Revues générales

Focus sur les métastases choroïdiennes

RÉSUMÉ : Les métastases choroïdiennes sont de plus en plus fréquentes en raison des progrès de la thérapeutique en oncologie et de l'allongement de la durée de vie des patients atteints d'un cancer métastatique. Elles peuvent être inaugurales dans environ ¼ des cas, devant faire réaliser un bilan large à la recherche d'un primitif, ou survenir dans un contexte de cancer connu.
Leurs caractéristiques cliniques et en imagerie permettent la plupart du temps de les distinguer des autres tumeurs achromes du fond d'œil, comme le mélanome achrome ou l'hémangiome choroïdien.

A. MATET, D. MALAISE
Service d'Oncologie oculaire, Institut Curie, PARIS.

Le premier cas de métastase choroïdienne a été décrit par Perls en 1872 [1]. Dans une série autopsique, des métastases choroïdiennes ont été retrouvées chez 8 % des patients décédés d'un cancer solide [2]. Elles ont tendance à apparaître tardivement au cours de l'évolution métastatique, surviennent donc au stade de maladie disséminée et sont associées à un mauvais pronostic [2]. La choroïde est la structure oculaire la plus fréquemment atteinte par la maladie métastatique, probablement par dissémination hématogène, compte tenu de l'importante vascularisation choroïdienne. La structure microvasculaire de la choroïde entraîne une séquestration des emboles tumoraux et offre un environnement propice à la prolifération cellulaire.

Nous passerons en revue la présentation clinique des métastases choroïdiennes, les cancers primaires le plus souvent responsables de ces lésions, leur imagerie et les options thérapeutiques disponibles à ce jour.

Présentation clinique

Les métastases sont généralement situées autour du pôle postérieur ou dans la région postéquatoriale et sont fréquemment accompagnées d'un décollement séreux rétinien responsable d'une baisse visuelle, voire d'un décollement de rétine exsudatif, localisé en inférieur en position assise (***fig. 1***). Les métastases choroïdiennes peuvent être uni- ou bilatérales, ce qui les distingue des autres tumeurs du fond d'œil, notamment les mélanomes qui sont presque toujours unilatéraux. Parmi les manifestations moins fréquentes, les patients décrivent des myodésopsies et des douleurs [3]. Ce dernier signe étant rarement rencontré dans le mélanome uvéal, il permet d'orienter le diagnostic devant une tumeur achrome du fond d'œil. Enfin, les patients peuvent également ne présenter aucun symptôme, les lésions étant alors découvertes de manière fortuite.

Fig. 1 : Métastase choroïdienne unilatérale d'un cancer du poumon associé à un important décollement de rétine exsudatif inférieur chez un patient de 60 ans présentant également des métastases médiastinales, hépatiques et osseuses.

Dans une grande série de 520 yeux présentant des métastases choroïdiennes décrite par Shields *et al.*, les métastases choroïdiennes apparaissent généralement sous la forme d'une masse sous-rétinienne jaune (94 %) (***fig. 2***) associée à du liquide sous-rétinien (73 %) [2]. Rarement, la masse peut prendre une couleur orangée en cas de carcinome rénal, de tumeur carcinoïde ou de cancer de la thyroïde (3 %) (***fig. 3***), ou brun-gris en cas de mélanome métastatique (3 %). La majorité des yeux (72 %) présentaient une lésion unique. Le nombre moyen de tumeurs par œil était de 1,6 et le nombre maximal observé de lésions était de 13 dans un même œil. Les métastases bilatérales et multifocales étaient plutôt secondaires à un cancer du sein (***fig. 4***), tandis que les métastases unilatérales et unifocales étaient plus fréquemment observées après un cancer du poumon (***fig. 1***) [2, 4].

