SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

Absence d'augmentation de risque de dissémination métastatique en cas d'administration de chimiothérapie intra-artérielle pour traiter un rétinoblastome
– **POUR :** D'après Jasmine FRANCIS
– **CONTRE :** D'après Matthew WILSON

PRAME est un test pronostique important pour mon patient atteint de mélanome choroïdien
– **POUR :** D'après Zelia CORREA
– **CONTRE :** D'après Carol SHIELDS

La présence d'une mélanose primitive acquise avec ou sans atypies reste la meilleure classification histologique en cas de mélanose primitive acquise conjonctivale
– **POUR :** D'après Heather POTTER
– **CONTRE :** D'après George HAROCOPOS

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY
AAO 2020 VIRTUAL
Virtual Meeting

SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

Absence d'augmentation de risque de dissémination métastatique en cas d'administration de chimiothérapie intra-artérielle pour traiter un rétinoblastome - POUR

There is no increased risk of systemic metastasis associated with the use of intra-arteria chemotherapy for retinoblastoma - PRO

D'après Jasmine FRANCIS

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

Contexte

Depuis quelques années, les chimiothérapies systémiques ne sont plus uniquement administrées par voie intra-veineuse, mais également par voie intra-artérielle (traitement délivré directement dans l'ostium de l'artère ophtalmique).

Cette technique efficace permet à certaines équipes d'envisager un traitement conservateur même pour des cas avancés (ceux à risque métastatique).

Il existe actuellement un débat sur le risque pris en terme de risque métastatique lors d'un traitement conservateur par chimiothérapie intra-artérielle de ces cas avancés.

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

Absence d'augmentation du risque métastatique après chimiothérapie intra-artérielle pour le rétinoblastome - POUR

Comparaison du pourcentage de métastase après traitement

D'après Jasmine Francis

Chimiothérapie intra-artérielle (IA) *versus* énucléation

% de métastases après énucléation : 3,9% (1)

% de décès liés à l'apparition de métastase après énucléation : 1,7% (1)

% de décès liés à l'apparition de métastase après IA : 0,26% (2), 0,16% (3)

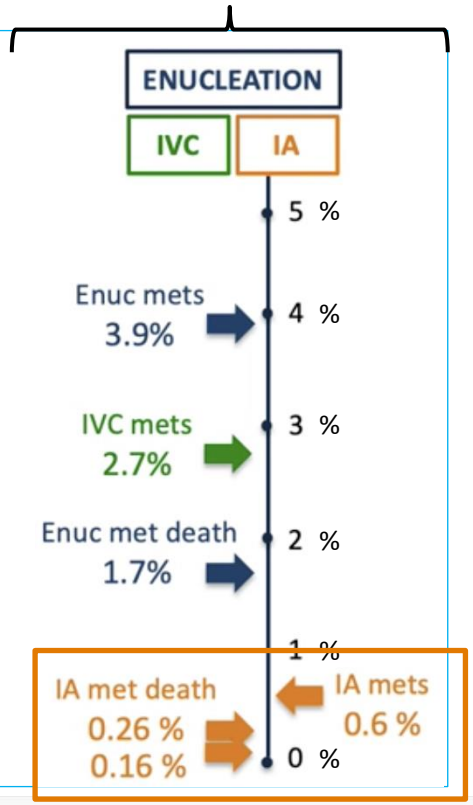
Chimiothérapie intra-artérielle (IA) *versus* chimiothérapie intra-veineuse (IVC)

% de métastases après IVC : 2,7% (4)

% de métastases après IA : 0,6% (4)

Explications possibles : + forte concentration de chimiothérapie délivrée au pourtour de l'œil en IA qu'en IVC, surtout dans les structures à risque (choroïde, nerf optique).

Conclusion : pas d'augmentation du risque de métastase et de décès après traitement par chimiothérapie intra-artérielle



(1) Lu et al., *Br J Ophthalmol.*, 2019 (2) Abramson et al., *Int J Retina Vitreous*, 2017
(3) Abramson et al., *Jama Ophthalmology*, 2015 (4) Chen et al., *BMC Cancer*, 2018

AAO 2020 Virtual
D'après Jasmine Francis

Absence d'augmentation du risque métastatique après chimiothérapie intra-artérielle pour le rétinoblastome - POUR

Comparaison du pourcentage de métastase après traitement

D'après Jasmine Francis

Chimiothérapie intra-artérielle (IA) *versus* énucléation

% de métastases après énucléation : 3,9% (1)

Note : forte sur-représentation de groupe E, le groupe le plus grave et le plus à risque de métastases

