

LE DOSSIER

Tumeurs oculaires

Le mélanome oculaire : pronostic et traitement

RÉSUMÉ : Le mélanome de l'uvée est la première tumeur oculaire de l'adulte. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur pigmentée localisée au niveau de la choroïde ou du corps ciliaire. Le diagnostic est clinique confirmé par une échographie B. Le traitement repose sur l'énucléation pour les grosses tumeurs, l'irradiation par protons suivie d'une endorésection de la cicatrice pour les grosses tumeurs à collet étroit, la protonthérapie ou l'irradiation par disque radioactif pour les lésions plus petites.

Le mélanome présente un risque de métastases liées à des facteurs cliniques, histologique et génomiques. Les patients à haut risque de métastases ont un risque de près de 80 % de métastases à 5 ans. Le diagnostic et le traitement précoce sont importants pour prévenir le risque de métastase.



→ N. CASSOUX
Institut Curie, PARIS.

Le mélanome de l'uvée postérieure (corps ciliaire, choroïde) est un cancer rare de l'adulte dont l'incidence est estimée à environ 6 nouveaux cas pour 1 million d'habitants. L'aspect clinique et échographique est bien connu. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et échographiques bien établis. Le traitement du mélanome de l'uvée postérieure est bien souvent décidé – ce qui est rare en cancérologie – sans arguments anatomopathologiques obtenus par biopsie préalable.

Depuis ces dernières années, les cytoponctions à l'aiguille connaissent un essor important dans le mélanome choroïdien non pas tant pour le diagnostic, sauf dans certains cas difficiles, que pour réaliser une étude génétique des cellules tumorales. Le choix du traitement local de la tumeur dépend de la taille initiale et des disponibilités des différentes modalités de radiothérapie en fonction des pays.

La radiothérapie peut être réalisée selon deux modalités bien établies, la protonthérapie et la brachythérapie

(curiethérapie par application de disque radioactif). En France, toutes les possibilités d'irradiation sont disponibles et les malades bénéficient d'un traitement "à la carte", ce qui n'est pas le cas dans de nombreux pays.

Pronostic

Depuis une date récente, le pronostic du mélanome de l'uvée n'est plus établi sur des paramètres cliniques. Avant les progrès de la génomique et de la génétique, celui-ci reposait sur des critères de tailles (diamètre et épaisseur de la tumeur, de localisation) (*tableau I*).

Sur le *tableau I*, on voit que certains paramètres, tels l'âge, le sexe, la localisation tumorale, ne conditionnent pas de façon statistiquement significative le pronostic. Le diamètre de la tumeur initial ainsi que, dans une moindre mesure, son épaisseur, influencent quelque peu le pronostic. De même, la présence d'une invasion du corps ciliaire ou celle d'une extériorisation extrasclérale sont réputées de mauvais pronostic. À ces cri-

Facteurs influençant le pronostic	Risque relatif de métastases	Valeur de p
Âge au diagnostic de mélanome		
• < 60 ans	1	NS
• = 60 ans	1,28	
Sexe		
• homme	1	0,02
• femme	1,53	
Diamètre de la base		
• ≤ 15 mm	1	0,0007
• 15 mm	2,02	
Épaisseur de la tumeur		
• ≤ 10 mm	1	0,02
• 10 mm	1,5	
Localisation de la tumeur		
• antérieure à l'équateur	1	NS
• à l'équateur	1,2	
• postérieure à l'équateur	1,6	
Type histologique		
• fusiforme	1	0,0005
• épithélioïde ou mixte	2,3	
Génomique de la tumeur		
• disomie 3 (bas risque)	1	<0,0001
• monosomie 3 seule ou gain du 8 ou 8q (risque intermédiaire)	5,8	
• monosomie 3 + gain du 8q complet (haut risque)	16,2	

TABLEAU I : Facteur influençant le pronostic; NS = non significatif.

tères cliniques s'ajoutent des critères histologiques que l'on peut établir seulement si l'œil est énucléé. L'histologie épithélioïde ou mixte (épithélioïde et fusiforme) est de moins bon pronostic que la forme fusiforme. Les formes histologiques du mélanome choroïdien sont décrites dans la classification de Callender puis, plus récemment, dans celle de McLean [1, 2].

