

## Spécificités des Tumeurs de la Sphère Opthalmique: Utilité d'un Réseau National

### Specificities of Ophthalmic Tumors: Usefulness of A National Network

Laurence Desjardins \*

Ophthalmic Oncology Department, Institut Curie, Paris, France

\*Auteur correspondant: Laurence Desjardins. Email: laurence.desjardins@curie.fr

**Résumé:** Nous décrivons les principales tumeurs malignes intraoculaires, les tumeurs conjonctivales et citons également quelques tumeurs orbitopalpébrales. Les tumeurs malignes primitives intraoculaires sont le rétinoblastome chez l'enfant et le mélanome uvéal chez l'adulte. Le mélanome uvéal métastase essentiellement au niveau du foie ce qui justifie une surveillance hépatique régulière. Les métastases peuvent survenir dans l'uvée également le plus souvent l'uvée postérieure ou choroïde et sont plus fréquentes après cancer du sein ou du poumon. Les tumeurs conjonctivales peuvent être épithéliales (papillome bénins et carcinome épidermoïdes malins in situ ou invasifs) ou mélanocytaires (naevi bénins et mélanome malins) voire parfois sébacées. Les tumeurs malignes invasives peuvent envahir les aires ganglionnaires et métastaser. Toutes ces tumeurs sont des tumeurs rares qui doivent être pris e en charge dans des centres experts. Nous décrivons leur retentissement psychologique et le réseau national de prise en charge du mélanome uvéal.

**Abstract:** We describe the most frequent malignant intraocular tumors, conjunctival tumors and some lids and orbital tumors. Primary intraocular malignant tumors are retinoblastoma in children and uveal melanoma in adults. For uveal melanoma, the liver is the most frequent site of metastasis and this is why it is justified to prescribe liver ultrasonography every 6 months to these patients. Metastatic tumors can occur in the uvea and more frequently in the posterior part called the choroid. They are more frequent after breast cancer and lung cancer. Conjunctival tumors can be epithelial (benign papillomas and epidermoid carcinomas) or melanocytic (benign naevi and melanomas) and sometimes from sebaceous gland origin (sebaceous carcinomas). Conjunctival malignancies can metastasize to the regional lymph nodes and other organs. All these tumors are rare tumors and need to be managed in expert centers. We describe the psychological consequences and the French national network organization for treatment of uveal malignant melanoma.

**Mots clés:** rétinoblastome; mélanome uvéal; métastase choroïdienne; carcinome conjonctival; mélanome conjonctival; énucléation; réseau de soins

**Keywords:** retinoblastoma; uveal melanoma; choroidal metastasis; conjunctival epidermoid carcinoma; conjunctival melanoma; enucleation; network for the care of uveal melanoma



Les tumeurs ophtalmiques comprennent les tumeurs du globe oculaire (tumeurs de l'œil) et les tumeurs des annexes représentées par la conjonctive, les paupières et l'orbite.

### **1 Les tumeurs malignes primitives de l'œil**

Les tumeurs malignes primitives de l'œil sont des tumeurs rares: 1 cas pour 18 000 naissances pour le rétinoblastome et environ 500 nouveaux cas par an en France pour le mélanome uvéal. Elles sont mal connues aussi bien par les patients que par le corps médical. Cette méconnaissance entraîne souvent des retards au diagnostic.

Le rétinoblastome est une tumeur maligne de la rétine d'origine génétique. Elle touche essentiellement le nourrisson et le jeune enfant. 60% des cas sont des formes unilatérales et seulement 15% de ces enfants sont porteurs d'une mutation constitutionnelle du gène Rb, c'est-à-dire que dans la majorité des cas la tumeur est unilatérale et uni focale et les deux mutations du gène Rb se sont produites au niveau de la cellule rétinienne. 40% sont des formes bilatérales et ces enfants sont tous porteurs d'une mutation constitutionnelle qui prédispose à la maladie, la deuxième mutation se produisant alors aussi dans la cellule rétinienne [1].

