

Prise en charge des mélanomes de la conjonctive

Rédigé à l'aide de Nathalie CASSOUX, Institut Curie, Université Paris V Descartes, Christine LEVY-GABRIEL, Institut Curie et Dr Jean-Pierre CAUJOLLE, CHU de Nice.

Introduction sur les recommandations :

Il n'existe actuellement aucune recommandation sur la prise en charge du mélanome de la conjonctive probablement du fait de la rareté de cette affection. On peut néanmoins se baser sur les recommandations faites par le plan cancer II et III, l'HAS (Haute Autorité de Santé) et la DGOS (Direction Générale de l'Offre de Soins) pour la prise en charge des cancers rares et du mélanome cutané.

Le mélanome conjonctival est en effet une tumeur maligne plus proche du mélanome cutané que ne l'est le mélanome de l'uvée.

Introduction sur le mélanome de la conjonctive :

Le mélanome de la conjonctive est une tumeur maligne de la surface oculaire qui représente environ 2% de toutes les tumeurs malignes de l'œil. L'incidence dans la population caucasienne est estimée de 0,2 à 0,8 par millions d'individus par an. Le mélanome est extrêmement rare dans la population non caucasienne. L'âge moyen de survenue est de 60 ans, la tumeur survenant dans plus de 55 à 60 % des cas sur une mélanose pré-cancéreuse avec atypies (PAM avec atypies cytonucléaires), dans 20 % des cas sur un naevus conjonctival préexistant et dans environ 20 à 25 % *de novo*. La tumeur peut se développer à n'importe quel endroit de la conjonctive bulbaire ou tarsale. La localisation initiale a un caractère pronostique (les localisations au niveau de la conjonctive bulbaire ayant un meilleur pronostic que celles développées au niveau de la conjonctive des culs de sacs, de la caroncule ou de la conjonctive du tarse). Le mélanome conjonctival est généralement pigmenté, il existe cependant des formes achromes de diagnostic plus difficile pouvant être confondues avec les autres tumeurs achromes de la surface oculaire, carcinome épidermoïde conjonctival en particulier.

La prise en charge thérapeutique du mélanome conjonctival pose à la fois des problèmes de récurrence locale (en cas de résection incomplète ou de PAM associée), et de dissémination métastatique ganglionnaire locorégionale ou viscérale, sachant que plus un patient récidive localement, plus son risque métastatique augmente. Concernant les métastases viscérales, il n'existe aucun traitement efficace à ce jour.

La mélanose primitive acquise ou mélanose de Reese se présente sous la forme d'un saupoudrage de pigment plan plus ou moins dense, plus ou moins étendu au niveau de l'épithélium conjonctival et/ou cornéen. Cette pigmentation strictement unilatérale apparaît en général chez un sujet adulte caucasien de phototype clair. En histologie, la mélanose correspond à une prolifération mélanocytaire strictement intra-épithéliale et peut présenter des atypies cytonucléaires plus ou moins marquées. Cette affection est à surveiller très régulièrement par un examen ophtalmologique et des clichés photographiques, le rythme de la surveillance étant variable (de trimestriel à annuel) en fonction de l'étendue des lésions et/ou de l'importance des atypies cytonucléaires en anat-path, ces 2 facteurs conditionnant le risque d'apparition d'un mélanome invasif. Il faut différencier cette mélanose précancéreuse de la mélanose ethnique bénigne qui est bilatérale et présente dans la population caucasienne de phototype foncé ou la population non caucasienne. La mélanose ethnique est surtout présente au limbe, diminue à mesure que l'on s'éloigne du limbe et n'est pas présente sur la conjonctive du tarse.