Cancers responsables de métastases choroïdiennes

Le carcinome mammaire est la principale source de métastases choroïdiennes, à l'origine d'environ 40 % des cas. 90 % des patientes présentent des métastases systémiques concomitantes [5]. Dans une étude menée par Demirci *et al.* portant sur 349 yeux présentant des métastases choroïdiennes d'un carcinome mammaire, les tumeurs étaient postéquatoriales dans 90 % des cas et multifocales dans 50 % des cas [4]. La durée moyenne de survie à partir de la découverte d'une métastase oculaire était de 21 mois, mais depuis cette étude réalisée en 2003, cette durée s'est allongée grâce aux progrès des thérapies ciblées, hormonothérapies et immunothérapies.

Le cancer du poumon est la deuxième source la plus fréquente de métastases choroïdiennes, représentant 20 à 30 % des cas [3]. Shah *et al.* ont décrit une série de 194 patients présentant des métastases choroïdiennes secondaires à un cancer du poumon et ont constaté que ces métastases ont tendance à être unifocales (77 %) et unilatérales (82 %) [6]. La durée moyenne de survie après le diagnostic de métastases oculaires était de 12 mois.

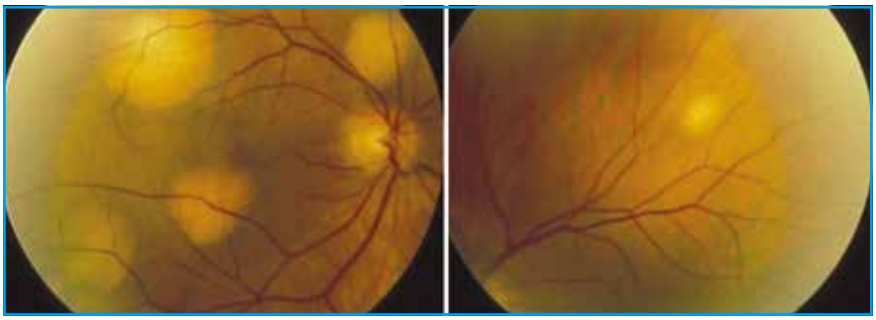

Fig. 2 : Métastases choroïdiennes bilatérales, d'aspect jaunâtre typique, chez un patient de 70 ans présentant un cancer prostatique.

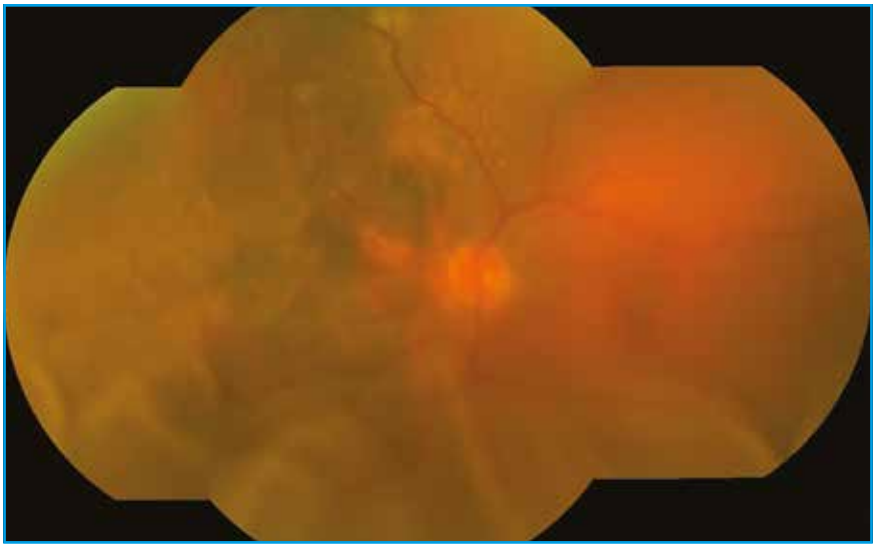

Fig. 3 : Métastase choroïdienne étendue, de coloration orangée, chez un patient de 69 ans présentant un carcinome bronchique à petites cellules appartenant au type histologique des tumeurs carcinoïdes.

