

Tumeurs de l'uvée postérieure

L. Zografos
S. Uffer

Résumé. – La choroïde peut être le siège de nombreuses tumeurs bénignes et malignes ainsi que de diverses formations pseudotumorales d'aspect clinique très proche. Les progrès de l'ophtalmo-oncologie moderne réalisés grâce à la généralisation de l'utilisation de l'ophtalmoscopie indirecte binoculaire, à l'utilisation systématique de l'ultrasonographie, de l'angiographie fluorescéinique, de l'indocyanine green et de l'imagerie par résonance magnétique ainsi qu'à la mise en commun d'une large expérience acquise dans les centres spécialisés, ont abaissé les erreurs de diagnostic clinique à moins de 2 %. Les développements considérables des moyens de traitement conservateurs et plus particulièrement de la radiothérapie circonscrite ont par ailleurs permis, dans la grande majorité des cas, d'éviter l'énucléation, et d'atteindre un taux de contrôle local de la tumeur supérieur à 98 %. La recherche actuelle a pour but d'améliorer la fonction visuelle, de préserver la vue et d'améliorer la survie des patients grâce à des thérapies systémiques novatrices.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Tumeur ; Choroïde ; Mélanome ; Nævus ; Mélanocytome ; Hémangiome ; Métastases ; Ostéome ; Radiothérapie ; Faisceau de protons accélérés

Introduction

La choroïde peut être le siège d'une multitude de tumeurs malignes et bénignes, primaires et secondaires. Dans ce chapitre, les tumeurs pigmentées - nævus, mélanocytome et mélanome -, les hémangiomes, les ostéomes et les métastases sont exposés de façon systématique. Pour chacune de ces tumeurs, la présentation clinique, l'approche diagnostique, l'histopathologie, le diagnostic différentiel et le traitement sont décrits et illustrés par une iconographie représentative.

Nævi de la choroïde

Les nævi de la choroïde sont les tumeurs pigmentées intraoculaires les plus fréquentes. Ils sont rarement présents chez les enfants et les jeunes adolescents, touchent les deux sexes de façon égale, et leur prévalence dans la population caucasienne a été estimée à près de 10 à 20 %.

EXAMEN CLINIQUE

La forme de ces tumeurs est arrondie ou ovale, aux contours nets. Leur diamètre varie généralement entre 1 et 6 mm et leur épaisseur dépasse rarement 2 mm. Les nævi ont une coloration variable, le plus souvent sombre et brunâtre, mais peuvent également être partiellement ou entièrement achromes.^[98] L'épithélium pigmentaire à la surface de ces tumeurs présente souvent des altérations : drusen, migration pigmentaire et métaplasie de cellules. Ces altérations peuvent parfois être prononcées, induisant un soulèvement séreux rétinien transitoire et une éventuelle rupture de la lame de Bruch qui peut donner lieu à la prolifération d'une néovascularisation choroïdienne à la surface tumorale.^[8]

La fonction visuelle n'est affectée que lorsque la tumeur est située dans la région maculaire et a donné lieu à une décompensation des cellules de l'épithélium pigmentaire. On peut alors observer une baisse de l'acuité visuelle de degré variable ainsi que des métamorphopsies ou des micropsies.^[19, 30, 64]

PATHOGÉNIE

Les nævi ne sont probablement pas présents à la naissance, mais se développent, d'après Gass,^[27] dès la fin de la première décennie de la vie. Les facteurs endo- ou exogènes, qui pourraient influencer la transformation des mélanocytes uvéaux, ou d'éventuels précurseurs de cellules næviques, issus de la crête neurale, en cellules næviques, ne sont pas connus.

Les cellules næviques sont plus volumineuses que les mélanocytes de l'uvée et se différencient en quatre types, avec de nombreuses formes de transition :

- cellules larges polygonales ;
- cellules fusiformes ;
- cellules fusiformes et dendritiques ;
- cellules ballonisées.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic de nævi est généralement établi par simple examen ophtalmoscopique. En cas de doute, il est recommandé de réaliser une photographie de la tumeur, constituant un document iconographique de base pouvant servir à identifier une éventuelle croissance tumorale. Les éventuels examens complémentaires pour étayer le diagnostic sont : l'angiographie fluorescéinique, l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG), l'ultrasonographie et l'optical coherence tomography (OCT).