L'extension en profondeur de la tumeur est importante à préciser. Le franchissement scléral avec survenue d'une extension extrasclérale (donc orbitaire) justifie, pour nous, une irradiation complémentaire pour éviter les rechutes orbitaires. Actuellement, le pronostic basé sur les critères cliniques ou histologiques est moins utilisé. En effet, l'étude du caryotype des cellules tumorales a montré sa supériorité dans l'établissement du pronostic. On a récemment montré qu'il existe trois groupes de patients. Ces

groupes sont établis sur la présence ou non d'une monosomie du chromosome 3 et sur la présence ou non d'un gain du chromosome 8 ou du 8q :

- les patients à faible risque métastatique, quelle que soit la taille de la tumeur, moins de 20 % de métastases à 5 ans (pas de monosomie du 3, pas d'addition du 8);
- les patients à risque intermédiaire qui ont environ 50 % de risque de métastases à 5 ans (soit monosomie du 3 isolée, soit addition du 8 ou 8q isolée);
- et un groupe à haut risque de métastases avec environ 80 % de risque de métastases à 5 ans (monosomie du 3 et addition du 8 ou 8q) [3, 4] (fig. 1).

Cette classification très performante peut être établie par CGH-array après soit énucléation du globe oculaire, soit cytoponction de la tumeur avant traitement conservateur, soit après endoresection de la tumeur après protons. La cytoponction est de plus en plus pratiquée; elle se fait par voie transclérale à l'aiguille 25G pour les tumeurs antérieures ou à cheval sur l'équateur et par voie transvitréenne

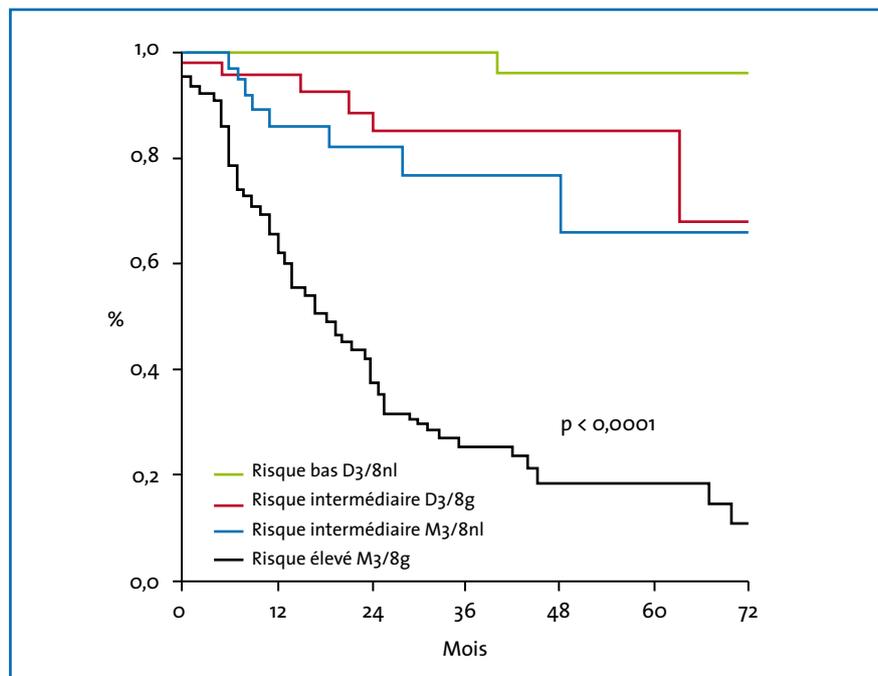


FIG. 1 : Courbe de survie en fonction de la génomique de la tumeur (d'après Cassoux N., BJO 2013).

LE DOSSIER

Tumeurs oculaires

pour les tumeurs postérieures à l'équateur. Cette dernière peut être faite à l'aiguille 25G longue au vitréotome 25G ou, plus récemment, 27G.

