di re-intervento con brachiterapia, più alta nei pazienti trattati con Ru-106 [13], e il controllo dello spessore tumorale che sembrerebbe migliore con lo I-125 [12]. Ad ogni modo sarebbero necessari studi randomizzati controllati per confrontare la superiorità di un radioisotopo rispetto ad un altro.

Da un punto di vista tecnologico le placche di Ru-106, che hanno uno spessore di 1 mm, non richiedono alcun montaggio poiché il radioisotopo è depositato su una placca d'argento e a sua volta protetto da un sottile strato di argento; e al contrario i semi di I-125 vanno inseriti tramite inserti all'interno delle placche COMS. Le *Eye Physics* costituiscono un'evoluzione di quest'ultime e sono state utilizzate dall'Università della California del Sud dal 1980 al 2010 [7]. Esse sono state progettate insieme al software PS per migliorare l'accuratezza e la conformità della dose e si confrontano favorevolmente con le placche COMS in termini di effetti avversi di radiazioni, metastasi e recidive locali di tumori [33,40]. Per quanto riguarda invece l'associazione di Ru-106 con TTT (termoterapia transpupillare), le ultime evidenze non dimostrano nessun vantaggio rispetto al trattamento con solo Ru-106 o addirittura un peggioramento dei risultati visivi [25, 27].

Nella Regione Toscana sono attualmente in uso entrambi i radioisotopi per la brachiterapia oftalmica, ma trattandosi di una malattia rara l'impiego è limitato (poche decine di casi l'anno).

BIBLIOGRAFIA

1. Otter SJ, Stewart AJ, Devlin PM. Modern Brachytherapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(6):1011–1025. doi:10.1016/j.hoc.2019.08.011
2. Dalwadi SM, Farach AM, Ludwig MS. Brachytherapy. *JAMA Oncol.* 2020;10.1001/jamaoncol.2019.5882. doi:10.1001/jamaoncol.2019.588
3. Linee guida MELANOMA, AIOM. Edizione 2019, Aggiornata a ottobre 2019. Indirizzo web: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Melanoma.pdf, ultimo accesso: 28/04/2020.
4. Marwaha G, Macklis R, Singh AD, Wilkinson A. Brachytherapy. *Dev Ophthalmol.* 2013;52:29–35. doi:10.1159/000351053.
5. Pe'er J. Ruthenium-106 brachytherapy. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:27–40. doi:10.1159/000328254.
6. Souto EB, Zielinska A, Luis M, et al. Uveal melanoma: physiopathology and new in situ-specific therapies. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;84(1):15–32. doi:10.1007/s00280-019-03860-z.
7. Brewington BY, Shao YF, Davidorf FH, Cebulla CM. Brachytherapy for patients with uveal melanoma: historical perspectives and future treatment directions. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:925–934. Published 2018 May 17. doi:10.2147/OPHTH.S129645.
8. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I: visual acuity after 3 year. COMS report n°16. *Ophthalmology* 2001;108:348-355.
9. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of I125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. IV: local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report n° 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-2205.
10. Simpson ER, Gallie B, Laperriere N et al. (2014) The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 13(1):1– 14. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2013.11.008>.
11. Tagliaferri L, Pagliara MM, Fionda B, et al. Personalized re-treatment strategy for uveal melanoma local recurrences after interventional radiotherapy (brachytherapy): single institution experience and systematic literature review. *J Contemp Brachytherapy.* 2019;11(1):54–60. doi:10.5114/jcb.2019.82888.
12. Ghassemi F, Sheibani S, Arjmand M, et al. Comparison of Iodide-125 and Ruthenium-106 Brachytherapy in the Treatment of Choroidal Melanomas. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:339–346. Published 2020 Feb 4. doi:10.2147/OPHTH.S235265.
13. Fili M, Trocme E, Bergman L, See TRO, André H, et al. Ruthenium-106 versus iodine-125 plaque brachytherapy of 571 choroidal melanomas with a thickness of ≥ 5.5 mm. *Br J Ophthalmol.* 2020 Jan;104(1):26-32. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313419.
14. Danish H, Ferris MJ, Balagamwala E, et al. Comparative outcomes and toxicities for ruthenium-106 versus palladium-103 in the treatment of choroidal melanoma. *Melanoma Res.* 2018;28(2):120–125. doi:10.1097/CMR.0000000000000420.
15. Mishra KK, Quivey JM, Daftari IK, et al. Long-term Results of the UCSF-LBNL Randomized Trial: Charged Particle With Helium Ion Versus Iodine-125 Plaque Therapy for Choroidal and Ciliary Body Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):376–383. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.01.029.
16. Takiar V, Voong KR, Gombos DS, et al. A choice of radionuclide: Comparative outcomes and toxicity of ruthenium-106 and iodine-125 in the definitive treatment of uveal melanoma. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(3):e169–e176. doi:10.1016/j.ppro.2014.09.005.
17. Patel KR, Prabhu RS, Switchenko JM, et al. Visual acuity, oncologic, and toxicity outcomes with ^{103}Pd vs. ^{125}I plaque treatment for choroidal melanoma. *Brachytherapy.* 2017;16(3):646–653. doi:10.1016/j.brachy.2017.01.012.