La classification TNM (Tumor Node Metastasis) de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) qui est une classification pronostique tient compte de la localisation T1 conjonctive bulbaire, T2 conjonctive de la caroncule, des culs de sacs, des paupières, T3 lésion envahissant les structures adjacentes dont le globe, les paupières, l'orbite et T4 invasion intracrânienne. La classification prend en compte l'étendue des lésions, la présence d'adénopathies satellites (N) et de métastases à distances (M). cf. tableau

Recommandation de prise en charge (tirée de la HAS)

Consultation d'annonce :

Elle doit comporter une description précise de la lésion (localisation précise, taille, épaisseur, présence ou non d'une mélanose associée) avec réalisation d'un schéma et de clichés photographiques. Cette description doit pouvoir permettre de classer la lésion selon la classification TNM. La palpation des aires ganglionnaires régionales et de la parotide doit être systématique.

Le patient doit recevoir une information sur la nature maligne de la lésion et doit recevoir un **PPS** (Plan Personnalisé de Soins) qui fait partie des recommandations de l'HAS et qui doit être théoriquement remis lors de cette consultation d'annonce. En cas de doute, le PPS peut être remis à la suite d'une **RCP** (réunion de concertation multidisciplinaire) obligatoire puis d'une nouvelle consultation d'annonce. Les patients doivent être informés de toutes les options thérapeutiques disponibles dans leur situation, avec une information sur les bénéfices attendus et les effets indésirables potentiels, ainsi que de l'intérêt de participer à un essai clinique.

Prise en charge chirurgicale :

On ne peut pas en matière de mélanome de la conjonctive suivre complètement les recommandations de l'HAS sur le mélanome cutané en raison de l'anatomie de l'œil. Il n'est pas possible de réaliser une exérèse large. En effet pour un mélanome cutané de 4 mm d'épaisseur les marges d'exérèse doivent être de 3 cm en largeur et en profondeur ce qui ne peut être appliqué à la conjonctive. Du reste l'HAS autorise des marges plus faibles dans certaines localisations comme la face.

Néanmoins une exérèse complète de la lésion doit être réalisée et non une biopsie qui peut entraîner des erreurs diagnostiques anatomopathologiques.

Cette exérèse doit suivre des règles strictes :

- Photographie per opératoires si cela n'a pas été fait en consultation
- **Anesthésie générale** (l'anesthésie locale sous conjonctivale est contre indiquée pour éviter de propager des cellules tumorales loin de la lésion initiale ou dans l'orbite)
- Mesure du diamètre et de l'épaisseur de la lésion au compas
- Exérèse de la lésion en un seul bloc en technique « no touch » avec alcoolisation de la cornée en cas d'invasion cornéenne.
- Fixation du prélèvement dans le formol pour permettre une étude moléculaire (recherche de mutation BRAF, NRAS, KIT)
- La reconstruction doit se faire après **changement des instruments**, soit par sutures directes ce qui est préférable quand cela est possible, soit par greffe de membrane amniotique. Il ne faut pas prélever de greffon conjonctival ni sur l'œil opéré et encore moins sur l'œil sain controlatéral. La pose d'un anneau à symblépharon doit compléter les exérèses larges avec reconstruction.

Confirmation du diagnostic :

Il se fait par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire qui doit être disponible dans un délai de 15 jours à 3 semaines maximum.

Le compte rendu anatomopathologique doit comporter les éléments suivant :

- Diagnostic de mélanome malin avec ou sans mélanose primitive acquise.
- Taille et épaisseur macroscopique (indice de Breslow).
- Type histologique, index mitotique (nombre de mitose/champs), présence d'ulcération, de cellules épithélioïdes, d'invasion des lymphatiques.
- Présence ou non d'une mélanose primitive acquise.
- Invasion ou non du chorion (invasion=mélanome invasif), pas d'invasion= mélanose avec atypies sévères ou mélanome in situ. L'importance de l'invasion du chorion est à préciser.
- Etude soigneuse des berges latérales (qui doivent être *in sano*). Les berges profondes n'ont pas d'intérêt pour le mélanome conjonctival seul compte l'invasion ou non du chorion.

