

Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques de mélanomes choroïdiens

Place of surgery in the treatment of liver metastases of uveal melanoma

RJ Salmon, P Mariani, L Desjardins, S Piperno-Neuman, T Dorval.

Institut Curie, Paris.

Mots clés

- ◆ Mélanome choroïde
- ◆ métastases hépatiques
- ◆ chirurgie

Résumé

De janvier 1991 à décembre 2004, 4 127 patients ayant un mélanome de la choroïde ont été traités à Curie ; 819 ont développé des métastases hépatiques et 255 ont été opérés de leur foie. Une résection R0 n'a été possible que chez 76 d'entre eux et un cathéter intra-artériel a été inséré chez 135 patients. Lorsqu'une résection R0 était possible, elle permettait un doublement du temps de survie à 28 mois contre 16 et 10 mois pour les résections R1 et R2 respectivement. La survie était liée de façon significative au délai écoulé entre le traitement de la maladie primitive et la survenue des métastases. L'existence d'une « miliare » tumorale était présente dès qu'il existait plus de 4 métastases à l'imagerie pré-opératoire et rendait toute tentative de traitement R0 illusoire. Actuellement, il n'existe pas d'autre traitement efficace dans les métastases hépatiques du mélanome choroïdien que le traitement chirurgical. Les progrès de la génomique permettent de sélectionner au mieux les patients chez qui un suivi attentif permet un dépistage précoce de ces métastases.

Keywords

- ◆ Uveal melanoma
- ◆ liver metastases
- ◆ surgery

Abstract

Background: Uveal melanoma is characterized by a high prevalence of hepatic metastasis and poor prognosis. The aim of this study was a review of the evolving surgical management of this challenging condition at a single institution over 16 years. In addition, predictive indicators of survival were evaluated in order to determine the optimal candidates for surgical intervention.

Patients and methods: The median interval between ocular tumor diagnosis and liver surgery was 68 months. All patients treated for uveal melanoma at the Institut Curie underwent detailed, retrospective review of their clinical records and surgical intervention. The data was evaluated with both uni- and multivariate statistical analysis for prognostic indicators.

Results: Liver Surgery was either microscopically complete (R0) n=76, microscopically incomplete (R1) n=22 or macroscopically incomplete (R2) in the remaining 157 patients. The median post operative overall survival was 14 months, but increased to 27 months when R0 resection was possible. With multivariate analysis, four variables were found to independently correlate with prolonged survival: interval from primary to metastases > 24 months, type of resection R0, number of metastases resected (≤ 4) and absence of miliary disease.

Conclusions: Aggressive surgical resection, where possible, is able to almost double the survival. It appears at present the optimal way of improving the prognosis in metastatic uveal melanoma and further progress with medical treatments will be required to improve the survival.

Le mélanome choroïdien est la tumeur oculaire la plus fréquente dans la race caucasienne. Le foie est le site métastatique exclusif dans 70 % à 80 % des cas (1, 2). Une fois apparues, ces métastases entraînent une survie spontanée de 5 mois en moyenne (3). Aucun traitement médical n'a fait jusqu'à maintenant la preuve de son efficacité que ce soit de façon adjuvante au décours du traitement de la tumeur oculaire primitive, ou dans la survie après l'apparition de métas-

tases, même si des réponses au traitement ont pu être observées (4).

La meilleure survie est obtenue, chez les patientes métastatiques, par une exérèse chirurgicale, lorsqu'elle est techniquement possible (5, 6). Cependant l'existence ou la découverte au cours de l'opération d'une extension « miliare » est un facteur d'échec chirurgical et ne peut pas, dans la majorité des cas, être mis en évidence sur l'imagerie pré-opératoire.

Correspondance :

Email : remy.salmon@curie.net

Le but de ce travail était de revoir 14 ans d'expérience du traitement chirurgical de ces métastases hépatiques de mélanome choroïdien en termes de survie et d'essayer de mieux définir les bons candidats à la chirurgie.

Patients et méthodes

Du 1^{er} janvier 1991 à décembre 2004, 4 127 patients porteurs d'un mélanome choroïdien ont été traités à Curie ; 819 ont développé des métastases hépatiques et 255 (102 hommes, âge moyen 54 ans, extrêmes 19 à 78) ont été opérés du foie. Après le traitement de l'œil, tous les patients étaient suivis tous les 6 mois avec un examen ophtalmologique et une échographie hépatique. Lorsqu'une anomalie hépatique était suspecte, un scanner et/ou une IRM était réalisé. La recherche de métastases pulmonaires était faite sur le scanner et l'utilisation du PET est plus récente dans ce bilan.