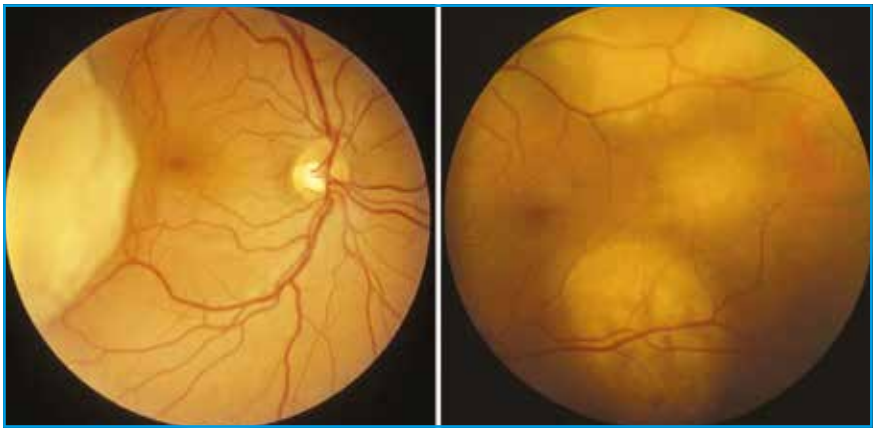

Fig. 4 : Métastases choroïdiennes bilatérales chez une patiente présentant un cancer du sein.

Revues générales

Les autres tumeurs primaires entraînant fréquemment des métastases choroïdiennes sont les carcinomes du tractus gastro-intestinal (4 %), de la prostate (2 %), les cancers rénaux (2-4 %) et cutanés (2 %) [3] (***tableau I***). Les autres carcinomes primaires plus rarement responsables de métastases choroïdiennes sont les tumeurs de la thyroïde, de la choroïde controlatérale, des testicules, des ovaires, du tractus urothélial, les tumeurs neuroendocrines et les sarcomes [5].

La majorité des patients atteints de métastases choroïdiennes ont un cancer connu au moment du diagnostic oculaire. Mais dans environ 30 % des cas, la découverte de la métastase choroïdienne précède le diagnostic de cancer systémique. Chez certains patients, le bilan initial ne permet pas de détecter le cancer causal. Ce bilan doit alors être approfondi et répété jusqu'à identifier le site de la néoplasie primaire.

Imagerie

Le diagnostic différentiel des métastases choroïdiennes comprend les nævus et mélanomes choroïdiens, les hémangiomes choroïdiens circonscrits ainsi que les granulomes, ostéomes choroïdiens et les calcifications sclérochoroïdiennes. Le diagnostic peut être difficile, notamment dans les cas sans antécédent connu de cancer. Savoir reconnaître leurs caractéristiques en imagerie peut être très utile pour différencier ces entités cliniques.

Cancer primitif	%
Sein	53 %
Poumon	20 %
Gastro-intestinal	4 %
Rein	2 %
Prostate	2 %
Cutané	1 %
Autres	4 %
Indéterminé	15 %

Tableau I : Cancers primitifs le plus fréquemment responsables de métastases choroïdiennes d'après une série de 520 patients par Shields *et al.* [2].

POINTS **FORTS**

Les caractéristiques des métastases choroïdiennes sont :

- Uni- ou multifocales, uni- ou bilatérales.
- Au fond d'œil : masses achromes le plus souvent, ou orangées.
- En OCT : associées à un DSR et un aspect *lumpy-bumpy* (vaguelettes).
- En échographie : iso- ou hypo-échogènes sans atténuation interne.
- En ICG temps tardif : hypofluorescentes.
- Contexte de cancer primitif connu. Sinon réaliser un bilan systémique par TEP-scanner, scanner thoraco-abdomino-pelvien, marqueurs tumoraux, mammographie et autres examens selon le contexte.