Le pronostic peut également être évalué par séquençage génomique où il est recherché une mutation du gène *BAP1* (mauvais pronostic), *SF3B1* ou *EIF1AX* (bon pronostic). Cependant, cette méthode mise au point par B. Harbour fait l'objet d'un brevet; de ce fait, les prélèvements doivent être envoyés aux États-Unis, ce qui est cher et n'est pas plus efficace que notre méthode utilisée par ailleurs sans intérêt financier dans le reste de l'Europe. Établir le pronostic permet de rassurer un patient à bas risque métastatique et d'inclure les patients à haut risque dans des protocoles de traitement adjuvant.

Traitement du mélanome de la choroïde

Le seul traitement disponible pour le mélanome choroïdien a longtemps été l'énucléation. Les premiers traitements conservateurs ont été réalisés dans les années cinquante par Stallard qui utilisa la curiethérapie à l'aide de plaques de cobalt 60. L'irradiation par faisceau de protons qui permet une irradiation homogène de la tumeur existe depuis 1975 à Boston et en France (à Orsay et à Nice) depuis 1991.

Les méthodes thérapeutiques

1. L'énucléation

Même si les indications d'énucléation ont un peu reculé grâce à la combinaison irradiation/résection locale, l'énucléation reste incontournable pour les plus volumineuses tumeurs. Un référentiel de traitement a été mis en place en France à la suite de l'obtention d'un financement de l'Institut national du cancer (INCa 2008) visant

à structurer la prise en charge des cancers rares. L'indication d'énucléation concerne les patients porteurs d'une tumeur de diamètre supérieur à 20 mm et d'une épaisseur supérieure à 12 mm. Les patients porteurs d'une tumeur postérieure avec envahissement annulaire du corps ciliaire et/ou envahissement du segment antérieur avec glaucome néovasculaire seront également énucléés.

La technique est une énucléation classique avec section du nerf optique au serre-nœud qui permet d'obtenir une longue portion du nerf optique. La cavité orbitaire est équipée d'un corail recouvert d'un treillis de Vicryl sur lequel sont remplacés les muscles.

2. Traitement complémentaire

Après énucléation, le globe oculaire est transilluminé pour mesurer le diamètre exact de la base et guider l'étude anatomopathologique. Le globe doit être soigneusement inspecté pour dépister toute extériorisation extrasclérale de la tumeur. Après examen anatomopathologique, qui confirmera le diagnostic de mélanome choroïdien ou cilio-choroïdien à cellules épithélioïdes, fusiformes ou mixtes, la recherche de facteurs de risque de récurrence orbitaire comprend la recherche d'une extériorisation extrasclérale microscopique et les berges de section du nerf optique. En cas d'extériorisation ou d'extension au nerf optique, une irradiation externe orbitaire postopératoire est recommandée pour éviter les récurrences locales. Une cytogénétique sera également demandée sur le globe oculaire pour établir le pronostic métastatique (voir pronostic).

3. La protonthérapie

Elle consiste à irradier la tumeur par un faisceau de protons accélérés. L'irradiation par protons est une irradiation de haute énergie (200 MeV)

développant le maximum de la dose (pic de Bragg) sur quelques centimètres. L'irradiation est précédée d'un repérage chirurgical de la tumeur avec mise en place de clips de tantale qui sont suturés sur la sclère. Les données recueillies lors de l'intervention et lors du bilan préopératoire (échographie, angiographie, photographie, biométrie) sont introduites dans un programme informatique. On détermine ensuite la position idéale de l'œil pendant le traitement ainsi que les doses reçues par la tumeur et par chacune des structures oculaires (fig. 2). Le patient est positionné sur une chaise réglable, le visage maintenu dans un masque préformé (fig. 3). On délivre à la tumeur une dose de 60 Gray équivalents cobalt en quatre fractions. Une marge de sécurité de 2,5 mm autour de la tumeur est incluse dans le champ d'irradiation.

Plusieurs milliers de patients ont été traités par protonthérapie pour un mélanome oculaire dans le monde. Les résultats à long terme montrent un contrôle tumoral supérieur à 95 %, avec un taux d'énucléation secondaire de l'ordre de 10 %. Il existe une corrélation nette entre le volume tumoral et la fréquence des complications oculaires (glaucome, cataracte, décollement de rétine, inflammation). La localisation de la tumeur est également importante pour le résultat visuel. Après 5 ans d'évolution, environ 50 % des patients gardent une acuité visuelle supérieure ou égale à 1/10 [5, 6, 7-10].

