

Les nouveautés thérapeutiques en oncologie oculaire

Laurence Desjardins

L'oncologie oculaire a bénéficié de progrès thérapeutiques multiples au cours des dix dernières années. La génétique tumorale a été précisée pour le rétinoblastome et le mélanome. Les techniques chirurgicales ont progressé avec le développement des ponctions à l'aiguille fine et de la chirurgie rétinovitréenne. Les tumeurs de surface sont mieux prises en charge grâce à une chirurgie facilitée par les greffes de membrane amniotique et aux résultats obtenus par les collyres antimitotiques. Les réunions de concertation pluridisciplinaires sont devenues obligatoires en oncologie et ceci est particulièrement important pour que chaque tumeur soit traitée de la meilleure façon possible, avec une radiothérapie et une chimiothérapie si nécessaire et au bon moment.

Le mélanome de l'uvée

Le pronostic vital du mélanome malin de l'uvée a longtemps été évalué en fonction des signes cliniques, en particulier la taille et la localisation de la tumeur, et de l'aspect histologique. Grâce au développement des techniques de FISH (hybridation fluorescente) et de CGH (hybridation génomique comparative), les altérations des chromosomes 3, 6 et 8 dans le mélanome de l'uvée ont été connues dès les années 1990 [1]. De nombreuses études ont montré la corrélation entre ces anomalies et le risque métastatique.

Anomalies génétiques et pronostic

Les altérations caryotypiques de mauvais pronostic sont la monosomie 3 et le gain du bras long du 8 alors qu'un gain du bras court du chromosome 6 est de bon pronostic. L'avènement récent des « puces » à ADN, CGH-array (hybridation génomique comparative sur puce) et SNP-arrays (analyse des polymorphismes mononucléotidiques sur puce) a permis l'établissement de profils pangénomiques tumoraux. Ainsi, il existe deux types génomiques de mélanomes uvéaux :

- classe 1, avec gain du 6p, de bon pronostic,
- et classe 2 avec perte du 3 et gain du 8q, de mauvais pronostic.

L'array-CGH, ou hybridation génomique comparative sur « puces » à ADN, a été largement automatisée

et est maintenant d'un coût acceptable. Elle permet de visualiser l'ensemble des aberrations chromosomiques du génome tumoral, mais ne permet pas non plus de détecter les isodisomies du 3. Son intérêt pronostique est majeur, notamment lorsqu'elle est couplée à une analyse du statut allélique du 3 en cas de tumeur disomique [2,3].

Les biopsies tumorales à l'aiguille fine

L'abord chirurgical des tumeurs malignes endoculaires est resté exceptionnel pendant de nombreuses années et considéré comme dangereux, susceptible de provoquer une dissémination de la tumeur dans l'orbite. Néanmoins, compte tenu de l'intérêt potentiel pour le patient d'une meilleure détermination de son risque métastatique, les biopsies tumorales réalisées en même temps qu'un traitement conservateur du globe oculaire se développent. On utilise essentiellement des biopsies à l'aiguille fine 23 ou 25 G qui peuvent être transclérales pour les tumeurs antérieures ou à cheval sur l'équateur, ou transvitréennes pour les tumeurs postérieures. Ces techniques ont démontré leur innocuité [4,5].

Des protocoles adjuvants pour les patients à haut risque métastatique

Les études de la génétique tumorale sont très utiles au patient pour adapter le suivi hépatique en fonction du risque métastatique et pour inclure des patients dans les protocoles adjuvants en sélectionnant les

Institut Curie, Paris

patients à haut risque. Les métastases sont rarement présentes au moment du diagnostic (moins de 5 % des cas), mais surviennent dans finalement près de 50 % des cas avec un délai médian de trois ans. Il n'y a actuellement pas de traitement efficace au stade métastatique. L'une des voies de progrès thérapeutique passe probablement par l'institution de traitements adjuvants chez les patients à risque.

Ainsi, un protocole randomisé multicentrique existe actuellement en France pour les patients ayant présenté un mélanome de l'uvée à haut risque métastatique. On compare dans cette étude un traitement par fotémustine intraveineuse (six cures) à une surveillance simple.

À l'avenir, nous espérons que les résultats des études transcriptomiques, réalisées en particulier sur les tumeurs prélevées sur des globes énucléés, nous permettront de mettre au point des thérapeutiques ciblées plus actives sur les métastases.

Un groupe de travail national sur le mélanome de l'uvée a été formé en 2008 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) et une web conférence mensuelle est réalisée.

La base de données nationales sur le mélanome de l'uvée hébergée à l'Institut Curie et créée grâce à un financement de l'INCa permet l'enregistrement des données concernant ces patients et nous aidera à l'avenir à pouvoir réaliser ces études multicentriques.