Une biopsie hépatique était faite lorsqu'elle était techniquement possible, mais c'était la règle de considérer que « toute lésion hépatique apparaissant au décours du traitement de la tumeur oculaire était une métastase jusqu'à la preuve du contraire ».

La biologie hépatique était en général normale, sauf chez les patients non accessibles à un geste chirurgical. Tous les patients étaient vus par un staff multidisciplinaire pour discuter des possibilités d'exérèse chirurgicale et les modalités du traitement.

La présence d'une contre-indication chirurgicale, d'un état général incompatible avec un acte chirurgical hépatique ou des tests hépatiques perturbés conduisait à un traitement médical seul ou un traitement symptomatique.

Dans notre expérience initiale, tous les patients étaient opérés pour une exploration chirurgicale, une résection lorsqu'elle était possible et la mise en place d'un cathéter intra-artériel en vue d'une chimiothérapie post-opératoire. L'expérience aidant, l'intervention n'était réalisée que chez les candidats potentiels à une résection et à l'implantation d'un cathéter dans le cadre d'un essai thérapeutique comparant la chimiothérapie intra-artérielle versus la chimiothérapie intra-veineuse périphérique.

Les critères habituels de chirurgie hépatique en termes d'âge et de statut OMS étaient respectés ainsi que la possibilité de conserver au moins 30 % de foie normal après résection, que l'exérèse soit unique ou multiple.

L'intervention, plus récemment, débute par une exploration œlioscopique à la recherche d'une miliaire tumorale sous

forme de multiples dépôts noirâtres à la surface de la capsule de Glisson, contre-indiquant un geste de résection. En l'absence de miliaire, une échographie per-opératoire est systématique, associée à une éventuelle biopsie extemporanée si le diagnostic histologique n'a pas été obtenu en pré-opératoire.

Le type de résection était classé selon les critères habituels : R0, résection complète ; R1, résection microscopiquement incomplète ; R2, résection macroscopiquement incomplète.

Chez les patients R2 et en cas d'insertion d'un cathéter intra-artériel hépatique, celui-ci était placé dans l'artère gastroduodénale et une ligature de toutes les autres artères hépatiques, droite en provenance de la mésentérique et gauche en provenance de la coronaire stomacique étaient systématiques. Le site d'injection était placé sur le rebord costal gauche pour ne pas gêner l'imagerie ultérieure. La perfusion hépatique était contrôlée en per-opératoire par une injection de Fluorescéine et par une artériographie par le cathéter en post opératoire.

La chimiothérapie comportait des injections intra-artérielles de fotémustine (100 mg/m²) ou de DTIC (800 mg/m²) et de Cisplatine (200 mg/m²). Les perfusions commençaient dans le mois qui suivait l'intervention. En cas d'obstruction du cathéter, le traitement était fait en intra-veineux périphérique.

Les patients étaient revus tous les 3 mois avec les tests de laboratoire habituels et une imagerie hépatique.

Les facteurs jouant un rôle dans la survie après découverte des métastases étaient recueillis à partir du dossier : sexe, âge au diagnostic de métastases, localisation du mélanome primitif, épaisseurs, plus grand diamètre, type de traitement de la tumeur primitive, délai entre le traitement du cancer primitif et la métastase, traitement des métastases, nombre de métastases, morbidité et mortalité en rapport avec le traitement et survie après traitement des métastases.

La survie des patients était calculée de la date de la chirurgie à la date du décès. La survie et la survie sans métastase, avec l'erreur standard était calculée par la méthode de Kaplan Meir et comparée avec un test du log rank.

Les tests statistiques avec un p < 5 % étaient considérés comme significatifs.

Résultats

Deux cent cinquante-cinq patients ont été opérés pendant cette période. Le suivi médian entre la tumeur primitive et la survenue des métastases hépatiques était de 58 mois.

Figure 1. Survie globale et type de résection.