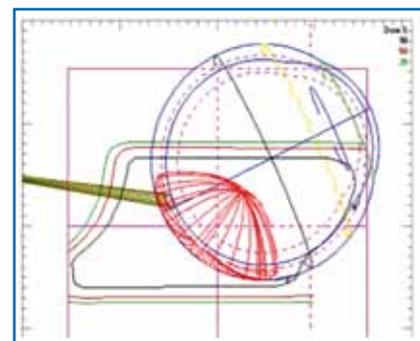


FIG. 2 : Modélisation de la tumeur à irradier par protons avec le logiciel Eyeplan.

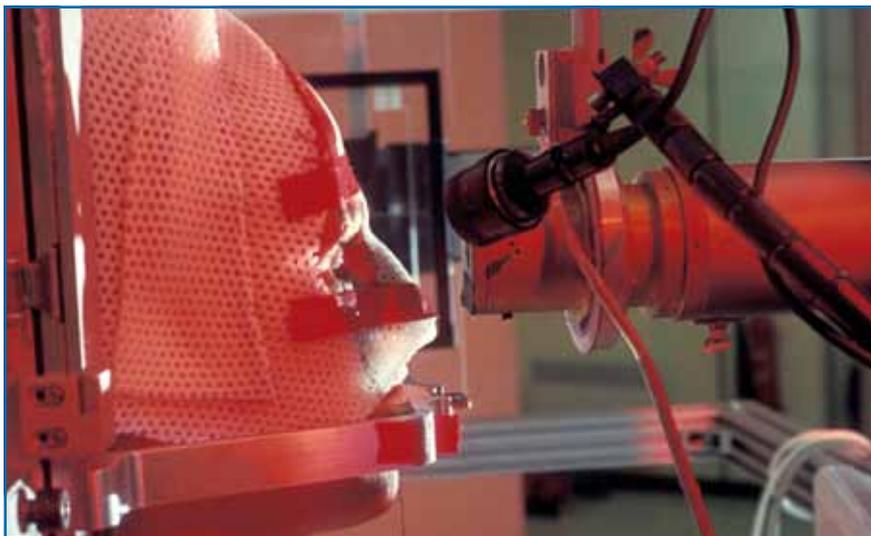


FIG. 3 : Le patient est positionné sur une chaise réglable, le visage maintenu dans un masque préformé.

La taille de la tumeur détermine la fréquence des complications. Les tumeurs dont l'épaisseur dépasse 8 mm vont engendrer après l'irradiation un syndrome dit "de la tumeur toxique". La nécrose tumorale provoque un décollement de rétine exsudatif parfois massif, des exsudats importants, un glaucome néovasculaire d'apparition rapide. Pour éviter ces complications, plusieurs équipes, dont l'institut Curie, ont mis en place une chirurgie post-irradiation consistant en l'exérèse du tissu tumoral résiduel le plus souvent par voie de vitrectomie avec un vitréotome. Dans une étude clinique comparative, nous avons montré que l'endoresection de la tumeur après proton réduit de 80 % le risque de

glaucome néovasculaire par rapport à un traitement par protons seul (fig. 4) [11].

4. La curiethérapie

Elle consiste à irradier la tumeur à l'aide d'une plaque suturée à la sclère contenant habituellement soit du ruthénium, soit de l'iode 125. Le cobalt n'est plus guère utilisé actuellement. À l'institut Curie, nous utilisons de l'iode 125 qui émet un rayonnement gamma de faible énergie [12]. De ce fait, le rayonnement est totalement arrêté par un métal lourd tel que l'or. Les grains d'iode ont une demie-vie de 60 jours et doivent être renouvelés fréquemment. Ils sont disposés dans des disques en or de taille variable, ce qui permet d'avoir une

irradiation nulle au niveau des paupières de la glande lacrymale et de l'orbite. Une dose de 90 Gray est délivrée au sommet. La source radioactive étant localisée au niveau de la sclère, il existe un surdosage à la base qui est d'autant plus important que la tumeur est plus épaisse. C'est pourquoi il vaut mieux éviter de traiter par disques les tumeurs trop épaisses, postérieures ou à cheval sur l'équateur pour ne pas irradier inutilement le pôle postérieur de l'œil. Pour les tumeurs antérieures à l'équateur, les résultats obtenus avec les disques d'iode 125 sont très satisfaisants avec un contrôle tumoral supérieur à 95 % et un taux de complications très faible (la complication la plus fréquente étant la cataracte) [13].