Protonthérapie et résection chirurgicale précoce du tissu tumoral cicatriciel

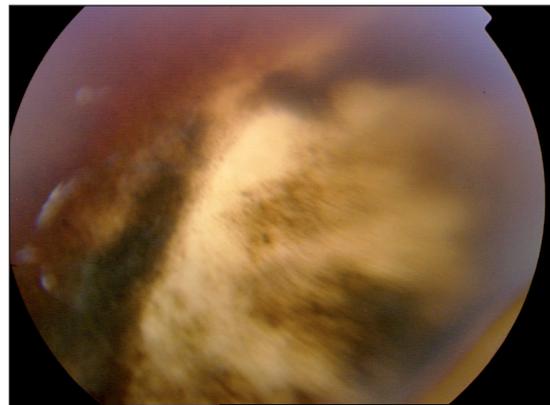
Le traitement local du mélanome de l'uvée est nettement amélioré par la réalisation d'une endorésection de la cicatrice après la protonthérapie. La protonthérapie du mélanome est une radiothérapie de haute précision permettant d'obtenir un contrôle local de la tumeur dans 96 % des cas. Néanmoins, pour les tumeurs volumineuses, il peut apparaître après irradiation ce que l'on nomme « le syndrome de la tumeur toxique ». La cicatrice tumorale sécrète des cytokines responsables d'inflammation et des VEGF responsables d'une néovascularisation irienne et d'un glaucome néovasculaire.

La résection chirurgicale précoce du tissu tumoral cicatriciel par voie de vitrectomie dans les semaines qui suivent l'irradiation par protons (ou endorésection) a fait la preuve de son innocuité et de son efficacité pour éviter les complications oculaires après protonthérapie. Elle est possible pour des tumeurs ne dépassant pas 15 mm de plus grand diamètre et n'envahissant pas la papille ou le corps ciliaire et relève d'un intérêt majeur pour les tumeurs de 8 mm ou plus d'épaisseur. Cette chirurgie décrite par Damato en 1998 [6], puis par Bechrakis en 2006 [7] est maintenant proposée systématiquement aux patients qui peuvent en bénéficier. Elle est réalisée par le Dr Cassoux dans le service du Pr Le Hoang (service d'ophtalmologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) (figures 1, 2 et 3).

sant pas 15 mm de plus grand diamètre et n'envahissant pas la papille ou le corps ciliaire et relève d'un intérêt majeur pour les tumeurs de 8 mm ou plus d'épaisseur. Cette chirurgie décrite par Damato en 1998 [6], puis par Bechrakis en 2006 [7] est maintenant proposée systématiquement aux patients qui peuvent en bénéficier. Elle est réalisée par le Dr Cassoux dans le service du Pr Le Hoang (service d'ophtalmologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris) (figures 1, 2 et 3).



Figure 1. Mélanome temporel de 13 mm d'épaisseur.



Figures 2 et 3. Même patient. Résultat 4 ans après traitement par protonthérapie + endorésection.

Le rétinoblastome : la chimiothérapie au plus près de la tumeur

Plusieurs thérapeutiques nouvelles sont apparues et sont actuellement en cours d'évaluation alors que la *thermochimiothérapie* continue à permettre des traitements conservateurs sans irradiation pour beaucoup de patients.

Les injections intra-artérielles de melphalan en association

Les injections intra-artérielles de melphalan, d'abord développées par Kaneko au Japon, ont vu leur intérêt s'accroître grâce à la mise au point par l'équipe d'Abramson à New York d'un cathétérisme hyper-sélectif de l'artère ophtalmique (figure 4). La technique utilisée nécessite une collaboration avec une équipe de neuroradiologues très entraînés au traitement des



Figure 4. Cathérisme sélectif de l'artère ophtalmique.

nourrissons. Elle permet d'obtenir une forte concentration de chimiothérapie au niveau de la rétine et de l'espace sous-rétinien alors que la dose totale est faible et la toxicité peu importante.

Les premiers résultats obtenus à l'Institut Curie en collaboration avec l'équipe du Dr Blanc (Fondation A. de Rothschild, Paris) montrent que l'efficacité au niveau des tumeurs rétinienues et au niveau des fragments sous-rétiniens est bonne mais l'action au niveau du vitré plus limitée (figures 5 et 6).

L'association à des traitements oculaires locaux comme la thermo-thérapie transpupillaire, la cryothérapie ou les disques d'iode reste indispensable.



Figure 5. Rétinoblastome avant injection intra-artérielle de melphalan.

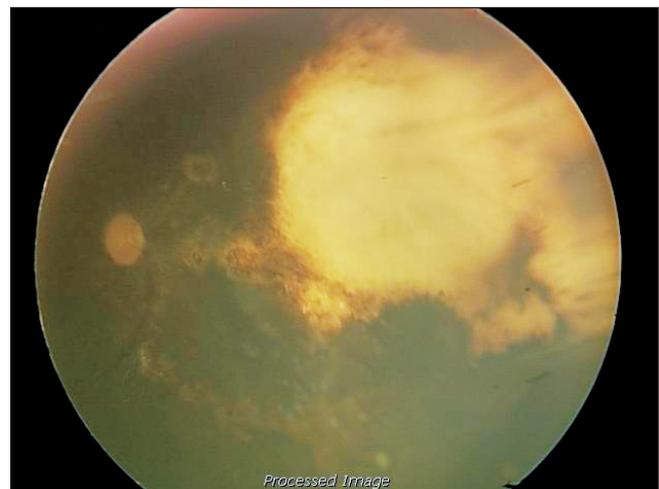


Figure 6. Même patient après injection intra-artérielle de melphalan.