En cas de diagnostic ambigu ou imprécis, une seconde lecture doit être demandée auprès d'un pathologiste faisant parti d'un centre référent régional ou national.

Présentation du dossier en RCP

La présentation du dossier en RCP soit régionale soit nationale (RCP de recours) doit être faite par le chirurgien lui-même (HAS). Sera discuté le bilan d'extension (Breslow supérieur à 2 mm ou index mitotique élevé) qui comprendra alors un scanner des aires ganglionnaires régionales et un TEP-scanner. Le traitement complémentaire sera également discuté en cas de résection incomplète, de mélanome invasif, et/ou de mélanome sur mélanose primitive acquise.

Ces traitements complémentaires qui sont discutées en RCP et qui concernent les mélanomes invasifs associés ou non à une mélanose primitive acquise comprennent :

- Irradiation focale du lit d'exérèse (par curiethérapie ou faisceau de proton ou autre technique discutée en RCP avec le radiothérapeute).
- Cryoapplication (moins utilisé en France).
- Irradiation prophylactique des aires ganglionnaires.
- curage ganglionnaire en cas d'adénopathie métastatique.
- Collyre à la mitomycine (uniquement pour traiter une mélanose primitive acquise avec atypies associée, la mitomycine en collyre n'ayant aucune efficacité sur un mélanome invasif).

Important : La RCP doit se tenir au maximum 4 semaines après l'acte chirurgical car le traitement complémentaire doit intervenir avant toute récurrence locale. Ne peuvent être discutés en RCP les dossiers incomplets (données cliniques parcellaires, absence d'iconographie préopératoire ou de schéma précis, anatomopathologie imprécise etc.)

Annexe

Classification TNM (7 ème)

Tumeur primitive

Tx tumeur primitive ne pouvant être classée

T0 pas de tumeur

T(is) mélanome in situ

T1 mélanome invasif de la conjonctive bulbaire

T1a < 1 quadrant

T1b > 1 quadrant et < 2 quadrants

T1c > 2 et < 3 quadrants

T1d > 3 quadrants

T2 mélanome de la caroncule, cul de sac, conjonctive tarsale

T2a < 1 quadrant sans atteinte de la caroncule

T2b > 1 quadrant sans atteinte de la caroncule

T2c < 1 quadrant avec atteinte de la caroncule

T2d > 1 quadrant avec atteinte de la caroncule

T3 mélanome avec invasion des structures adjacentes

T3a invasion du globe

T3b invasion des paupières

T3c invasion de l'orbite

T3d invasion des sinus

T4 invasion intracrânienne

Atteinte des ganglions régionaux N

Nx ne peut être évalué

N0 pas d'atteinte ganglionnaire

N1 atteintes ganglionnaires

Métastases à distances M

Mx ne peut être évalué

M0 pas de métastase

M1 métastases à distance

Bibliographie :

1/ Yousef, Y.A. and P.T. Finger, *Predictive value of the seventh edition American Joint Committee on Cancer staging system for conjunctival melanoma*. Arch Ophthalmol, 1001. **130**(5): p. 599-606.

2/ Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, Schwartzstein H, George NS, Lally SE, Mashayekhi A, Shields JA: *Conjunctival melanoma: outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases*. Ophthalmology 2011, **118**(2):389-395 e381-382

3/ Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE: *Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia*. Eye 2013, **27**(2):142-152.

4/ Lim LA, Madigan MC, Conway RM, *Conjunctival melanoma : a review of conceptual and treatment advances*. Clin Ophthalmol 2013;6:521-31

5/ Maschi-Cayla C, Doyen J, Gastaud P, Caujolle JP: *Conjunctival melanomas and proton beam therapy*. Acta ophthalmologica 2013, **91**(8):e647.

6/ Karim R, Conwa RM, *Conservative resection and adjuvant plaque brachytherapy for early-stage conjunctival melanoma*. Clin Experiment Ophthalmol 2011, may-jun;39(4):293-8