5. L'exérèse chirurgicale *ab externo*

L'exérèse chirurgicale de la tumeur est parfois possible en conservant le globe oculaire pour des tumeurs iridociliaires ou du corps ciliaire, surtout en cas de doute diagnostique avec une tumeur d'une autre origine (léiomyome, médullo-épithéliome). On réalise sous hypotension contrôlée et après vitrectomie une dissection lamellaire de la sclère avec exérèse de la tumeur en bloc. Le patient doit être en bon état général pour supporter une anesthésie générale prolongée avec hypotension [14], ce qui limite les indications de ce traitement. En cas de diagnostic de malignité, une irradiation complémentaire du lit d'exérèse par disques d'iode est indispensable pour éviter une rechute locale.

Cette technique est utilisée à Liverpool pour traiter des mélanomes plus postérieurs ; l'exorésection du mélanome est suivie d'une irradiation par plaques de ruthénium. La mise en œuvre de ce type de chirurgie est lourde du fait de la durée de l'intervention, de la nécessité d'une anesthésie générale avec hypotension prolongée. Les résultats doivent être comparés au traitement classique par irradiation pour en évaluer le réel intérêt.

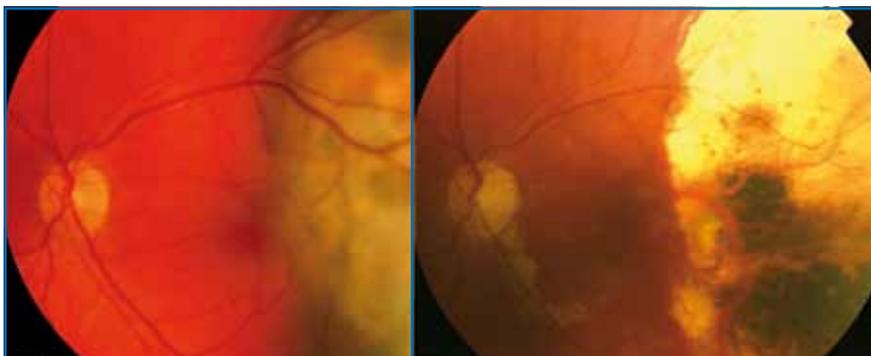


FIG. 4 : Mélanome choroidien avant et après protons.

LE DOSSIER

Tumeurs oculaires

6. La thermo-thérapie

Il s'agit d'une méthode récemment développée qui consiste à traiter la tumeur à l'aide d'un laser diode. Ce laser émet dans le rouge à 810 nm et est absorbé par les tissus pigmentés. Il permettrait de détruire le mélanome sur 2 ou 3 mm d'épaisseur mais ne serait pas actif sur les cellules intrasclérales. Les résultats de ce traitement montrent un taux de récurrences élevé autour de 30 % et il paraît préférable d'utiliser un traitement par irradiation [40].

Les indications thérapeutiques

L'énucléation reste indiquée pour les tumeurs très volumineuses (épaisseur supérieure à 12 mm ou diamètre supérieur à 20 mm) et se discute en cas d'extension extrasclérale ou d'envahissement du nerf optique. Les tumeurs postérieures ou à cheval sur l'équateur et les tumeurs antérieures de plus de 5 mm d'épaisseur relèvent plutôt d'une protonthérapie (sauf les volumineuses tumeurs antérieures supéro-externes qui sont mieux traitées par disques d'iode 125 afin d'éviter l'irradiation de la glande lacrymale et la sécheresse de l'œil). Les petites tumeurs antérieures sont mieux traitées par brachythérapie (sauf les tumeurs iriennes qui relèvent plutôt d'une protonthérapie pour diminuer la dose à la cornée).