La symptomatologie initiale est banale: Simple strabisme qu'il ne faut pas confondre avec un strabisme accommodatif du nourrisson, puis en l'absence de diagnostic leucocorie d'abord inconstante visible seulement sous certains éclairages et dans certaines directions du regard. A ce moment-là il faut savoir écouter les parents et réaliser rapidement un examen du fond d'œil pour faire le diagnostic. Sinon la leucocorie s'aggrave car la tumeur grossit vite. Et en effet le rétinoblastome est une tumeur rapidement évolutive qui met en danger la vie de l'enfant, la conservation de l'œil et la vision. Le diagnostic précoce est essentiel pour préserver les chances de traitement conservateur et de guérison. L'IRM sous anesthésie générale est essentielle pour réaliser le bilan de l'extension locorégionale [2]. En France la plupart des tumeurs sont intraoculaires et tous les rétinoblastomes bilatéraux ainsi que 60% des unilatéraux bénéficient d'un traitement conservateur par chimiothérapie associée à des traitements locaux [3,4].

Pour le mélanome uvéal là aussi les symptômes initiaux peuvent apparaître banaux pour une maladie potentiellement grave. Les tumeurs périphériques sont responsables de phosphènes qu'il ne faut pas attribuer à un décollement postérieur du vitré sans un examen complet de la périphérie rétinienne. La partie postérieure du fond d'œil peut être normale avec une acuité visuelle parfaite ce qui peut rassurer à tort lors d'un examen trop rapide ou sans dilatation de la pupille. Les tumeurs postérieures ou qui entraînent un décollement de la rétine maculaire sont responsable de métamorphopsies et de baisse d'acuité visuelle qu'il ne faut pas relier trop rapidement à une CRSC ou à une cataracte. La taille du mélanome au moment du diagnostic et du traitement conditionne le pronostic vital. Le diagnostic précoce est donc là aussi essentiel. Le diagnostic différentiel se fait surtout avec les nævi choroïdiens [5] mais aussi avec les hématomas sous rétiniens, les hémangiomes et les métastases. Le traitement est conservateur dans la majorité des cas par curiethérapie [6] ou le plus souvent par proton thérapie [7] mais pour les tumeurs les plus volumineuses l'énucléation(ou ablation chirurgicale de l'œil) ne peut être évitée. Le mélanome uvéal métastase dans environ 50% des cas à dix ans et plus de 90%des métastases sont localisée au niveau du foie. Le risque métastatique est corrélé à la taille de la tumeur mais aussi à son statut génomique (risque élevé en cas de monosomie 3 + ou 6 gain du 8q) [8,9]. Une surveillance hépatique est indispensable après le traitement local par échographie du foie tous les six mois, voire par IRM hépatique tous les six mois pour les patients à haut risque. Le TEP n'est pas utile car il existe beaucoup de faux négatifs dans cette pathologie.

Les lymphomes endoculaires surviennent en règle chez des patients âgés .ce sont des lymphomes agressifs le plus souvent associées à un lymphome cérébral. La maladie oculaire peut simuler une uvéite et il y a parfois des retards au diagnostic.

Les métastases choroïdiennes sont les tumeurs malignes intraoculaires les plus fréquentes et leur fréquence augmente en raison de l'amélioration de la survie des patients atteints de cancer. Leur diagnostic et leur traitement est important afin de préserver la qualité de vie des patients. Les causes les

plus fréquentes sont le cancer du sein et du poumon mais tous les cancers peuvent métastaser dans l'œil. Les métastases choroïdiennes peuvent être révélatrices de la maladie en particulier dans le cancer du poumon ou survenir chez des patients ayant un antécédent de cancer ou une maladie métastatique connue [10]. En général il existe des signes visuels révélateurs (baisse d'acuité visuelle, amputation du champ visuel) Les métastases choroïdiennes peuvent être uniques parfois et peuvent alors être confondues avec un mélanome achrome, mais souvent multiples et bilatérales avec un aspect d'emblée très évocateur de métastases.) Ce sont des masses blanchâtres à croissance rapide souvent localisée au pôle postérieur et accompagnées d'un décollement de rétine et parfois de douleurs. Au niveau de l'œil les métastases sont le plus souvent dans la choroïde mais parfois aussi dans l'iris. Elles peuvent aussi se développer plus rarement dans l'orbite. Si le cancer n'est pas connu, un bilan général avec mammographie et scanner thoraco abdominal permet de retrouver le cancer primitif. Une biopsie à l'aiguille est parfois utile.

