

Ophthalmologie^{MD}

Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DU DÉPARTEMENT
D'OPHTALMOLOGIE ET
DES SCIENCES DE LA VISION,
FACULTÉ DE MÉDECINE,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

La néoplasie squameuse conjonctivale : nouvelle classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)

PAR HUGH D. MCGOWAN, M.D., FRCSC

Récemment, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'International Union Against Cancer (IUAC) ont mis à jour la classification TNM (T pour tumeur, N pour ganglions et M pour métastases) de la néoplasie intraépithéliale conjonctivale (NIC), du carcinome in situ (Cis) et du carcinome spino-cellulaire (CSC)¹. Dans ce numéro d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques*, nous examinons cette nouvelle classification ainsi que l'incidence, le diagnostic différentiel, l'histopathologie, la stadification et le traitement des patients atteints de néoplasie squameuse. Cette classification devrait permettre de mieux identifier les facteurs de risque pronostiques et améliorer l'analyse des résultats. En outre, elle permettra aux cliniciens de classer de façon plus précise la maladie clinique et le stade pathologique, leur donnant la capacité de mieux appliquer les modalités thérapeutiques.

Aperçu

La néoplasie squameuse de la conjonctive/de la cornée est une tumeur maligne rare des cellules souches limniques conjonctivales, et sa prise en charge peut avoir un impact sur l'issue finale. La distinction clinique entre le CSC de la conjonctive et d'autres tumeurs amélanocytaires de la conjonctive, est fondée sur certaines caractéristiques cliniques de la tumeur, et une prise en charge appropriée nécessite de comprendre l'anatomie et l'histologie normales de la cornée et de la conjonctive ainsi que de connaître les principes du traitement des tumeurs.

Le traitement est centré sur l'excision de la tumeur avec une « manipulation minimale » et une cryothérapie adjuvante, mais la chimiothérapie et l'immunothérapie topiques commencent à jouer de nouveaux rôles. L'évaluation des marges chirurgicales est de plus en plus améliorée par la biomicroscopie ultrasonique (BMU) pré-opératoire. Le CSC conjonctival est associé à un taux élevé de récurrence et d'envahissement local. La tomographie par émission de positrons et la tomographie par émission de positrons (TEP/TDM), ainsi que l'évaluation du ganglion lymphatique sentinelle (GLS), jouent un rôle de plus en plus important dans la stadification des tumeurs.

Pathophysiologie

Une dysplasie squameuse et une néoplasie de l'épithélium squameux de la conjonctive peuvent être associées à plusieurs types de lésions bénignes et malignes, variant d'un potentiel faiblement malin à un comportement malin agressif avec envahissement local et possiblement des métastases à distance. Il est souvent difficile pour un ophtalmologiste d'établir la différence entre ces lésions sur la base de l'apparence clinique uniquement, ce qui souligne l'importance d'une évaluation pathologique précise (tableau 1)².

Les lésions bénignes incluent les plaques kératosiques et la kératose actinique, qui sont difficiles à distinguer de la NIC, qui peut davantage évoluer vers un CSC et un CSC invasif (inv.). La NIC consiste en une prolifération cellulaire anormale limitée à l'épithélium et elle est évaluée comme étant de grade 1 (légère), de grade 2 (modérée) et de grade 3 (grave). Lorsque toute l'épaisseur de l'épithélium est atteinte, on l'appelle un carcinome *in situ* (Cis). L'extension des cellules atypiques à la substance propre en traversant la membrane basale, la présence de cellules épithéliales anormales avec la production de kératine et/ou une activité mitotique accrue signent la présence d'un CSCinv. Les variantes histopathologiques incluent le CSC, le carcinome mucoépidermoïde, le carcinome à cellules basales (rarement) et le carcinome à cellules fusiformes³⁻⁵.

Incidence

Le CSC conjonctival ne représente que 5 % de toutes les tumeurs malignes oculaires³. Alors que sur la paupière, le carcinome à cellules basales a une prévalence plus élevée que le



FACULTY OF MEDICINE
University of Toronto



Département
d'ophtalmologie et des
sciences de la vision

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision
Jeffrey Jay Hurwitz, M.D., Rédacteur
Professeur et président
Martin Steinbach, Ph.D.
Directeur de la recherche

The Hospital for Sick Children
Elise Heon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Mount Sinai Hospital
Jeffrey J. Hurwitz, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Princess Margaret Hospital
(Clinique des tumeurs oculaires)
E. Rand Simpson, M.D.
Directeur, Service d'oncologie oculaire

St. Michael's Hospital
Alan Berger, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Sunnybrook Health Sciences Centre
William S. Dixon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

University Health Network
Toronto Western Hospital Division
Robert G. Devenyi, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision
Faculté de médecine
Université de Toronto
60 Murray St.
Bureau 1-003
Toronto (Ontario) M5G 1X5

Le contenu rédactionnel d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto.