% de décès liés à l'apparition de métastase après énucléation : 1,7% (1)

% de décès liés à l'apparition de métastase après IA : 0,26% (2), 0,16% (3)

Chimiothérapie intra-artérielle (IA) *versus* chimiothérapie intra-veineuse (IVC)

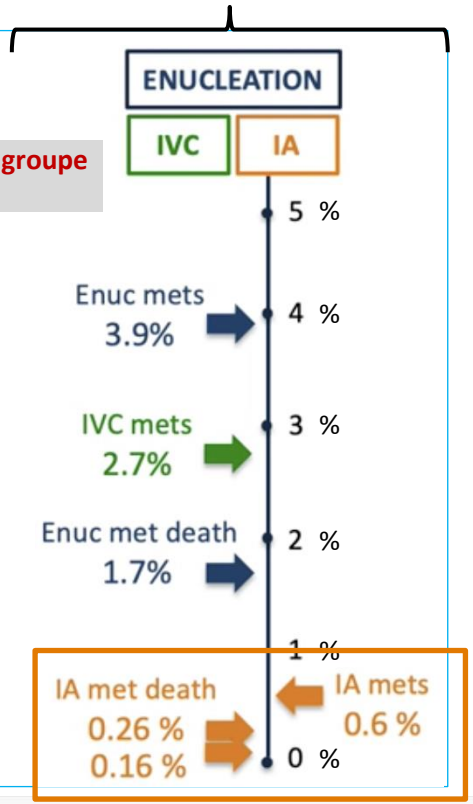
% de métastases après IVC : 2,7% (4)

% de métastases après IA : 0,6% (4)

Note : Pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes

Explications possibles : + forte concentration de chimiothérapie délivrée au pourtour de l'œil en IA qu'en IVC, surtout dans les structures à risque (choroïde, nerf optique).

Conclusion : pas d'augmentation du risque de métastase et de décès après traitement par chimiothérapie intra-artérielle



(1) Lu et al., *Br J Ophthalmol.*, 2019 (2) Abramson et al., *Int J Retina Vitreous*, 2017
(3) Abramson et al., *Jama Ophthalmology*, 2015 (4) Chen et al., *BMC Cancer*, 2018

AAO 2020 Virtual
D'après Jasmine Francis

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY
AAO 2020 VIRTUAL
Virtual Meeting

SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

Absence d'augmentation de risque de dissémination métastatique en cas d'administration de chimiothérapie intra-artérielle pour traiter un rétinoblastome - CONTRE

There is no increased risk of systemic metastasis associated with the use of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma - CON

D'après Matthew WILSON

St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

Absence d'augmentation du risque métastatique après chimiothérapie intra-artérielle pour le rétinoblastome - CONTRE

Chimiothérapie intra-artérielle : limites

- Rétinoblastome : maladie curable ; rétinoblastome métastatique : maladie globalement non curable

  → sauver un œil **et** une vie
- Attention au traitement prolongé par chimiothérapie intra-artérielle :
  - en cas d'énucléation secondaire pour non-contrôle tumoral, risque accru de présence de facteurs de risque histologique à risque de dissémination métastatique (en comparaison à une énucléation réalisée plus précocement)
- Littérature actuelle sur le risque métastatique après chimiothérapie intra-artérielle: Méta-analyse : Ravindran et al., *NeuroIntervent Surg*, 2019
  - Faible nombre d'articles à haut-niveau d'évidence avec un suivi post-traitement suffisamment long
  - Analyse du taux de métastase après chimiothérapie intra-artérielle, mais pas d'analyse précise du taux de métastase après énucléation comme traitement de rattrapage en cas d'échec de chimiothérapie intra-artérielle
- Expérience au St-Jude: sur les 3 dernières années, 4 contacts par mail d'autres hôpitaux américains pour demande de prise en charge et inclusion dans des protocoles de recherche clinique d'enfants avec atteinte métastatique cérébrale après traitement par chimiothérapie intra-artérielle (*réponse négative en l'absence de protocole efficace*) !

Conclusion : attention au traitement prolongé par chimiothérapie intra-artérielle et les cas les plus avancés restent encore redevables d'une énucléation

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY
AAO 2020 VIRTUAL
Virtual Meeting

SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

PRAME est un test pronostique important pour mon patient atteint de mélanome choroïdien - POUR

PRAME is a valuable prognostic test worth obtaining on my patient with choroidal melanoma - PRO

D'après Zelia CORREA

Bascom Palmer Eye Institute, Miami, FL, USA

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

Contexte

La dissémination métastatique chez un patient atteint de mélanome uvéal reste d'un pronostic sombre.
Il existe de plus en plus de biomarqueurs évaluant le pronostic d'apparition de métastase chez le patient.
Un des biomarqueurs récemment décrit dans la littérature est « *PRAME* ». Qu'en penser?