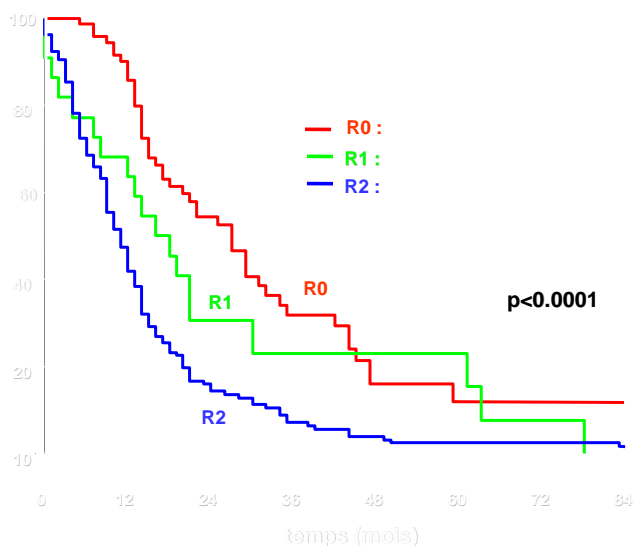
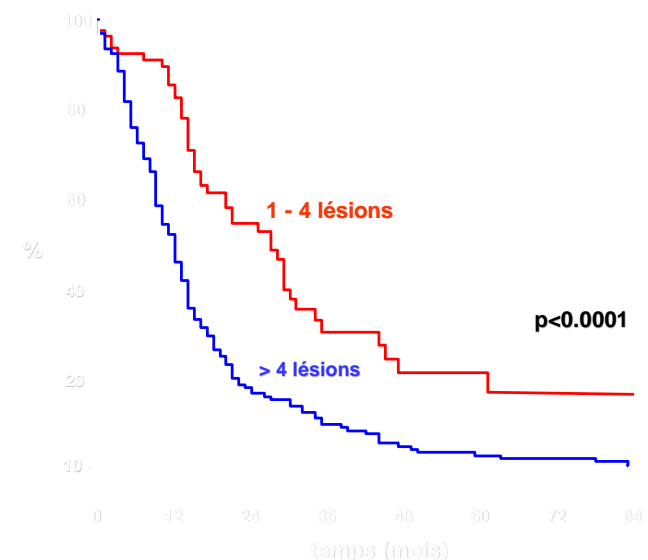


Figure 2. Survie et nombre de métastases.



Caractéristiques de la tumeur oculaire

L'épaisseur moyenne du mélanome de l'uvée était de 7,5 mm (range 2, 1-17). La moyenne du diamètre tumoral était de 15,7 mm (8 à 35 mm). Le traitement de la tumeur primitive consistait en une énucléation (n = 58, 23 %) et un traitement conservateur (n = 197, 76 %) dont 53,7 % par protons.

Métastases hépatiques

Le nombre de métastases sur le foie opéré était de une (n = 22), de 1 à 4 (n = 41) et plus de 4 (n = 192). Une miliaire tumorale était signalée comme présente de façon diffuse chez 49 patients. Elle était le plus souvent associée à des métastases hépatiques macroscopiques et alors le plus souvent en nombre supérieur à 4.

Chirurgie hépatique

Un patient est décédé dans les suites opératoires.

La morbidité était de 8,4 % (n = 21) comportant une hémorragie nécessitant une reprise chirurgicale (n = 10) ; un syndrome infectieux (n = 8) ; une complication thrombo-embolique (n = 3).

Le type de chirurgie hépatique était : hépatectomie (n = 77) ; segmentectomie ou métastasectomie (n = 135) ; biopsie (n = 43) ; R0 (n = 76) ; R1 (n = 22) ; R2 (n = 157). Un cathéter intra-artériel a été placé chez 135 patients.

Survie après traitement des métastases hépatiques

La survie moyenne après chirurgie hépatique était de 13 mois (fig. 1) avec une survie de 51,7 % à 1 an, 21,3 % à 2 ans, 12,6 % à 3 ans et de 4,6 % à 5 ans. La survie moyenne était de 28 mois chez les 76 patients qui avaient une résection R0, 16 mois chez les 22 patients R1 et 10 mois chez les 157 patients R2 (fig. 2). Quatre patients porteurs d'une maladie lentement progressive et un petit nombre de métastases ont eu une deuxième résection et deux une troisième résection.

Facteurs prédictifs de survie en analyse univariée

Le sexe et l'âge des patients, l'épaisseur et le diamètre principal de la tumeur primitive, le siège dans l'œil et le traitement de la tumeur initiale n'avaient pas de valeur prédictive sur la survie. L'intervalle libre entre la tumeur primitive et la survenue des métastases de plus de 24 mois avait une valeur

pronostique à deux ans ($p < 0,0001$). La survie des malades était aussi liée au caractère complet ou non de l'exérèse avec une survie à deux ans de 50,8 % en cas de résection R0, 22,2 % en cas de R1 et 10,9 % chez les R2 ($p < 0,001$).