■ Angiographie

À l'angiographie fluorescéinique, les nævi (Fig. 1) apparaissent hypofluorescents et les altérations de l'épithélium pigmentaire, à la

L. Zografos (Professeur)
Adresse e-mail: leonidas.zografos@ophtal.vd.ch
S. Uffer
Clinique ophtalmologique universitaire et hôpital Jules Gonin, 15, avenue de France, case postale 411,
CH - 1000 Lausanne 9, Suisse.

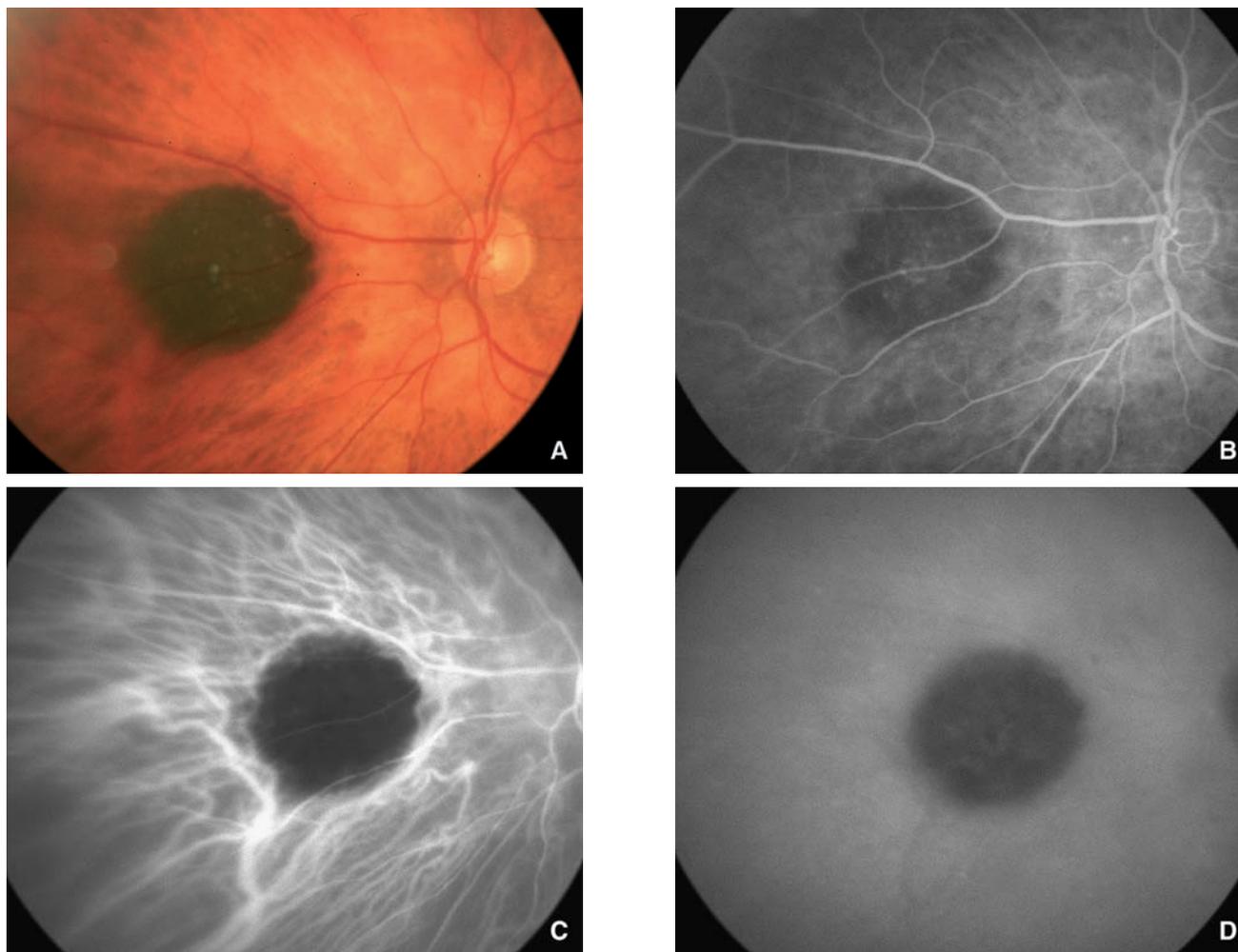


Figure 1 Nævus de la choroïde.