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

PRAME est un test pronostique important pour mon patient atteint de mélanome choroïdien - POUR

PRAME : un nouvel outil pour améliorer l'évaluation du pronostic métastatique

D'après Zelia Correa

Le pronostic métastatique d'un mélanome uvéal (MU) est corrélé à la présence de certaines mutations génétiques. Des centres US répartissent les mélanomes uvéaux en :

Classe 1 : risque métastatique à 5 ans = 15-20%

Classe 2 : risque métastatique à 5 ans = 71%

! <u>hétérogénéité parmi les MU de classe 1 (« bon pronostic »)</u> : certains ne développent pas de métastases, d'autres en développent plus tardivement (« pas si bon pronostic ») → outils plus précis!

PRAME (*PReferentially expressed Antigen in MElanoma*)

Antigène initialement mis en évidence dans le mélanome cutané métastatique

Expression aberrante dans de nombreux cancers de mauvais pronostic

Probable promoteur de la progression tumorale

→ utile pour améliorer la <u>précision du pronostic métastatique</u> via la répartition Classe 1 /2

Classe 1 : 15-20% → Classe 1 / PRAME - : **0-5%** de métastase à 5 ans

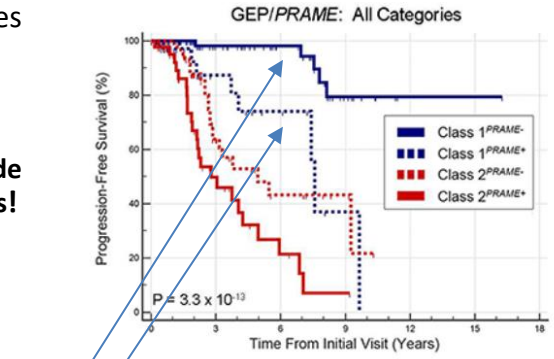
Classe 1 / PRAME + : ± 35%

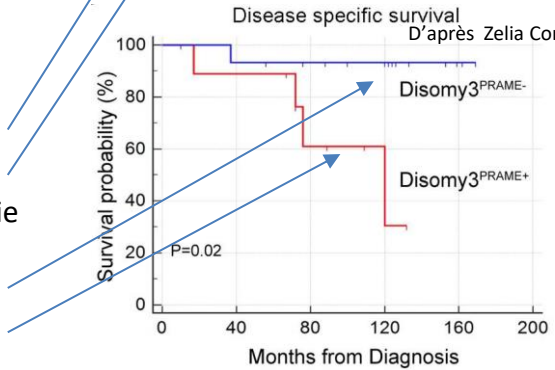
→ utile pour améliorer la <u>précision du pronostic vital</u> via analyses chromosomiques : disomie du chromosome 3 = considéré comme bon pronostic, mais

D3 / PRAME - : **± 5%** de décès à 10 ans

D3 / PRAME + : ± 40%

Future cible pour **immunothérapie** chez les patients PRAME +?





D'après Zelia Correa

Field et al., *Clin Cancer Res*, 2016; Cai et al., *Am J Ophthalmol*, 2018

AAO 2020 Virtual
D'après Zelia Correa

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY
AAO 2020 VIRTUAL
Virtual Meeting

SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

PRAME est un test pronostique important pour mon patient atteint de mélanome choroïdien - CONTRE

PRAME is a valuable prognostic test worth obtaining on my patient with choroidal melanoma - CON

D'après Carol SHIELDS
Wills Eye Institute, Philadelphia, PA, USA

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

PRAME est un test pronostique important pour mon patient atteint de mélanome choroïdien - CONTRE

PRAME : « *encore un* » nouvel outil pour améliorer l'évaluation du pronostic métastatique!

1. Biomarqueurs pour le mélanome uvéal :

   Marqueur <u>prédictif</u> *de la réponse du cancer métastatique à un traitement* : aucun!

   La survie après métastase est très faible. Le développement d'un marqueur prédictif serait très précieux!

   Marqueur <u>pronostique</u> *du risque métastatique d'un mélanome uvéal* : beaucoup!