Tableau 1 : Tumeurs de l'épithélium de revêtement dans la conjonctive²

Type de tumeur	Nombre de cas
Bénigne	
Papillome des cellules squameuses	74
Plaque kératosique	9
Hyperplasie pseudocarcinomeuse	9
Dyskératose intraépithéliale bénigne héréditaire	5
Néoplasie intraépithéliale	
Kératose actinique (kératose solaire)	149
Dysplasie	76
Carcinome <i>in situ</i>	26
Maligne	
Carcinome à cellules squameuses	151
Carcinome à cellules basales	1
Carcinome mucoépidermoïde	4
Adénocarcinome	5

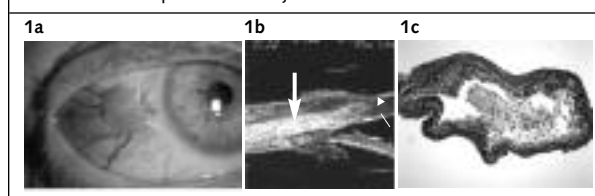
Distribution statistique de 509 tumeurs du Registre de pathologie ophtalmologique 1984-1989, Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)³

CSC, 40:1, le CSC de la conjonctive est la tumeur maligne conjonctivale la plus fréquente. Les néoplasies squameuses conjonctivales surviennent plus fréquemment dans les groupes à la peau claire que dans les groupes à la peau plus pigmentée, et l'on note une incidence accrue chez les hommes (75 %), à un âge moyen de 60 ans³⁻⁵. Les CSC associés au virus de l'immunodéficience humaine/ syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/SIDA) surviennent à un plus jeune âge (35 ans en moyenne). Ils ne sont généralement pas situés dans la partie bulbaire de la conjonctive et sont cliniquement plus agressifs. Shields et coll.⁶ ont examiné un important échantillon clinique de tumeurs conjonctivales et ont constaté que 219/643 (13 %) étaient d'origine épithéliale.

De 1984 à 2005, le programme de surveillance épidémiologique SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) du National Cancer Institute (NCI) aux États-Unis (É.-U.) a noté une incidence accrue du CSC conjonctival, en particulier chez les hommes de race blanche âgés de plus de 60 ans³. L'incidence du CSC varie géographiquement, augmentant lorsque l'on se rapproche de l'équateur. Par exemple, en Ouganda, on a enregistré 1,2 cas/100 000 personnes/année, comparativement à < 0,02 cas/100 000 personnes/année au Royaume-Uni. Cela pourrait indiquer que l'exposition à la lumière ultraviolette (UV) joue un rôle dans l'étiologie de ces tumeurs. Les données obtenues dans le cadre du programme SEER aux É.-U. indiquent une incidence de 0,03/100 000 personnes/année, et l'incidence est six fois plus élevée lorsque la tumeur est associée à une infection par le VIH^{7,8}. Les lésions sont plus fréquentes chez les hommes et chez les sujets âgés, la majorité survenant au niveau du limbe cornéen. L'étiologie est multifactorielle, les facteurs de risque incluant le teint clair, l'exposition à la lumière UV, l'eczéma atopique et l'infection par le virus du papillome humain (VPH) ou le VIH. La forme invasive peut se propager localement, 2 à 15 % des cas démontrant une propagation intra-oculaire et 12 à 16 % évoluant vers une atteinte orbitaire^{7,8}.

Association à des agents infectieux : Les papillomes conjonctivaux sont associés à une infection par une VPH dans 58 à 92 % des cas⁸. Les types 6 et 11 de VPH à faible risque sont significativement plus fréquents que les types 16 et 18 à risque élevé, associés à une néo-

Figure 1 : 1a : Carcinome de la conjonctive bulbaire avec atteinte limbique et vascularité accrue. 1b : Microscopie ultrasonique (BMU) montrant l'interface entre le carcinome de surface et la sclère bulbaire (grande flèche), la membrane de Bowman, (petite flèche). 1c : Pathologie montrant des nids de cellules de carcinome remplaçant toutes les membranes normales de l'épithélium conjonctival.



plasie intraépithéliale cervicale et à un carcinome de haut grade. Les types 6 et 11 de VPH sont également associés le plus fréquemment à des lésions dysplasiques bénignes⁸. Le carcinome squameux de la conjonctive est associé de façon équivoque au VPH de types 16 et 18, mais il est très fortement associé à l'infection par le VIH. Le rôle de l'infection par le VIH dans le CSC est incertain, étant donné que la pathogenèse n'est pas claire et l'on ne sait pas si le facteur causal est davantage l'immunosuppression ou le VIH⁸.