Le traitement des métastases choroïdiennes repose essentiellement sur la radiothérapie externe qui doit être faite rapidement et donne de très bons résultats. Chez certains patients dont l'état général nécessite une chimiothérapie, on peut parfois repousser la radiothérapie de quelques semaines en fonction de la réponse locale.

## **2 Les tumeurs de la conjonctive**

Les tumeurs conjonctivales peuvent être bénignes ou malignes [11]. Elles peuvent intéresser les cellules épithéliales, les mélanocytes et les cellules lymphoïdes. Les tumeurs invasives peuvent métastaser aux aires ganglionnaires cervicales. Une surveillance régulière de ces patients est donc nécessaire par TEP scanner et /ou IRM du massif facial et des aires ganglionnaires cervicales.

Le diagnostic est essentiellement clinique. Les photographies en lampe à fente sont essentielles pour le suivi.

### **2.1 Tumeurs pigmentées**

Les nævi conjonctivaux apparaissent en général dans l'enfance entre 4 et dix ans sous formes d'une lésion parfois au début rosée mais qui se pigmente ensuite progressivement. Ils peuvent augmenter un peu de taille lentement à l'adolescence. La présence de kystes en surface traduisant un naevus kystique bénin ou dermoépithéliome de Parinaud est rassurante. Une simple surveillance est en général suffisante

La survenue d'une lésion pigmentée chez l'adulte est plus suspecte de mélanome malin et devra inciter à en faire l'exérèse de même qu'une évolution nette et rapide d'un nævus connu. Le mélanome conjonctival est une tumeur rapidement progressive dont le risque métastatique est corrélé avec la taille (indice de Breslow) Si le diagnostic est confirmé, une prise en charge rapide est indispensable. Les mélanomes conjonctivaux peuvent se développer de novo, sur un nævus ancien ou sur une mélanose primitive acquise. Contrairement aux mélanomes uvéaux qui ont des mutations Bap1, GNAQ, GNA11, EIF1AX et SF3B1 mais pas de mutation BRAF les mélanomes conjonctivaux ont des mutations BRAF, CkiT, NRAS comme les mélanomes cutanés. Leur prise en charge associe chirurgie d'exérèse, radiothérapie complémentaire en cas de mélanome invasif et traitement par collyre à la mitomycine en cas de mélanose associée. Une prise en charge optimale se fait dans des centres experts [12]. Elle permet d'éviter les récurrences locales qui sont à l'origine de métastase ganglionnaires puis viscérales [13].

### **2.2 Tumeurs épithéliales**

Ce sont essentiellement les papillomes qui peuvent être provoqués par le virus HPV et les carcinomes épidermoïdes touchant essentiellement les adultes ou les enfants atteints de xéroderma pigmentosum. Les carcinomes épidermoïdes invasifs sont des tumeurs agressives envahissant rapidement l'orbite et les aires ganglionnaires. Les carcinomes in situ sont plus fréquents dans les pays chauds et se développent sur la surface oculaire avec un aspect un peu gélatineux caractéristique.

Les carcinomes sébacés infiltrant peuvent se voir sous forme d'une lésion propagée à partir de la paupière et revêtent alors un aspect trompeur de conjonctivite unilatérale résistant au traitement médical.

La prise en charge de ces lésions associe chirurgie, radiothérapie (par protons ou par disque) des zones invasives et collyre à la mitomycine ou à l'interferon en cas de carcinome in situ résiduel ou récidivant.

### **2.3 Lymphomes**

Ils sont en général constatés chez des patients âgés et le plus souvent ce sont des lymphomes de type Malt de bas grade. La présentation clinique est assez caractéristique avec une masse saumonée parfois bilatérale. Le diagnostic se fait par biopsie conjonctivale et impose un bilan d'extension.

Le rhabdomyosarcome peut se présenter au début comme une tumeur conjonctivale lorsqu'il se développe dans la partie antérieure de l'orbite. Y penser devant toute tumeur à développement rapide chez l'enfant.

### **3 Tumeurs des paupières**

Tumeurs des paupières: La tumeur de loin la plus fréquente est le carcinome basocellulaire qui a une évolution purement locale. Son traitement repose sur une exérèse chirurgicale complète. Les carcinomes épidermoïdes peuvent métastaser dans les aires ganglionnaires de même que les carcinomes sébacés ou à cellule de Merkel

### **4 Les tumeurs orbitaires**

Les tumeurs orbitaires sont multiples et ne peuvent toutes être décrites.