Dans certains cas particuliers (tumeurs épaisses à base plutôt étroite chez un sujet jeune), on peut proposer une exérèse chirurgicale par endorésection, laquelle est réalisée dans les 3 mois suivant l'irradiation par protons pour éviter les complications (décollement de rétine, glaucome néovasculaire) et l'énucléation secondaire de l'œil.

Le suivi post-thérapeutique

Il doit être prolongé et rigoureux. Après un traitement conservateur, il doit comporter un examen ophtalmologique tous

les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois avec échographie de l'œil tous les 6 mois. Une échographie hépatique ou, dans certains cas (patient jeune à haut risque métastatique), une IRM hépatique est demandée tous les 3 à 6 mois pour dépister le plus tôt possible une métastase hépatique. Le suivi hépatique doit durer 10 ans.

Le traitement des métastases est décidé en réunion multidisciplinaire par les chirurgiens digestifs, les oncologues, les radiologues. Un bilan précis doit être réalisé avec IRM hépatique. Si une exérèse chirurgicale des métastases est possible (métastase unique ou métastases regroupées dans un lobe), la survie peut être prolongée [15]. En cas de métastases multiples ou plus diffuses, on peut proposer une chimiothérapie soit par voie intraveineuse, soit directement dans l'artère hépatique. Les drogues les plus actives sont le dacarbazine (Deticène) et la fotémustine. Il existe également des protocoles de phase I avec des thérapies ciblées dont l'efficacité est en cours d'évaluation. Pour les patients à haut risque métastatique, un protocole randomisé étudiant l'efficacité d'un traitement adjuvant par fotémustine est en cours à l'institut Curie.

Conclusion

Le mélanome choroïdien reste une maladie grave qui met en jeu le pronostic visuel de l'œil atteint et le pronostic vital. Le dépistage précoce améliore considérablement le pronostic. Il est donc important d'examiner soigneusement le fond d'œil après dilatation pupillaire dès qu'il existe une symptomatologie visuelle.

Bibliographie

1. CALLENDER G. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 11 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1931;36:131-141.
2. MCLEAN I, FOSTER W, ZIMMERMAN L. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the armed force institute of pathology. *Am J Ophthalmol*, 1983;96:502-509.
3. PRESCHER G *et al*. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*, 1996;347:1222-1225.
4. HORSMAN DE, WHITE VA. Cytogenetic analysis of uveal melanoma. Consistent occurrence of monosomy 3 and trisomy 8q. *Cancer*, 1993;71:811-819.
5. COURDI A *et al*. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999;45:5-11.
6. FUSS M *et al*. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001;49:1053-1059.
7. GRAGOUDAS E *et al*. Proton irradiation of uveal melanomas: the first 1000 patients. Tumors of the eye, proceedings of the second international symposium on diagnosis and treatment of intraocular tumors, Geneva, Switzerland, November 1987, ed. BORNFIELD N *et al*. 1991, Amsterdam/New York: Kugler Publications, 489-495.
8. GRAGOUDAS ES *et al*. Lens changes after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*, 1995;119:157-164.
9. GRAGOUDAS E *et al*. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol*, 2002;120:1665-1671.
10. MEYER A *et al*. Optic neuropathy after proton-beam therapy for malignant choroidal melanoma. *J Fr Ophthalmol*, 2000;23:543-553.
11. CASSOUX N, RODRIGUES MJ, PLANCHER C. Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*, 2013 Oct 29. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303867. [Epub ahead of print].
12. LEVY C *et al*. Traitement du mélanome choroïdien par l'iode 125. Une étude rétrospective à propos de 291 cas traités à l'institut Curie. *Ophthalmologie*, 1998;12:197-200.
13. LUMBROSO-LE ROUIC L *et al*. 125I plaque brachythérapie for anterior uveal melanomas. *Eye*, 2004;5:5.
14. DAMATO BE, FOULDS WS. Surgical resection of choroidal melanoma, in Retina, Ryan SJ, Ogden TE, and Schachat AP, Editors. 1994, Mosby-Year book, Inc.: St Louis Missouri, p. 795-807.
15. SALMON RJ *et al*. Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy [Initial results of proton therapy in choroidal melanoma at the d'Orsey Center for Proton Therapy; the first 464 cases]. *Eur J Surg Oncol*, 1998;24:127-30.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.