Mortalité et morbidité : Les estimations de la mortalité globale liée aux tumeurs malignes à 10 ans sont de l'ordre de 4 à 8 %³. Le taux d'exentération orbitaire est de 6 % à 5 ans aux É.-U., mais il est plus élevé dans les régions où l'infection par le VIH est endémique, 13/23 cas (56 %) étant rapportés dans une série de cas au Zimbabwe⁹. Sur la base d'une analyse multivariée, les facteurs de risque de mortalité incluent l'envahissement local (reflétant une récurrence loco-régionale et une atteinte cérébrale, mais pas de métastases systémiques ; $P = 0,004$) et la pathologie de l'envahissement périscléral ($P = 0,05$)¹⁰.

Évaluation clinique

Anamnèse

L'anamnèse de la croissance des lésions de dysplasie squameuse conjonctivale est essentielle et varie selon l'origine et la localisation de la tumeur. Les CSC qui surviennent *de novo* au niveau du limbe ont généralement une courte phase de croissance horizontale suivie d'une phase de croissance verticale plus rapide. Les CSC qui sont issus d'une néoplasie intraépithéliale montrent une croissance et une vascularité accrue au niveau de la lésion originale (figure 1). L'épaississement papillomateux suivi d'une vascularité accrue et de l'adhérence au tissu scléral sous-jacent marque le début d'une dégénérescence maligne dans la néoplasie intraépithéliale conjonctivale¹⁰.

Diagnostic différentiel : Des tumeurs bénignes de l'épithélium conjonctival peuvent se former, telles que les pseudotumeurs, la pingouécule et le ptérygium, les tumeurs bénignes, le papillome squameux, les plaques kératosiques, la kératose actinique (kératose solaire) et la dysplasie (figure 2)^{2,3}. Les tumeurs malignes incluent le CSC, le carcinome à cellules basales, le carcinome mucoépidermoïde et l'adénocarcinome. D'autres tumeurs amélaniques pouvant simuler cliniquement le CSC incluent le carcinome sébacé à extension pagétoïde, le mélanome conjonctival amélanique, l'hyperplasie lymphoïde réactive et atypique et le lymphome conjonctival^{2,3,6}.

Figure 2 : Lésions bénignes : 2a: Plaque kératosique, leucoplasie, kératinisation anormale d'une lésion dysplasique squameuse au niveau du limbe de l'œil droit. 2b: Papillome squameux de la conjonctive limbique montrant des frondes vascularisées.

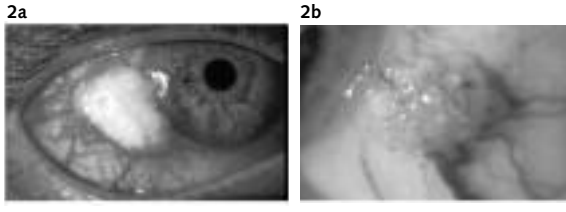
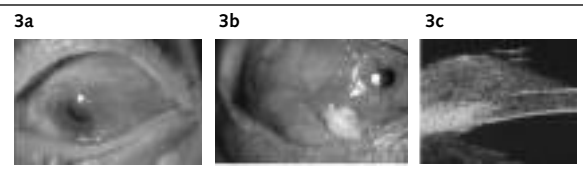


Figure 3 : 3a: CSC conjonctival montrant un type de croissance du pannus cornéen. 3b: CSC conjonctival de grande taille montrant un type de croissance papillomateuse limbique. 3c: BMU montrant la relation du CSC avec la cornée, suggérant une membrane de Bowman intacte.



Avec la permission du D' C.J. Pavlin, 2008.