Chez l'enfant le rhabdomyosarcome orbitaire représente une urgence thérapeutique. L'imagerie par IRM et la biopsie doivent être réalisées en urgence devant une exophtalmie rapidement progressive. On conservera du tissu frais pour les études biologiques. La prise en charge chimiothérapique en urgence permet dans 90% de guérir les formes embryonnaires de diagnostic précoce. Les formes alvéolaires ou avec envahissement paraméningé ont un pronostic plus réservé [14].

Une lésion bilatérale s'accompagnant d'ecchymoses périorbitaire orientera plutôt vers un neuroblastome métastatique.

Chez l'adulte les tumeurs malignes les plus fréquentes sont les tumeurs de la glande lacrymale et les lymphomes. Des métastases peuvent également se développer dans l'orbite.

### **5 Spécificités des tumeurs ophtalmiques: le retentissement psychologique**

Les tumeurs intraoculaires peuvent entraîner une perte de la vision mais aussi dans bon nombre de cas conduire à la nécessité de faire l'ablation de l'œil. Même si les prothèses ophtalmiques permettent un résultat esthétique satisfaisant, la modification du regard avec une moins bonne mobilité du côté de la prothèse reste difficile à accepter. Le regard est le reflet de l'âme et perdre un œil est une mutilation. C'est encore plus vrai lorsqu'une exentération orbitaire (ablation de tout le contenu de l'orbite) s'avère nécessaire. La réparation par prothèse aimantée a fait beaucoup de progrès mais il faut du temps au patient et à son entourage pour l'accepter. Un soutien psychologique est souvent utile [15].

### **6 Le traitement des tumeurs de l'œil**

Le traitement des tumeurs de l'œil repose sur des équipes multidisciplinaires. La prise en charge des tumeurs rares doit se concentrer dans des centres experts afin que chacun de ces centres puissent traiter suffisamment de patients pour acquérir l'expertise nécessaire

L'Institut national du cancer (INCA) a lancé quatre appels à projets entre 2009 et 2012 afin de structurer l'offre de soins pour les patients adultes atteints de cancers rares. L'offre de soins s'organise ainsi sur l'ensemble du territoire autour de ces centres experts. Cette organisation vise à garantir aux malades une prise en charge optimale, associant centres experts nationaux et régionaux, équipes de

cancérologie intervenant dans les établissements autorisés et associations de patients. Ainsi, tout patient atteint d'un cancer rare pourra être pris en charge dans sa région mais sera assuré d'un avis d'expert tant pour le diagnostic que pour le traitement et le suivi.

Le réseau MELACHONAT qui organise la prise en charge du mélanome uvéal a vu le jour en 2012 et sa labellisation est prévue pour 2018. L'Institut Curie (Paris) a développé depuis les années 1980 une expertise dans le traitement du mélanome uvéal et coordonne ce réseau. Les autres centres qui participent à ce réseau sont Nice, Bordeaux, Clermont Ferrand, Lyon, Strasbourg Lille et Rennes. Les médecins qui participent à ce réseau sont essentiellement des ophtalmologistes, des radiothérapeutes et des oncologues médicaux. Le réseau dispose de référentiels de traitement régulièrement mis à jour, de réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) locales et d'une RCP nationale hebdomadaire par visioconférence dans laquelle sont discutés les cas les plus difficiles ou hors référentiel. Un site internet a été créé à la fois pour les patients et pour les professionnels qui peuvent y récupérer les compte rendus de la web conférence nationale. Le réseau a aussi pour but d'organiser les études génétiques de la tumeur si nécessaire, de proposer des protocoles de recherche communs, de gérer la base de données commune hébergée par l'Institut Curie depuis 2008 et de travailler avec les patients. Une association de patients l'ANPACO a récemment été créée.

Des réunions sont organisées une à deux fois par an entre les médecins du réseau.