18. Cho Y, Chang JS, Yoon JS, et al. Ruthenium-106 Brachytherapy with or without Additional Local Therapy Shows Favorable Outcome for Variable-Sized Choroidal Melanomas in Korean Patients. *Cancer Res Treat.* 2018;50(1):138–147. doi:10.4143/crt.2016.391.
19. Agraval U, Sobti M, Russell HC, et al. Use of Ruthenium-106 Brachytherapy for Iris Melanoma: The Scottish Experience. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(1):74–78. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310278.
20. Pagliara MM, Tagliaferri L, Azario L, et al. Ruthenium brachytherapy for uveal melanomas: Factors affecting the development of radiation complications. *Brachytherapy.* 2018;17(2):432–438. doi:10.1016/j.brachy.2017.11.004.
21. Rospond-Kubiak I, Wróblewska-Zierhoffer M, Twardosz-Pawlik H, Kocięcki J. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma - single institution experience. *J Contemp Brachytherapy.* 2017;9(6):548–552. doi:10.5114/jcb.2017.72606.
22. Marinkovic M, Horeweg N, Laman MS, et al. Ruthenium-106 brachytherapy for iris and iridociliary melanomas. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(8):1154–1159. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310688.
23. Naseripour M, Jaberri R, Sedaghat A, et al. Ruthenium-106 brachytherapy for thick uveal melanoma: reappraisal of apex and base dose radiation and dose rate. *J Contemp Brachytherapy.* 2016;8(1):66–73. doi:10.5114/jcb.2016.57818.
24. Belaïd A, Nasr Ch, Jmour O, et al. Brachytherapy of Uveal Melanomas with Ruthenium-106 Plaques. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(12):5281–5285. Published 2016 Dec 1. doi:10.22034/APJCP.2016.17.12.5281.
25. Marinkovic M, Horeweg N, Fiocco M, et al. Ruthenium-106 brachytherapy for choroidal melanoma without transpupillary thermotherapy: Similar efficacy with improved visual outcome. *Eur J Cancer.* 2016;68:106–113. doi:10.1016/j.ejca.2016.09.009.
26. Browne AW, Dandapani SV, Jennelle R, et al. Outcomes of medium choroidal melanomas treated with ruthenium brachytherapy guided by three-dimensional pretreatment modeling. *Brachytherapy.* 2015;14(5):718–725. doi:10.1016/j.brachy.2015.04.010.
27. Tarmann L, Wackernagel W, Avian A, et al. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(12):1644–1649. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306666
28. Takiar V, Gombos DS, Mourtada F, et al. Disease control and toxicity outcomes using ruthenium eye plaque brachytherapy in the treatment of uveal melanoma. *Pract Radiat Oncol.* 2014;4(4):e189–e194. doi:10.1016/j.prro.2013.08.004.
29. Demirci H, Saponara F, Khan A, et al. Regression rate of posterior uveal melanomas following iodine-125 plaque radiotherapy. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(1):103–107. doi:10.4103/0974-9233.148358.
30. Perez BA, Mettu P, Vajzovic L, et al. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: an analysis of dose on disease control and visual outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(1):127–136. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.01.026.
31. Wagner A, Chen A, Cook T, Faber D, Winward K, Sause W. Outcomes and control rates for I-125 plaque brachytherapy for uveal melanoma: a community-based institutional experience. *ISRN Ophthalmol.* 2014;2014:950975. Published 2014 Mar 9. doi:10.1155/2014/950975.
32. Wisely CE, Hadziahmetovic M, Reem RE, et al. Long-term visual acuity outcomes in patients with uveal melanoma treated with 125I episcleral OSU-Nag plaque brachytherapy. *Brachytherapy.* 2016;15(1):12–22. doi:10.1016/j.brachy.2015.09.013.
33. Le BHA, Kim JW, Deng H, et al. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics plaques: A 25-year review. *Brachytherapy.* 2018;17(6):981–989. doi:10.1016/j.brachy.2018.07.002.
34. Caminal JM, Mejia K, Masuet-Aumatell C, et al. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(2):334–342.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.03.036.
35. Razaq L, Keunen JE, Schalijs-Delfos NE, Creutzberg CL, Ketelaars M, de Keizer RJ. Ruthenium plaque radiation therapy for iris and iridociliary melanomas. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):291–296. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.01967.x.
36. Perri P, Fiorica F, D'Angelo S, et al. Ruthenium-106 eye plaque brachytherapy in the conservative treatment of uveal melanoma: a mono-institutional experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(14):1919–1924.