Le nombre de métastases (≤ 4), comme l'absence de miliaire avaient un impact significatif sur la survie ($p < 0,0001$) [fig. 3]. La présence de 4 ou plus lésions macroscopiques au scanner pré-opératoire était un facteur prédictif très fort de la présence d'une miliaire tumorale ($p < 0,001$). Au cours des années et malgré les progrès de l'imagerie, notre capacité à détecter en pré-opératoire la présence d'une miliaire ne s'est pas améliorée, cela reste une difficulté pour la sélection des patients candidats au geste chirurgical.

Discussion

Cette étude confirme le mauvais pronostic des métastases hépatiques du mélanome de la choroïde. En l'absence de tout traitement, la survie moyenne des patients est de 4 mois, et en cas de chimiothérapie, sans résection chirurgicale, cette survie est de 10 mois.

Nous avons mis au point une attitude chirurgicale agressive à l'égard de ces métastases ou, dans une première période, tous les patients étaient opérés et, en l'absence de chirurgie cœlioscopique à cette époque, la dissémination tumorale qui ne permettait qu'une exploration avec mise en place d'un cathéter intra-artériel s'accompagnait d'une survie décevante. L'expérience aidant et les techniques d'imagerie s'améliorant, la sélection des patients, meilleurs candidats pour un geste de résection chirurgicale s'est améliorée.

Le caractère quasi-exclusif de l'extension métastatique des mélanomes de la choroïde vers le foie nous a conduit à employer très tôt les perfusions hépatiques à l'aide d'un cathéter intra-artériel, permettant une forte concentration hépatique des drogues en limitant leurs effets secondaires. Principalement centré sur le DTIC associé à du Platine, les traitements se sont orientés ensuite vers la fotémustine et maintenant le Temodal, en attendant les anti-angiogéniques. Un essai prospectif randomisé, réalisé sous le contrôle de l'EORTC, est actuellement en cours comparant la fotémustine intra-artérielle *versus* intra-veineuse périphérique. Une étude de vaccinothérapie chez les patients non opérables et porteurs du groupe HLA A2, c'est-à-dire environ 30 % de la population des patients porteurs d'un mélanome choroïdien n'a montré aucune réponse ni aucune amélioration en terme de survie.

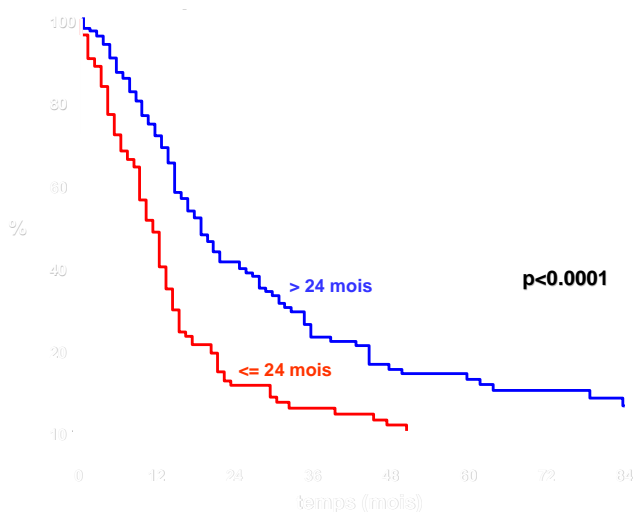
La résection chirurgicale reste donc jusqu'à maintenant la meilleure solution pour améliorer le pronostic et le dépistage précoce la meilleure façon de mettre en évidence une maladie opérable.

Sur l'ensemble des patients pris en charge à l'Institut Curie pour un mélanome choroïdien, 955 patients ont développé des métastases hépatiques soit environ 20 % des cas, ce qui est un chiffre plus faible que les données admises de la littérature. Normalement, 40 % des malades développent des métastases hépatiques. Rivoire (6) n'a retrouvé que 10 % de ses patients (63/602) porteurs de métastases hépatiques dont 44 % (24/63) ont été sélectionnés pour un geste chirurgical. Cette sélection a permis un taux de résection R0 (14/28) avec un suivi de surveillance semi-annuel.

Le suivi biologique hépatique a été proposé pour améliorer le diagnostic précoce des métastases (Sutherland SGO 1993, Sato Cancer invest 1997) mais un seul patient de Rivoire (6) avait des modifications biologiques hépatiques et de petites lésions hépatiques. Dans notre propre série, les modifications biologiques survenaient chez des patients porteurs d'un envahissement tumoral massif.