Biomicroscopie (lampe à fente) : L'évaluation clinique devrait permettre de déterminer la taille de la lésion, sa localisation, la mobilité conjonctivale, sa vascularisation et son association avec la caroncule et le système de drainage nasolacrimal. La conjonctive bulbaire est la localisation la plus fréquente, mais des lésions peuvent se former au niveau de la conjonctive fornicéale, palpébrale et préarsienne, ainsi que de la caroncule. Le CSC de la conjonctive peut sembler identique à la kératose actinique similaire à une lésion leucoplasique due à la kératinisation de l'épithélium conjonctival normalement non kératinisant.

Biomicroscopie ultrasonique (BMU) : L'imagerie ultrasonique à haute fréquence (50 MHz) des lésions dysplasiques squameuses conjonctivales permet de mesurer précisément l'épaisseur de la tumeur, ce qui peut être un prédicteur de la survie¹¹. L'imagerie préopératoire permet de délimiter la relation de la tumeur avec les structures de la cornée (membrane de Bowman intacte, envahissement stromal) et sa relation avec la sclère sous-jacente (envahissement scléral, atteinte des vaisseaux efférents). Les tumeurs de dysplasies squameuses limbiques nodulaires typiques révèlent une masse solide ayant une faible réflectivité interne, alors que les tumeurs plus diffuses se propagent sur une surface plus grande avec des marges qui sont souvent plus difficiles à délimiter précisément¹¹.

La BMU préopératoire peut aider le chirurgien ophtalmologiste à déterminer le type et l'étendue de la kératectomie superficielle et/ou de la sclérectomie superficielle nécessaire au moment de l'excision initiale de la tumeur (figure 3)¹¹.

Stadification clinique : La stadification clinique est fondée sur l'évaluation du cancer par une inspection de la tumeur. On effectue un examen à la lampe à fente, la palpation des ganglions régionaux et une photographie clinique et l'on utilise également la BMU lorsqu'un envahissement intraoculaire est soupçonné ou que la tumeur adhère au globe oculaire. Une échographie normalisée est également utile lorsque l'on soupçonne un envahissement intraoculaire et orbitaire. Un examen radiologique (TDM, imagerie à résonance magnétique [IRM] et TEP/TMD) peut être effectué pour examiner le statut des ganglions régionaux, les sinus paranasaux, l'orbite, le cerveau et le thorax. Des études en cours visent à clarifier le rôle de la biopsie du ganglion sentinelle dans la stadification précise du carcinome à cellules squameuses invasif¹.

La stadification inclut également la classification clinique et la classification pathologique, telles que décrites

par l'AJCC¹. Cette classification est applicable aux carcinomes conjonctivaux avec une histoire naturelle d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux, la possibilité de métastases hématogènes, ainsi qu'ultérieurement, une atteinte locorégionale et la présence de métastases (tableau 2).

Observations histopathologiques : Le CSC de la conjonctive consiste en des cellules bien différenciées avec croissance exophytique de cellules épithéliales atypiques. Dans les cas avancés, la substance propre contient des cellules inflammatoires, ainsi que des masses envahissantes de cellules épithéliales atypiques. On note une grande variation dans la taille, la configuration et le degré de différenciation des cellules envahissantes. Les cellules peuvent être hyperplasiques et hyperchromatiques, des cellules kératinisées, des regroupements concentriques de cellules kératinisées (perles de kératine). Elles montrent une perte de cohésion et des figures mitotiques atypiques². Le test de coloration immunohistochimique joue un rôle important dans l'évaluation des CSC malins et les colorants des panels d'anticorps avec marqueurs épithéliaux incluent l'hématoxyline et l'éosine (H&E), l'acide périodique de Schiff (PAS), l'AE1/AE3, l'antigène de membrane épithéliale (EMA) et les cytokératines à poids moléculaire bas et élevé (CK-LMW et CK-HMW)¹³.

La protéine Ki67 est un marqueur cellulaire de la prolifération et elle est détectée avec l'anticorps monoclonal MIB-1. Ce marqueur fournit une bonne mesure de la fraction de croissance tumorale. Le carcinome mucoépidermoïde est composé de diverses portions contenant des éléments sécrétant du mucus que l'on peut voir avec les colorants suivants : mucicarmin, bleu alcian, CAM5.2 et BRST-1^{13,14}. Les variantes à cellules fusiformes comprennent des cellules fusiformes, par opposition aux cellules épithéliales atypiques et montrent fréquemment des desmosomes au microscope électronique.