   Histologique, Ki-67, chromosome/ADN, ARN (*gene expression profile*), ADN tumoral circulant (en cours)

   + **PRAME**, qui s'ajoute à cette liste de marqueurs pronostiques

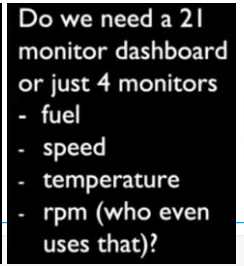
2. PRAME : + précis afin d'obtenir un pronostic « personnalisé »?

   PRAME : biomarqueur corrélé à des variations du nombre de copies des chromosomes 1, 6 et 8. Field et al., *Clin Cancer Res*, 2016

   Mais ces chromosomes sont déjà évalués en pratique courante depuis plus de 10 ans!

   En analysant l'ADN des chromosomes 3, 6 et 8, l'équipe de C. Shields observe qu'on peut déjà déterminer jusqu'à 52 profils métastatiques différents… Shields et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017

3. PRAME : un luxe vraiment utile?



D'après Carol Shields

AAO 2020 Virtual
D'après Carol Shields

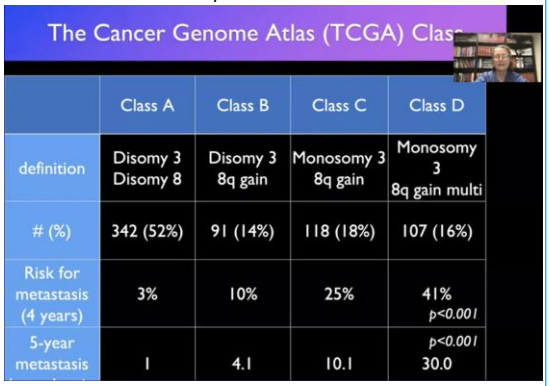
PRAME est un test pronostique important pour mon patient atteint de mélanome choroïdien - CONTRE

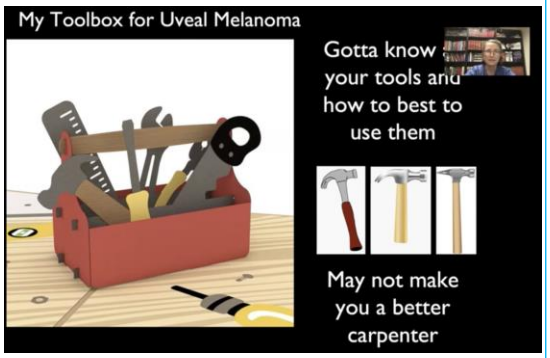
PRAME : « *encore un* » nouvel outil pour améliorer l'évaluation du pronostic métastatique!

D'après Carol Shields

4. Les outils pronostiques actuels sont simples et très fiables

   = TCGA (The Cancer Genome Atlas)





Conclusions

PRAME est un outil précieux mais déjà évalué par l'analyse « simple » des chromosomes 1, 6 et 8.

Carol Shields : « 3 marteaux très similaires dans une même boite à outils ne feront pas de vous un meilleur charpentier »

Ce qui serait très utile : le développement d'un marqueur <u>prédictif</u> de la réponse au traitement d'un mélanome uvéal métastatique

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY
AAO 2020 VIRTUAL
Virtual Meeting

SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

La présence d'une mélanose primitive acquise avec ou sans atypies reste la meilleure classification histologique en cas de mélanose primitive acquise conjonctivale - POUR

PAM with and without atypia remains the preferred histologic grading for acquired conjunctival melanosis - PRO

D'après Heather POTTER

University of Wisconsin, Madison, WI, USA

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

Contexte

Plusieurs termes différents sont utilisés pour classer d'un point de vue histologique des lésions conjonctivales de mélanose primitive acquise (MPA).

La superposition de plusieurs termes crée une certaine confusion autour de cette pathologie.

Faut-il conserver les anciennes classifications "PAM avec ou sans atypies", améliorer la classification actuelle ou utiliser une classification plus récente?

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

Mélanose primitive acquise conjonctivale avec ou sans atypies : le meilleure critère histologique - POUR

MPA avec ou sans atypies : un ancien terme, mais compris de tous

- Nomenclature utilisée dans la littérature depuis les années 60
  - Modifier ce terme rendra la comparaison avec cette précieuse littérature difficile.
- La MPA est une pathologie dont l'aspect clinique évolue tout au long de la vie du patient
  - Donner un nom différent à chaque phase de la pathologie est fastidieux et provoquera une inévitable confusion.
- L'aspect clinique et son évolution (qui peut être documentée par photographie) est l'élément le plus important
- Les patients ont de plus en plus accès aux compte-rendu de consultation.
  - L'utilisation globale du terme « néoplasie » dès les stades précoces pour une pathologie évolutive au long cours sera très anxiogène pour de nombreux patients.
- La MPA est une pathologie au long cours qui implique également l'ophtalmologiste référent pour la surveillance du patient.
  - Le terme de MPA est clair, simple et bien compris.
  - L'utilisation de nouveaux termes histologiques parfois peu explicites réduira la compréhension du suivi du patient par les ophtalmologistes référents.
  - « *Less is more* »