La chirurgie hépatique est donc une option thérapeutique majeure dans le traitement de cette localisation, car d'une part ces métastases sont localisées de façon exclusive au ni-

Figure 3. Survie et intervalle libre entre la maladie primaire et les métastases.



veau du foie dans plus de 85 % des cas au début de l'évolution métastatique et que d'autre part aucun traitement médical n'a démontré une efficacité dans cette localisation. Des petites séries ont confirmé les expériences françaises : Aoyama (7) qui a décrit 9 résections R0, Hsueh (8) qui a montré chez 24 patients qu'après résection chirurgicale, les opérés avaient une meilleure survie que les patients non opérés. Dans cette série, un intervalle de 45 mois entre la tumeur primitive et l'apparition de métastases hépatiques était un facteur pronostique majeur de survie. Dans notre étude, un intervalle de 24 mois était également un facteur pronostique favorable. Le nombre de métastases est à la fois un facteur pronostique et un facteur de possibilité technique de réalisation du geste chirurgical. Ce nombre a été évalué à 4 dans notre équipe et à 10 pour Rivoire (6).

La qualité de l'exérèse est évidemment le meilleur garant du pronostic, car une résection R0 permettait dans l'ensemble des équipes une survie moyenne de 28 mois pour nous et de 25 mois pour Rivoire. Cette survie est meilleure que celle obtenue par la chimiothérapie par fotémustine intra-artérielle qui donnait une survie de 14 mois pour Leyvraz, en l'absence d'exérèse chirurgicale (4).

L'échec pour tous reste la présence d'une miliaire tumorale qui rend toute exérèse R0 illusoire.

Le futur viendra peut-être des progrès biologiques. La perte d'un chromosome 3 induisant une monosomie 3 est un facteur prédictif très fort de la survenue de métastases (9). Cependant, cette étude n'est possible que sur une énucléation, ce qui biaise l'information, les énucléations étant réservées aux grosses tumeurs qui ont par définition un risque métastatique plus élevé. Cette monosomie, sur 23 énucléations a été mise en évidence 20 fois. Plus récemment, Onken et al (10) ont montré qu'il existait deux sous-types moléculaires basés sur un profil d'expression génique. Ils ont identifié et validé une signature à 3 gènes distinguant deux groupes de pronostic très différent en ce qui concerne le risque de décès par évolution métastatique. La probabilité de survie à 92 mois variait 95 % à 31 % en fonction de cette signature utilisant la technique de RT PCR.

Conclusion

La chirurgie hépatique offre actuellement la seule possibilité d'améliorer de façon significative la survie des patients porteurs de métastases hépatiques de mélanome de la choroïde lorsqu'une résection R0 est possible. Un effort important est nécessaire pour identifier précocement ces métastases et découvrir des agents thérapeutiques efficaces cytotoxiques ou ciblés. L'intérêt des oncologues et des chercheurs a récemment beaucoup augmenté à l'égard de cette maladie et les altérations moléculaires ouvrent une nouvelle voie de recherche en ce qui concerne le traitement et la surveillance. La réalisation de biopsies oculaires permettra certainement à terme de mieux sélectionner les patientes qui peuvent bénéficier d'un traitement adjuvant comme celles chez qui une surveillance particulière doit être recommandée.

Références

1. Rajpal S, Moore R, Karakousis CP. Survival in metastatic ocular melanoma. *Cancer* 1983;52:334-6.
2. Seregard S, Kock E. Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. A multivariate analysis of long-term survival with minimized loss to follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:340-4.
3. Gradoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Walsh SM, Fin SM, et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology* 1991;98:383-90.
4. Leyvraz S, Sparato V, Bauer J, Pampallona S, Salmon RJ, Dorval T et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:2589-95.
5. Salmon RJ, Lévy C, Plancher C, Dorval T, Desjardins L, Leyvraz S, et al. Treatment of liver metastases from uveal melanoma by combined surgery-chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24:127-30.
6. Rivoire M, Kodjikian L, Baldo S, Kaemmerlen P, Négrier S, Grange JD. Treatment of liver metastases from uveal melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12:422-8.
7. Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D, Nathan FE, Shields CL, Shields JA, et al. Proctated survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer* 2000;89:1561-8.
8. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang He-Jing, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intra-ocular melanoma. *Cancer* 2004;100:122-9.
9. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996;347:1222-5.
10. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res* 2004;64:7205-9.