Traitement

Traitement chirurgical

Le traitement recommandé pour le CSC classique de siège limbique et conjonctival inclut l'excision selon la technique *no-touch* de la tumeur avec une marge saine de 2 à 3 mm, l'épithélectomie alcoolique (70 %) de l'épithélium cornéen adjacent et la cryothérapie selon la technique du double cycle de congélation-décongélation des marges saines de la conjonctive (figure 4)^{3,10,15,16}. Un objectif important consiste à ne pas perturber la masse tumorale et à utiliser des microinstruments différents

Tableau 2 : Stadification¹	
1. Classification clinique (cTNM) : Carcinome conjonctival	
Tumeur primitive (T)	
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	Aucun signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤5 mm dans sa plus grande dimension ¹
T2	Tumeur >5 mm dans sa plus grande dimension, sans envahissement des structures adjacentes ²
T3	Tumeur envahissant les structures adjacentes ² (sauf l'orbite)
T4	Tumeur envahissant l'orbite avec ou sans extension supplémentaire
T4a	Tumeur envahissant les tissus mous orbitaires sans envahissement osseux
T4b	Tumeur envahissant les os
T4c	Tumeur envahissant les sinus paranasaux adjacents
T4d	Tumeur envahissant le cerveau
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués
N0	Pas de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux
Métastase à distance (M)	
MX	Les métastases à distance ne peuvent être évaluées
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance
2. Classification pathologique (pTNM) : Carcinome conjonctival	
Tumeur primitive (T)	
pTX	La tumeur primitive ne peut être évaluée
pT0	Pas de signe de tumeur primitive
pTis	Carcinome <i>in situ</i>
pT1	Tumeur(s) de la conjonctive bulbaire ≤5 mm dans sa plus grande dimension.
pT2	Tumeur(s) de la conjonctive bulbaire >5 mm dans sa plus grande dimension.
pT3	Tumeur(s) de la conjonctive envahissant les structures adjacentes (sauf l'orbite)
pT4	Tumeur envahissant l'orbite avec ou sans extension
Ganglions lymphatiques régionaux (pN)	
pNX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués
pN0	Pas de métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
pN1	Métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux
Métastases à distance (M)	
pMX	Les métastases à distance ne peuvent être évaluées
pM0	Pas de métastases à distance
pM1	Métastases à distance
3. Regroupement des stades: Pas de regroupement des stades recommandé à ce jour.	
4. Type histopathologique : Carcinome de la conjonctive Néoplasie intraépithéliale de la conjonctive Carcinome spino-cellulaire Carcinome mucoépidermoïde Carcinome à cellules fusiformes Carcinome à cellules sébacées incluant un envahissement pagétoïde (conjonctival)¹² (NOUVEAU) Carcinome à cellules basales	

Tableau 2 : Stadification¹
5. Grade histopathologique : représente la tumeur primitive GX – Le grade ne peut être évalué G1 – Bien différencié G2 – Modérément différencié G3 – Mal différencié G4 – Non différencié
6. Biomarqueurs (NOUVEAU) a. La fraction de croissance Ki-67 est-elle ≤ 5 %? b. La fraction de croissance Ki-67 se situe t-elle entre 5 % et 10 %? c. La fraction de croissance Ki-67 se situe t-elle entre 10 % et 20 %? d. La fraction de croissance Ki-67 se situe t-elle entre 20 % et 50 %? e. La fraction de croissance Ki-67 est-elle > 50 %?

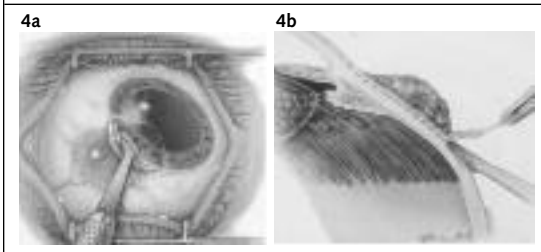
Reproduit avec la permission de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. **Carcinoma of the conjunctiva.** Dans : Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, réds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7^e éd. New York, NY: Springer; 2009. Publié par Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com.

pour les différents sites afin de ne pas contaminer les spécimens de pathologie. Les tumeurs qui traversent la membrane de Bowman de la cornée (observée à la BMU) et qui adhèrent davantage à la cornée peuvent nécessiter une sclérectomie superficielle. Les tumeurs qui adhèrent à la sclère sous-jacente (immobile à l'examen clinique et envahissement noté à la BMU) peuvent nécessiter une sclérectomie superficielle sous la base de la tumeur en vue d'assurer une excision complète. Il faut maintenir un champ chirurgical sec pour favoriser l'adhérence des cellules tumorales à la masse excisée. La cryothérapie adjuvante est appliquée de façon spécifique selon une technique de double cycle de congélation-décongélation sur les bords épithéliaux conjonctivaux de la résection et la base de la dissection sclérale^{10,15}. Le traitement alcoolique de la base sclérale a également été utilisé.