37. Russo A, Laguardia M, Damato B. Eccentric ruthenium plaque radiotherapy of posterior choroidal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(10):1533–1540. doi:10.1007/s00417-012-1962-3.
38. Tsimpida M, Hungerford J, Arora A, Cohen V. Plaque radiotherapy treatment with ruthenium-106 for iris malignant melanoma. *Eye (Lond)*. 2011;25(12):1607–1611. doi:10.1038/eye.2011.222.
39. Verschueren KM, Creutzberg CL, Schalijs-Delfos NE, et al. Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium(106) brachytherapy for choroidal melanoma. *Radiother Oncol*. 2010;95(3):332–338. doi:10.1016/j.radonc.2010.03.023.
40. Berry JL, Dandapani SV, Stevanovic M, et al. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics: a 20-year review. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(11):1435–1442. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4422.
41. Murray TG, Markoe AM, Gold AS, et al. Long-term followup comparing two treatment dosing strategies of (125) I plaque radiotherapy in the management of small/medium posterior uveal melanoma. *J Ophthalmol*. 2013;2013:517032. doi:10.1155/2013/517032.
42. Leonard KL, Gagne NL, Mignano JE, Duker JS, Bannon EA, Rivard MJ. A 17-year retrospective study of institutional results for eye plaque brachytherapy of uveal melanoma using (125)I, (103)Pd, and (131)Cs and historical perspective. *Brachytherapy*. 2011;10(4):331–339.
43. Saconn PA, Gee CJ, Greven CM, McCoy TP, Ekstrand KE, Greven KM. Alternative dose for choroidal melanoma treated with an iodine-125 radioactive plaque: a single-institution retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(3):844–848. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.059.
44. Busoni S, Fedeli L, Belli G, et al. Pre and post operative radiation protection in Ru-106 brachytherapy ophthalmic plaque surgery and related material shielding properties. *Phys Med*. 2019;57:245-250. doi:10.1016/j.ejmp.2018.11.003
45. Laube T, Flühs D, Kessler C, Bornfeld N. Determination of surgeon's absorbed dose in iodine 125 and ruthenium 106 ophthalmic plaque surgery. *Ophthalmology*. 2000;107(2):366-369. doi:10.1016/s0161-6420(99)00050-0
46. American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. Electronic address: paulfinger@eyecancer.com; ABS – OOTF Committee. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13(1):1–14. doi:10.1016/j.brachy.2013.11.008.