Le dossier – Les tumeurs oculaires

Apport de la génétique dans la survie des mélanomes de la choroïde

RÉSUMÉ : Les modifications cytogénétiques des mélanomes sont fortement corrélées au pronostic vital. Ainsi en cas de monosomie 3 intratumorale la survie est abaissée à 30 % à 5 ans. Le gain des fragments 8q et 6q sont aussi péjoratifs, probablement liés à suractivation de pro-oncogène. Au contraire, la présence d'un fragment 6p surnuméraire est de meilleur pronostic.
L'étude des mutations génétiques des mélanomes uvéaux permet d'identifier deux populations, la classe 1 est associée à une survie de 95 % à 92 mois alors que la classe 2 passe à 31 % de survie sur la même période.
Enfin, les mutations retrouvées sont différentes pour les mélanomes cutanés et uvéaux, ainsi les traitements ciblés sur la mutation BRAF ne peuvent être utilisés dans le traitement des métastases des mélanomes uvéaux.

É. FRAU
Ophtalmologiste, PARIS.

Les mélanomes de l'uvée, bien que rares (7/1 million), représentent la première tumeur maligne primitive intraoculaire. Malgré l'amélioration de la prise en charge, qui repose sur la curiethérapie ou la protonthérapie pour les tumeurs de petite taille et de taille moyenne, et sur l'énucléation pour les tumeurs volumineuses, le pronostic à long terme reste sombre avec une mortalité à 15 ans de près de 50 % [1, 2], le plus souvent liée à des métastases hépatiques [3]. Ces métastases sont rarement mises en évidence au moment du diagnostic. Le pic de mortalité survient 3 ans après le diagnostic, mais l'évolution clinique est difficile à prédire : le décès peut ainsi survenir 5, 10 ou 15 ans après le diagnostic et le traitement initial, et des métastases tardives ont été décrites 36 ans après énucléation [4].

Classiquement, les facteurs de mauvais pronostic sont l'âge du patient, la taille de la tumeur, la présence d'une extravasation extra-sclérale et le type histologique, la forme épithélioïde ayant le moins bon pronostic. Les premiers facteurs sont peu précis et le dernier nécessite une énucléation.

L'analyse d'anomalies cytogénétiques [5-7] a permis d'affiner le pronostic de ces tumeurs. De plus, l'analyse des profils de mutations génétiques permet de mieux comprendre les processus oncologiques qui conduisent au développement des mélanomes et à la survenue des métastases et qui permettront des thérapies ciblées, ce qui est le cas pour les mélanomes cutanés.

Modifications cytogénétiques

La perte du chromosome 3 a été l'une des premières anomalies cytogénétiques mise en évidence. Les premières études ont été faites sur pièces d'énucléation [5, 8, 9] puis par aspiration fine à l'aiguille [6, 7] grâce aux techniques de FISH.

La monosomie 3 est retrouvée dans 50 à 60 % des mélanomes uvéaux, elle

semble être un événement déterminant et précoce dans la progression tumorale. La perte du chromosome 3 est un facteur prédictif plus puissant que l'histologie, il est corrélé à la taille de la tumeur et fait passer le taux de survie à 5 ans de 100 % à 30 % [5]. Mais si la monosomie 3 est un facteur péjoratif lié à une plus forte mortalité, elle est peu précise sur la durée de survie [10].

Il existe cependant une hétérogénéité pour la monosomie 3 au sein de la tumeur, les altérations cytogénétiques n'étant pas présentes dans toutes les cellules tumorales, un taux de mutation de 33 % semble être associé à un moins bon pronostic [11]. La monosomie 3 est plus rarement retrouvée dans d'autres types de cancer et elle n'est pas présente dans les mélanomes cutanés. La perte du chromosome 3 évoque la perte d'un gène suppresseur de tumeur, un des plus étudiés est *BAP1* [12].

D'autres anomalies cytogénétiques ont été notées comme **le gain des bras chromosomiques 6p et 8q**.

Le gain du fragment 8q est retrouvé dans 25 % des cas et est de mauvais pronostic lorsqu'il est associé à une monosomie 3, elle est corrélée à la présence d'un fort contingent épithélioïde, mais aussi à la présence de "*loopings* vasculaires intratumoraux" et d'un fort indice mitotique. La polysomie 8q évoque plutôt la suractivation d'un pro-oncogène comme MYC (8q24) ou ASAP1 (2q24). Cette anomalie semble être plus tardive dans l'histoire naturelle de la tumeur, comme le suggère leur plus grande fréquence dans les tumeurs les plus grosses.

Un gain du bras 6p peut être retrouvé, les tumeurs qui ont un gain de 6p sont rarement associées à une perte de chromosome 3 et sont associées à une meilleure survie. Au contraire, le gain d'un fragment 6q semble péjoratif [13]. Contrairement aux mélanomes cutanés, qui montrent un spectre de caryotypes complexes, les mélanomes uvéaux montrent des anomalies caryotypiques récurrentes, soulignant l'identité génétique différente des deux types de mélanomes.