Tunc et coll.¹⁰ ont rapporté des taux de récurrence de 4,5 % pour la NIC et de 5,3 % pour le CSC lorsque la technique chirurgicale incluait l'ablation chirurgicale avec une estimation intraopératoire des marges chirurgicales et une cryothérapie adjuvante. Sudesh et coll.¹⁵ ont rapporté un taux de récurrence de 28,5 % avec l'excision chirurgicale seule et de 7,7 % avec l'excision chirurgicale et la cryothérapie. La technique du traitement chirurgical initial est un facteur important dans la réduction de la récurrence ($P = 0,07$), des métastases ($P = 0,03$) et des décès ($P = 0,006$), mais seule une analyse univariée a montré le maintien d'un seuil statistiquement significatif¹⁶.

Les tumeurs situées dans d'autres régions (fornix, conjonctive palpébrale, tarsienne) doivent être excisées avec une marge saine plus large (3 à 4 mm), un traitement alcoolique appliqué à la base (dans 70 % des cas, la membrane de Bowman est moins lésée) et la cryothérapie (congélation pendant 10 à 20 secondes, la température de la sonde approchant les -30 à -40 °C) appliquée aux marges

**Figure 4 : Technique de biopsie excisionnelle *no touch* de la tumeur limbique. 4a : Épithélectomie
4b : Sclérectomie lamellaire et ablation de la tumeur.**



Avec la permission du D^r Jerry A. et de Carol L. Shields¹⁶

conjonctivales^{10,15,16}. Des greffes autogènes conjonctivales, des greffes de muqueuse buccale ou des greffes de membrane amniotique peuvent être nécessaires lorsque la résection est plus importante et dans les cas où la formation d'un symblépharon est une complication possible^{10,15,16}.

Moins fréquemment, il peut se produire un envahissement du globe ou de l'orbite pouvant nécessiter une énucléation modifiée ou une exentération de l'orbite^{9,15,17}. Une méta-analyse de 9 publications sur des séries importantes d'exentérations réalisées entre 1954 et 2005 indique que dans 89/559 cas (16 %), il s'agissait d'un CSC conjonctival qui nécessitait une exentération en raison du stade avancé de la maladie¹⁷. Les facteurs de risque prédictifs de l'exentération de l'orbite étaient la présence de marges positives lors de la première résection, un envahissement périneural, un statut ganglionnaire positif et la localisation de la tumeur dans la région canthale médiale¹⁷.

Chimiothérapie topique : Des publications récentes ont préconisé l'utilisation d'une chimiothérapie topique (mitomycine C, 5-fluorouracil et interféron A) dans la prise en charge du CSC conjonctival, de la mélanose primaire acquise (PAM), du mélanome conjonctival et de l'envahissement pagetoïde du carcinome de la glande sébacée^{3,18-20}. Toutes ces applications sont actuellement en « dérogation des directives », et bien que leur utilisation soit appuyée dans la littérature, il est souvent difficile pour le clinicien d'obtenir que ces médicaments soient remboursés par le régime d'assurance-médicaments. Les recommandations actuelles préconisent un traitement adjuvant de 2 à 4 cycles de mitomycine C topique 0,04 % qid, un cycle consistant en 7 jours de traitement et 7 jours sans traitement pour permettre une récupération épithéliale. Les patients doivent s'administrer les gouttes topiques en décubitus dorsal et appliquer une occlusion sur les points lacrymaux pendant 5 minutes après s'être administrés les gouttes ophtalmiques. Certains centres placent un bouchon méatique temporaire pour prévenir les effets antimétabolites sur le système de drainage nasolacrimal. Les effets secondaires incluent le syndrome des yeux secs, la kératite/kératopathie ponctuée superficielle (KPS), la conjonctivite toxique, le déficit en cellules souches limbiques et la sténose ponctuée^{3,18,19}. Le 5-fluorouracil est administré sous forme de solution 1 % en gouttes ophtalmiques qid pendant 28 jours.

L'interféron alpha 2a²¹ peut également être administré topiquement pour contrôler les tumeurs malignes épithéliales avec des régimes thérapeutiques de 1 mU/mL de gouttes concentrées administrées qid, mais le traitement peut s'étendre sur des mois. Les gouttes sont bien tolérées par les patients pendant une période prolongée.