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY
AAO 2020 VIRTUAL
Virtual Meeting

SESSION D'ONCOLOGIE – DEBATS POUR vs CONTRE

La présence d'une mélanose primitive acquise avec ou sans atypies reste la meilleure classification histologique en cas de mélanose primitive acquise conjonctivale - CONTRE

PAM with and without atypia remains the preferred histologic grading for acquired conjunctival melanosis - CON

D'après George HAROCOPOS

Washington University, St. Louis, MO, USA

Compte-rendu du Dr Denis MALAISE (Paris)

Mélanose primitive acquise conjonctivale avec ou sans atypies : le meilleure critère histologique - CONTRE

Le terme MPA avec ou sans atypies n'est ni précis ni assez détaillé

- Le terme MPA avec atypies peut être utilisé pour désigner :
  - Des lésions avec des atypies cellulaires
  - Des lésions avec une hyperplasie mélanocytaire s'étendant au-delà de la membrane basale (même en l'absence d'atypie)

→ le terme « avec atypies » ne devrait être utilisé que pour désigner des caractéristiques de morphologie cellulaire !

→ Le terme « avec dysplasie » serait précis mais souvent réservé aux lésions épidermoïdes

→ Proposition d'utiliser le terme « C-MIN » (*Conjunctival Melanocytic Intraepithelial Neoplasia*)

- Décrit par B Damato et S Coupland en 2008
- Plus précis (échelle à 10 points)
- Utilisé par le *WHO Classification of Tumors* (2018)
- Objectif et définit un nombre suffisant de catégories utiles en recherche

(Please encircle one number in each box for each specimen and add encircled numbers for total score)

Feature	Description	Specimen							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Melanocytic pattern	No melanocytic neoplasia (+/- hypermelanosis)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Basal/lentiginous (BL) proliferation or...	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pagetoid spread (+/-BL) or ...	2	2	2	2	2	2	2	2
	Nonconfluent nests (+/- BL +/- pagetoid) or...	3	3	3	3	3	3	3	3
	Confluent nests (+/- BL +/- pagetoid)	4	4	4	4	4	4	4	4
Vertical spread of melanocytes with atypia	Basal layer of epithelium	0	0	0	0	0	0	0	0
	<50% epithelial thickness	1	1	1	1	1	1	1	1
	50-90% epithelial thickness	2	2	2	2	2	2	2	2
	Total replacement of epithelium	3	3	3	3	3	3	3	3
Cellular Atypia	Nuclei <basal squamous cells	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nuclei >=basal squamous cells	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cytoplasm <basal squamous cells	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cytoplasm >= basal squamous cells	1	1	1	1	1	1	1	1
	Nucleolus and mitoses absent	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nucleolus and/ or mitoses present	1	1	1	1	1	1	1	1
Total	(Total should not exceed 10)								
	Length of specimen inv. by most severe disease (%)								
	Changes extend to or near lateral resection edge(s)	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N
	Invasive melanoma (If yes, report elsewhere)	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N	Y/N

Damato and Coupland, *Clin & Exp Ophthalmol*, 2008

AAO 2020 Virtual
D'après George Harocopos

Mélanose primitive acquise conjonctivale avec ou sans atypies : le meilleure critère histologique - CONTRE

Le terme MPA avec ou sans atypies n'est ni précis ni assez détaillé

- Le terme MPA avec ou sans atypies ne définit que deux catégories :
  - Ne correspond pas au large spectre de la clinique ophtalmologique
  - La prise en charge thérapeutique et le pronostic (rechutes) varie tout au long de ce spectre
- Il est largement conseillé d'utiliser :
  - *La 7^{e} classification AJCC*
    - MPA sans atypie
    - MPA avec atypies légères, modérées ou sévères (à spécifier par l'anatomopathologiste)
    - Mélanome in situ (>75% de l'épaisseur de l'épithélium est envahi)
  - *La classification C-MIN (score de 0 à 10)*
    - 0 = pas d'hyperplasie mélanocytaire
    - 1 = MPA sans atypie
    - 2 à 10 = MPA avec un nombre croissant d'atypies