Le melphalan en injections intravitréennes

Les injections intravitréennes longtemps considérées comme contre-indiquées dans cette maladie commencent à se développer et sont possibles dans des cas sélectionnés. Le risque en introduisant une aiguille dans la cavité vitréenne est de provoquer une dissémination orbitaire de la maladie.

Néanmoins, lorsque la rechute vitréenne est localisée, on peut faire l'injection dans une zone non tumorale. L'efficacité du melphalan en injection intravitréenne est encore en cours d'étude, mais semble donner des réponses intéressantes.

Les tumeurs conjonctivales

L'utilisation de membrane amniotique a constitué un progrès notable pour la prise en charge chirurgicale des patients. Elle permet une exérèse large avec reconstruction immédiate et évite le prélèvement d'auto-greffes sur l'œil sain. Les collyres contenant de la chimiothérapie sont très utiles pour les tumeurs cancéreuses au stade intraépithélial. Nous utilisons à l'Institut Curie le collyre à la mitomycine à 0,02 % pour

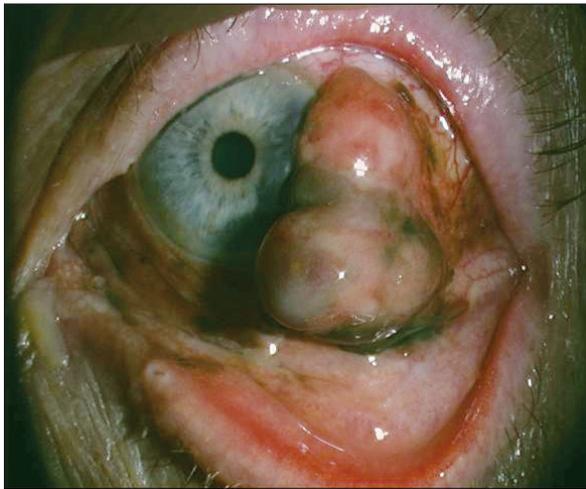


Figure 7. Mélanome conjonctival + prolifération mélanocytaire diffuse.

les carcinomes *in situ* soit d'exérèse incomplète, soit récidivants. Pour les proliférations mélanocytaires avec atypies, le collyre à la mitomycine à 0,04 % est plus efficace. Il doit être utilisé avec une surveillance stricte de la tolérance cornéenne.

Rappelons que les tumeurs invasives de la conjonctive [carcinome épidermoïde invasif ou mélanome invasif] doivent eux être traités par chirurgie et radiothérapie [8] (figures 7 et 8).

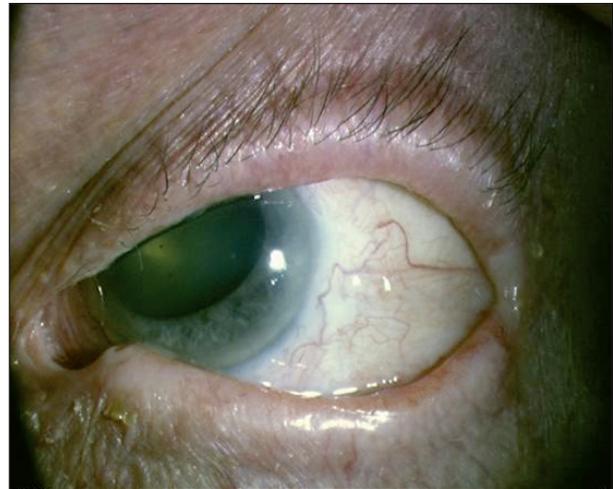


Figure 8. Même patient après chirurgie + membrane amniotique + protonthérapie + collyre à la mitomycine.

Bibliographie

1. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H *et al.* Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996;347:1222-5.
2. Tschentscher F, Husing J, Holter 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;63:2578-84.
3. Trolet J, Hupe P, Huon I *et al.* Genomic profiling and identification of high-risk uveal melanoma by array CGH analysis of primary tumors and liver metastases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2572-80.
4. Shields CL, Ganguly A, Materin MA *et al.* Chromosome 3 analysis of uveal melanoma using fine-needle aspiration biopsy at the time of plaque radiotherapy in 140 consecutive cases. *Trans Am*

Ophthalmol Soc 2007;105:43-52;discussion -3.

5. 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;16:422-5.
6. Damato B, Groenewald C, McGalliard J, Wong D. Endoresection of choroidal melanoma [see comments]. *Br J Ophthalmol* 1998;82:213-8.
7. Bechrakis NE, Foerster MH. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46:95-107.
8. Damato B, Coupland SE. Management of conjunctival melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:1227-39.