Pour le rétinoblastome, l'Institut Curie est le centre de référence national. Nous recevons en moyenne 60 nouveaux cas par an. La centralisation de ces cas permet de développer des traitements conservateurs innovants comme la chimiothérapie intraartérielle réalisée à la fondation ophtalmologique Rotshild. Cela permet aussi de pouvoir inclure les patients dans des protocoles de recherche clinique pour faire progresser les traitements mais également qu'à chaque étape de la prise en charge (ophtalmologique, oncologique, anesthésique mais aussi anatomopathologiste et psychologique) la prise en charge soit optimale, assurée par des experts de la maladie.

**Remerciements:** à toute l'équipe d'oncologie oculaire de l'Institut Curie: Pr Nathalie Cassoux, Pr Alexandre Matet, Dr Christine Levy, Dr Livia Lumbroso Le Rouic, Dr Denis Malaise.

**Conflit d'intérêts:** Pas de financement et aucun conflit d'intérêts.

## Références

1. Houdayer, C., Gauthier-Villars, M., Lauge, A., Pages-Berhouet, S., Dehainault, C. et al. (2004). Comprehensive screening for constitutional RB1 mutations by DHPLC and QMPSF. *Human Mutation*, 23(2), 193–202.
2. Brisse, H. J., Guesmi, M., Aerts, I., Sastre-Garau, X., Savignoni, A. et al. (2007). Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: A retrospective study of 150 patients with histological comparison. *Pediatric Radiology*, 37(7), 649–656.
3. Lumbroso-Le Rouic, L., Savignoni, A., Levy-Gabriel, C., Aerts, I., Cassoux, N. et al. (2015). Treatment of retinoblastoma: The Institut Curie experience on a series of 730 patients (1995 to 2009). *Journal Français d'Ophtalmologie*, 38(6), 535–541.
4. Cassoux, N., Lumbroso, L., Levy-Gabriel, C., Aerts, I., Doz, F. et al. (2017). Retinoblastoma: Update on Current Management. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.)*, 6(3), 290–295.
5. Desjardins, L. (2010). [Choroidal nevi]. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 33(2), 136–141.
6. The American Brachytherapy Society—Ophthalmic Oncology Task Force (2013). The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*, 13(1), 1–14.
7. Desjardins, L., Lumbroso-Le Rouic, L., Levy-Gabriel, C., Cassoux, N., Dendale, R. et al. (2012). Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Developments in Ophthalmology*, 49, 41–57.

8. Cassoux, N., Rodrigues, M. J., Plancher, C., Asselain, B., Levy-Gabriel, C. et al. (2016). Genome-wide profiling is a clinically relevant and affordable prognostic test in posterior uveal melanoma. *British Journal of Ophthalmology*, 98(6), 769–774.
9. Staby, K. M, Gravdal, K, Mork, S. J, Heegaard, S., Vintermyr, O. K. et al. (2017). Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmologica*, 96(1), 31–38.
10. Meziani, L., Cassoux, N., Le Rouic, L. L., Gabriel, C. L., Dendale, R. et al. (2011). Uveal metastasis revealing lung cancer. *Journal Francais d'Ophthalmologie*, 35(6), 420–425.
11. Shields, C. L., Alset, A. E., Boal, N. S., Casey, M. G., Knapp, A. N. et al. (2017). Conjunctival tumors in 5002 cases. Comparative analysis of benign versus malignant counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. *American Journal of Ophthalmology*, 173, 106–133.
12. Brouwer, N. J, Marinkovic, M, van Duinen, S. G, Bleeker, J. C, Jager M. J. et al. (2017). Treatment of conjunctival melanoma in a Dutch referral centre. *British Journal of Ophthalmology*, 102(9).
13. Larsen, A. C., Dahmcke, C. M., Dahl, C, Siersma, V. D., Toft, P. B. et al. (2017). A retrospective review of conjunctival melanoma presentation, treatment, and outcome and an investigation of features associated with BRAF mutations. *JAMA Ophthalmology*, 133(11), 1295–1303.
14. Boutroux, H., Cellier, C, Mosseri, V, Helfre, S, Levy, C. et al. (2014). Orbital rhabdomyosarcoma in children: A favorable primary suitable for a less-invasive treatment strategy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 36(8), 605–612.
15. Desjardins, L., Delage, M., Lumbroso, L., Levy, C., Doz, F. (2001). [Cured after an intraocular tumor]. *Bulletin du Cancer*, 88(11), 1069–1074.