Les recommandations actuelles indiquent que la chimiothérapie topique (mitomycine C) comme traitement de première intention a une efficacité optimale pour les tumeurs intraépithéliales telles que la NIC et le Cis¹⁸⁻²¹. Elle peut également être utilisée comme traitement adjuvant dans les cas de marges positives ou de signes pathologiques d'envahissement après le traitement de première intention par une intervention chirurgicale et la cryothérapie.

Radiothérapie : Le CSC de la conjonctive est une tumeur radiosensible, mais le traitement radiothérapeutique a été limité à des techniques de brachythérapie seule ou comme traitement adjuvant à la résection chirurgicale. Kearsley et coll.²² ont eu une expérience étendue en Australie de la radiothérapie adjuvante avec le strontium-90 après une résection chirurgicale et révèlent d'excellents taux de contrôle, seulement 3 sur 131 patients indiquant une récurrence après une dose de 30 Gy. La brachythérapie utilisant des plaques de ruthénium 106 en première intention a été rapportée dans un cas où une dose de 320 Gy a été administrée à la surface sans récurrence à 22 mois²³.

Biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (GLS) : Des métastases dans les ganglions lymphatiques régionaux secondaires au CSC de la conjonctive peuvent se former, touchant les ganglions préauriculaires (intra-parotidiens), les ganglions sous-mandibulaires et les ganglions cervicaux plus profonds. Certains patients peuvent développer des métastases à distance sans atteinte ganglionnaire préalable²⁴. Wilson et coll.²⁴ ont rapporté une technique de biopsie du GLS dans le CSC conjonctival qui a permis la détection d'une atteinte ganglionnaire régionale microscopique et a fourni des informations importantes pour la stadification. Le technétium (colloïde de soufre Tc-99m) ayant une activité de 0,3 mCi (11,1 Mbq) dans 0,2 mL est injecté sous la conjonctive autour de la base de la tumeur et est visualisé avec une sonde gamma à main après 20 minutes dans la région des ganglions lymphatiques (intra-parotidiens, pré-auriculaires, cervicaux et sous-mandibulaires). Les ganglions identifiés sont excisés chirurgicalement et évalués par un examen histologique avec H&E et des colorants immunohistochimiques (marqueurs épithéliaux, cytokératines : AE1/AE3, EMA, CK-LMW, CK-HMW) et avec le MIB-1 pour évaluer la protéine Ki67.

Les informations concernant la stadification des ganglions positifs au moment de la résection de la tumeur primitive devrait permettre d'identifier de façon plus précoce les patients à risque de développer des métastases à distance, et d'administrer une chimiothérapie systémique. En général, la biopsie du GLS est indiquée dans le CSC de la

conjonctive uniquement en présence d'une atteinte primitive étendue ou d'un tableau clinique à haut risque (T3 ou T4 ; c.-à-d. atteinte tissulaire locale, atteinte du fornix, atteinte des régions canthale médiale, intra-oculaire, orbitaire). La biopsie du GLS n'est pas utilisée dans les cas habituels, mais elle est davantage indiquée dans d'autres tumeurs malignes de la conjonctive, p. ex. le mélanome, le carcinome à cellules sébacées ou à cellules de Merkel.

Conclusion

L'ophtalmologiste généraliste verra peu de cas de CSC conjonctival dans sa carrière, mais étant donné le taux élevé de récurrence et la possibilité d'envahissement local associés à cette maladie, c'est un diagnostic qui ne doit pas être retardé ni ignoré. Un fort soupçon clinique est nécessaire en présence de lésions amélaniques de la conjonctive, mais une anamnèse précise, un examen à la lampe à fente, une photographie clinique et un suivi clinique étroit peuvent aider à différencier un CSC conjonctival d'autres lésions similaires. Une croissance documentée et une vascularisation accrue devraient permettre de bien visualiser la tumeur à la BMU¹¹ et d'instaurer un traitement initial, comprenant la résection chirurgicale telle que recommandée par Shields¹⁶ et la cryothérapie qui joue un rôle important dans la réduction du taux de récurrence locale. L'évaluation de la biopsie du GLS jouera également un rôle accru dans la stadification des tumeurs²³.