1. Échographie

Contrairement aux mélanomes choroïdiens qui présentent une iso- ou hypo-échogénicité, les métastases choroïdiennes ont une échogénicité plus élevée. Les métastases choroïdiennes présentent quasi systématiquement une morphologie "en dôme", contrairement aux mélanomes qui peuvent être "en champignon" (***fig. 5***). Une ondulation de la surface est parfois visible, qui sera mieux visualisée en tomographie par cohérence optique (OCT).

2. Tomographie par cohérence optique

L'OCT retrouve une morphologie ondulée de la métastase choroïdienne, avec un épaississement de l'épithélium pigmentaire rétinien lui aussi en vaguelettes, décrit comme *lumpy-bumpy* [3] et du liquide sous-rétinien très fréquemment

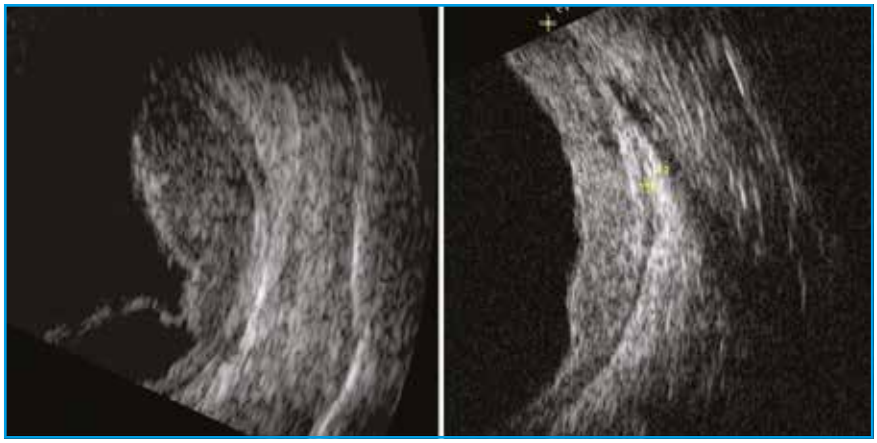

Fig. 5 : Échographies oculaires mode B de deux patients atteints de cancers pulmonaires. **À gauche**, patient présenté sur la **figure 1** montrant une lésion en dôme bilobée légèrement hypo-échogène. Ce qui distingue cette lésion d'un mélanome choroïdien est l'absence d'atténuation progressive du signal au sein de la lésion. **À droite**, patient présenté sur la **figure 3** montrant une lésion en dôme, étendue, iso-échogène.