Profil génomique

Les modifications cytogénétiques des mélanomes uvéaux sont-elles associées à une dérégulation de gènes spécifiques ou à un simple marqueur de progression tumorale ? Tschentscher [14] a identifié une corrélation entre le profil d'expression des gènes et la monosomie 3, mais sans le corréler à la survie des patients. Onken [15, 16] a pu établir que l'on pouvait individualiser 2 types de populations dont les profils d'expression génomiques diffèrent : la classe 1 de bas grade et la classe 2 de haut grade.

Dans une première étude, le matériel provenait de pièces d'énucléations, mais les auteurs ont pu montrer que l'on pouvait obtenir les mêmes résultats par aspiration avec des aiguilles de 25G, permettant de pratiquer les prélèvements sur des yeux non énucléés avant radiothérapie.

Les auteurs ont pu établir que l'expression de gènes était diminuée lorsqu'ils étaient situés sur le chromosome 3 et surexprimée lorsqu'ils étaient situés sur le 8q. La fonction des gènes impliqués était la communication inerte cellulaire, le développement cellulaire, la croissance cellulaire, la mobilité et la mort cellulaire. En outre, la plupart des gènes de développement cellulaire étaient impliqués dans le développement des cellules de la crête neurale.

Les mélanomes de classe 1 correspondaient aux mélanomes de bas grade constitués de cellules fusiformes, alors que les classes 2 correspondaient à des mélanomes de haut grade, riches en cellules épithélioïdes.

95 % des patients du groupe classe 1 avaient une survie de 92 mois, contre seulement 31 % des patients classe 2. Le profil génétique était supérieur à tous les autres critères pronostiques, ainsi, même si la monosomie 3 était corrélée avec le profil de classe 2 et le gain de 6p avec le profil de classe 1, la détermination du profil génétique était capable de détecter des patients à haut risque non signalés par l'analyse chromosomique [15].

Intérêt clinique de l'analyse génétique

L'identification de patients à haut risque permet une surveillance plus rapprochée afin de détecter précocement les métastases. Il n'existe pas actuellement de traitement préventif ayant montré son efficacité, mais ce sont ces patients qui pourront être inclus dans des études utilisant de nouvelles classes thérapeutiques – par exemple, l'immunothérapie ciblant le récepteur PD-1, dont le pembrolizumab qui a montré des résultats prometteurs sur les métastases avérées. L'utilisation en préventif sur les micrométastases non encore cliniquement détectées est une piste de grand intérêt.

L'analyse génétique nous a aussi montré les différences avec le mélanome cutané. Ainsi, les mélanomes de l'uvée ne pourront pas bénéficier des thérapies ciblées sur la mutation BRAF, comme le vemurafenib ou le dabrafenib qui ont permis d'augmenter la survie médiane des patients ayant des mélanomes cutanés métastatiques, même dans des formes avancées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:4651-4659.
2. Hu DN, Yu GP, McCormick SA *et al*. Population-based incidence of uveal melanoma in various races and ethnic groups. Am J Ophthalmol, 2005;140:612-617.

Le dossier – Les tumeurs oculaires

3. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA *et al.* A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol*, 1992;110: 245-250.
4. Newton FH. Malignant melanoma of choroid. Report of a case with clinical history of 36 years and follow up of 32 years. *Arch Ophthalmol*, 1965;73:198-199.
5. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H *et al.* Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*, 1996;347:1222-1225.
6. Midena E, Bonaldi L, Parrozzani R *et al.* In vivo detection of monosomy 3 in eyes with medium-sized uveal melanoma using transscleral fine needle aspiration biopsy. *Eur J Ophthalmol*, 2006;16:422-425.
7. McCannel TA, Chang MY, Burgess BL. Multi-year follow-up of fine-needle aspiration biopsy in choroidal melanoma. *Ophthalmology*,2012;119: 606-610.
8. Bronkhorst IH, Maat W, Jordanova ES *et al.* Effect of heterogeneous distribution of monosomy 3 on prognosis in uveal melanoma. *Arch Pathol Lab Med*, 2011;135:1042-1047.
9. Van den Bosch T, van Beek JG, Vaarwater J *et al.* Higher percentage of FISH-determined monosomy 3 and 8q amplification in uveal melanoma cells relate to poor patient prognosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012;53: 2668-2674.
10. Sandinha MT, Farquharson MA, McKay IC *et al.* Monosomy 3 predicts death but not time until death in choroidal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005;46:3497-3501.
11. Chang MY, Rao NP, Burgess BL *et al.* Heterogeneity of monosomy 3 in fine needle aspiration biopsy of choroidal melanoma. *Mol Vis*, 2013;19: 1892-1900.
12. Pandiani C, Béranger GE, Leclerc J *et al.* Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities. *Genes Dev*, 2017;31:724-743.
13. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res*, 2010;16:6083-6092.
14. Tschentscher F, Hüsing J, Hölter T *et al.* Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities. *Cancer Res*, 2003;63: 2578-2584.
15. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP *et al.* Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res*, 2004;64:7205-7209.
16. Onken MD, Worley LA, Dávila RM *et al.* Prognostic testing in uveal melanoma by transcriptomic profiling of fine needle biopsy specimens. *J Mol Diagn*, 2006;8:567-573.

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