Une résection chirurgicale méticuleuse et une cryothérapie adjuvante demeurent le fondement du traitement, mais la chimiothérapie topique et la radiothérapie adjuvante sont des techniques qui seront utiles pour la prise en charge en première et en deuxième intention. La chimiothérapie systémique et/ou l'immunothérapie peuvent être proposées aux patients présentant d'emblée une atteinte ganglionnaire et l'on espère que cela aura un effet positif sur la survie à long terme.

Le Dr McGowan est professeur adjoint à l'Université de Toronto, médecin membre du personnel au North York General Hospital, et consultant auprès du Ocular Oncology Service, Princess Margaret Hospital, Réseau universitaire de santé, Toronto.

L'auteur désire remercier E. Rand Simpson pour sa contribution à la révision du manuscrit. Il remercie également Charles J. Pavlin pour la biomicroscopie ultrasonique et Yeni Yucel pour l'histopathologie. Lee Pennney a assumé le rôle de coordonnateur clinique et Allan Connor de responsable de la photographie clinique.

Références

1. Carcinoma of the conjunctiva. Dans : Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, réds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7^e éd. New York, NY: Springer; 2009. Publié par Springer Science and Business Media LLC, www.springerlink.com.
2. McLean IW, Burnier MN, Zimmerman LE, et coll. Tumours of the conjunctiva. Dans : Rosai J, éd. *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Eye and Ocular Adnexa. Third Series, Fascicle 12*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1994:49-95.
3. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(6): 429-450.
4. Pe'er J. Ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18(1):1-13, vii.

5. Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathologic review. *Cornea*. 1987;6(2):78-116.
6. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1747-1754.
7. Sun EC, Fears TR, Goedert JJ. Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6(2):73-77.
8. Verma V, Defan, S, Sieving P, Chan CC. The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(4):312-331.
9. Masanganise R, Magava A. Orbital exenterations and squamous cell carcinoma of the conjunctiva at Sekuru Kaguvu Eye Unit, Zimbabwe. *Cent Afr J Med*. 2001; 47(8): 196-199.
10. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):98-103.
11. Finger PT, Tran HV, Turbin RE, et coll. High-frequency ultrasound evaluation of conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(2):168-172.
12. Shields JA, Demirci H, Marr BP, Eagle RC, Stefanyshyn M, Shields CL. Conjunctival epithelial involvement by eyelid sebaceous carcinoma. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2005;21(2):92-96.
13. Sinard JH. Immunohistochemical distinction of ocular sebaceous carcinoma from basal cell and squamous cell carcinoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(6):776-783.
14. Robinson JW, Brownstein S, Jordan DR, Hodge WG. Conjunctival mucoepidermoid carcinoma in a patient with ocular cicatricial pemphigoid and a review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(5):513-519.
15. Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC, Laibson PR. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms: the experience from a cornea center. *Cornea*. 2000;19(3):278-283.
16. Shields JA, Shields CL, Depotter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(6):808-815.
17. Ben Simon GJ, Schwarcz RM, Douglas R, Fiaschetti D, McCann JD, Goldberg RA. Orbital exenteration: one size does not fit all. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(1):11-17.
18. Wilson MW, Czechonska G, Finger PT, Rausen A, Hooper ME, Haik BG. Chemotherapy for eye cancer. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(5):416-444.
19. Tunc M, Erbil E. Topical cyclosporine-A (0.05%) combined with mitomycin C (0.01%) for conjunctival and corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(4):673-675.
20. Shields CL, Naseripour M, Shields JA. Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2002; 133(5):601-606.
21. Huerva V, Mangues I. Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferon alpha 2b. *J Fr Ophthalmol*. 2008;31(3):317-325.
22. Kearsley JH, Fitchew RS, Taylor RG. Adjuvant radiotherapy with strontium-90 in the treatment of conjunctival squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(3):435-443.
23. Zehetmayer M, Menapace R, Kulnig W. Combined local excision and brachytherapy with ruthenium-106 in the treatment of epibulbar malignancies. *Ophthalmologica*. 1993;207(3):133-139.
24. Wilson MW, Fleming JC, Fleming RM, Haik BG. Sentinel node biopsy for orbital and ocular adnexal tumors. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2001;17(5):338-344.

Réunion à venir

24 avril 2009

20^e Journée annuelle Jack Crawford,

Ophtalmologie pédiatrique : Challenging the Myths

Toronto, ON

Renseignements : Tél. : 416-978-2719

Fax : 416-946-7028

Courriel : help-OPT0901@cmetoronto.ca

Le Dr McGowan déclare qu'il n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cet article.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Ophtalmologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Ophtalmologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le professeur Pierre Lachapelle, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de
Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.