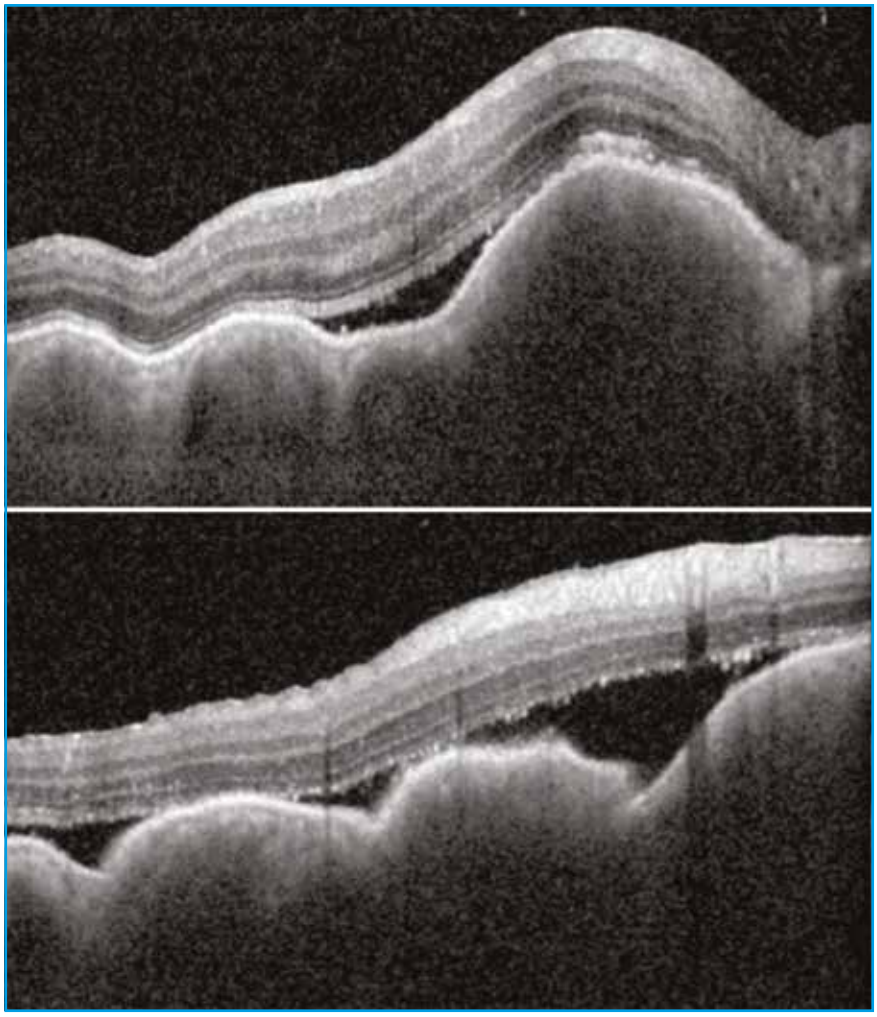

Fig. 6 : OCT d'une métastase choroïdienne montrant un décollement séreux rétinien et un aspect bosselé en vaguelettes de la choroïde et de l'épithélium pigmentaire, décrit comme *lumpy-bumpy* par Shields *et al.*

Fig. 7 : Angiographie à la fluorescéine chez une patiente de 71 ans présentant une métastase choroïdienne d'un cancer mammaire. **À gauche**, temps précoce ; **à droite**, temps tardif montrant quelques diffusions de type *pin points*.

associé (***fig. 6***). D'ailleurs, il n'est pas rare que le diagnostic de choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) soit initialement posé par erreur devant un décollement séreux rétinien maculaire associé à une métastase choroïdienne.

3. Angiographie à la fluorescéine et en ICG

L'angiographie à la fluorescéine retrouve une hypofluorescence précoce, puis une hyperfluorescence tardive. Celle-ci peut se présenter sous forme de *pin points* comme dans les nævus suspects et les mélanomes choroïdiens, mais elle est plus tardive dans les métastases (***fig. 7***).

En angiographie au vert d'indocyanine (ICG), les métastases apparaissent hypofluorescentes aux temps tardifs (***fig. 8***). Cette propriété est très utile car elle permet :
– de bien les différencier d'un mélanome qui est mieux vascularisé et sera iso- ou hyperfluorescent aux temps tardifs ;
– de détecter de petites métastases choroïdiennes controlatérales.

Traitement

Le traitement des métastases choroïdiennes repose classiquement sur la radiothérapie externe (par photons) de l'ensemble de la choroïde, à raison de 30 Grays en 10 fractions, car des micro-

Fig. 8 : Angiographie ICG chez un patient de 64 ans présentant un cancer rénal. La séquence tardive montre une hypofluorescence caractéristique des métastases choroïdiennes.

Revues générales

Fig. 9 : Réponse à une irradiation externe (30 Grays en 10 fractions) chez une patiente présentant une métastase d'un cancer mammaire. **À gauche**, avant traitement ; **à droite**, 1 an après la fin de la radiothérapie.

métastases infracliniques doivent être traitées dans le même temps. En effet, en raison du cumul de doses délétères pour l'œil, une ré-irradiation est rarement possible. L'irradiation sera donc uni- ou bilatérale en fonction du nombre et de la latéralité de ces métastases. Le bilan doit comporter une IRM cérébrale car une irradiation encéphalique concomitante doit être discutée en cas de lésions cérébrales associées. La dose d'irradiation administrée est 2 à 3 fois inférieure à celle utilisée pour un mélanome (60 Grays en protonthérapie, 90 Grays en curiethérapie par disque d'iode radioactif).

En cas d'état général très altéré, une abstention thérapeutique sera préférée.

Les avancées récentes de la thérapeutique médicamenteuse en cancérologie (immunothérapies, thérapies ciblées, nouvelles combinaisons de chimio- et hormonothérapie) ont permis d'observer dans certains cas une efficacité du traitement systémique. Dans certains cas, il est donc possible de ne pas indiquer d'emblée la radiothérapie choroïdienne et de surveiller à intervalles réguliers de 1 à 2 mois la réponse éventuelle, en accord avec les oncologues médicaux et radiothérapeutes. Néanmoins, cette efficacité peut n'être que transitoire, limitée par l'émergence d'un clone cellulaire résistant.

En cas d'irradiation externe, une régression tumorale a été observée dans plus de 85 % des cas (***fig. 9***), avec une amélioration ou une stabilisation de la vision pour environ 55 % des yeux [7]. Les complications les plus fréquentes comprennent la cataracte, la rétinopathie radique, la kératopathie d'exposition, l'œil sec et la neuropathie optique [8].

Certaines études, notamment nord-américaines, proposent d'autres outils thérapeutiques comme la protonthérapie, la radiothérapie type Gamma-Knife, la curiethérapie par disque d'iode ou de ruthénium radioactif, la thermothérapie transpupillaire ou la thérapie photodynamique (PDT) pour les petites métastases solitaires [3, 5]. Ces techniques présentent le risque de manquer des micrométastases et exposent à un risque de rechute.

Enfin, en cas de très volumineuse métastase ne permettant pas de la différencier d'un mélanome choroïdien, une ponction de la lésion par voie transsclérale ou transvitréenne pour analyse cytologique doit être discutée.

En dernier recours, devant une lésion très volumineuse ou d'œil douloureux, une énucléation peut être indiquée, suivie d'un examen histologique qui permet souvent d'identifier la tumeur primaire.

Conclusion

Grâce aux progrès récents de la cancérologie, les patients atteints d'un cancer métastatique voient leur espérance de vie augmenter et les métastases choroïdiennes deviendront à l'avenir de plus en plus fréquentes. Savoir les diagnostiquer est donc essentiel afin de les traiter le plus efficacement tout en préservant au mieux la vision.

BIBLIOGRAPHIE

1. Perls M. Beitrage zur geschwulstlehere. *Virchows Arch*, 1872;1:437-467.
2. Shields CL, Shields JA, Gross NE *et al.* Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology*, 1997;104:1265-1276.
3. Arepalli S, Kaliki S, Shields CL. Choroidal metastases: Origin, features, and therapy. In: *Indian J Ophthalmol*, 2015;63:122-127.
4. Demirci H, Shields CL, Chao AN *et al.* Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol*, 2003;136:264-271.
5. Mathis T, Jardel P, Loria O *et al.* New concepts in the diagnosis and management of choroidal metastases. *Prog Retin Eye Res*, 2019;68:144-176.
6. Shah SU, Mashayekhi A, Shields CL *et al.* Uveal metastasis from lung cancer: Clinical features, treatment, and outcome in 194 patients. *Ophthalmology*, 2014;121:352-357.
7. Rudoler SB, Shields CL, Corn BW *et al.* Functional vision is improved in the majority of patients treated with external-beam radiotherapy for choroid metastases: a multivariate analysis of 188 patients. *J Clin Oncol*, 1997;15:1244-1251.
8. Rudoler SB, Corn BW, Shields CL *et al.* External beam irradiation for choroid metastases: Identification of factors predisposing to long-term sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,1997;38:251-256.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.