A. Image ophtalmoscopique. Tumeur fortement pigmentée située en secteur nasal avec quelques drusen en surface.

B. Angiographie fluorescéinique. Séquence veineuse. Tumeur hypofluorescente. Imprégnation des drusen par le produit de contraste et absence de diffusion.

C. Angiographie au vert d'indocyanine (ICG). Séquence veineuse. Absence de modification de la disposition des vaisseaux péri-tumoraux de gros calibre. Absence de vascularisation intratumorale.

D. ICG. Séquence tardive (1 h). Hypofluorescence de la tumeur. Absence de diffusion ou de rétention du produit de contraste.

surface de la tumeur ainsi qu'à son pourtour, génèrent essentiellement des phénomènes de rétention et, plus rarement, de diffusion du produit de contraste. À l'ICG, ces tumeurs sont hypofluorescentes dans toutes les séquences de l'examen. Dans la phase veineuse, leurs limites paraissent souvent irrégulières, avec des prolongements entrelacés aux vaisseaux choroïdiens, dont le calibre et la disposition ne sont pas modifiés par la tumeur. Dans les phases tardives de l'ICG, leur étendue paraît légèrement supérieure à celle constatée à l'examen ophtalmoscopique.

■ Échographie

L'ultrasonographie A ne permet généralement pas la différenciation tissulaire de ces tumeurs qui possèdent une réflectivité basse, en raison de la faible épaisseur tumorale, n'excédant que rarement les 2 mm. L'ultrasonographie B, en revanche, est particulièrement utile et sert à identifier, au cours du temps, une éventuelle croissance tumorale.

■ « Optical coherence tomography »

Le rôle de l'OCT consiste essentiellement à visualiser et à documenter la présence ou l'absence d'une lame liquidienne sous-rétinienne en bordure de la tumeur, événement pris en considération pour établir le diagnostic des volumineux nævi.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel des nævi se pose principalement avec les petits mélanomes. La présence de drusen et l'absence de pigment orange à la surface de la tumeur, un diamètre inférieur à 6 ou 7 mm,

une épaisseur inférieure à 2,5 mm, l'absence de soulèvement séreux rétinien et de *pinpoints*, à l'angiographie fluorescéinique, et enfin l'absence de modifications de la circulation péri-tumorale à l'ICG, sont des arguments en faveur d'une nature bénigne de la tumeur. La valeur diagnostique de ces critères n'étant toutefois pas absolue, il est recommandé de suivre durant une période d'au moins 10 ans l'ensemble des tumeurs mélanocytaires atypiques à potentiel évolutif. Le risque d'observer une croissance de la tumeur confirmant sa nature maligne varie de 10 à 50 % sur une période de 5 ans, selon des évaluations statistiques reposant sur des paramètres ophtalmoscopiques et ultrasonographiques,^[2, 82] ou également sur des paramètres angiographiques^[7, 12, 18] et d'après le nombre de facteurs de risque présents.

Les nævi de la choroïde sont des tumeurs bénignes ne faisant appel à aucune sanction thérapeutique, à moins d'être à l'origine de complications responsables d'une baisse de l'acuité visuelle, telle la prolifération d'une néovascularisation choroïdienne en surface et sont, dans ce cas, susceptibles de bénéficier d'une photocoagulation laser.

Mélanocytomes de la papille

Les mélanocytomes sont des tumeurs bénignes composées d'une variante de cellules næviques fortement pigmentées et volumineuses^[96] et sont de ce fait également appelés « nævi magnocellulaires ».^[39] Ces tumeurs, avant d'être individualisées par Zimmerman et Garon, en 1962,^[97] avaient souvent été confondues avec des mélanomes et traitées par énucléation.

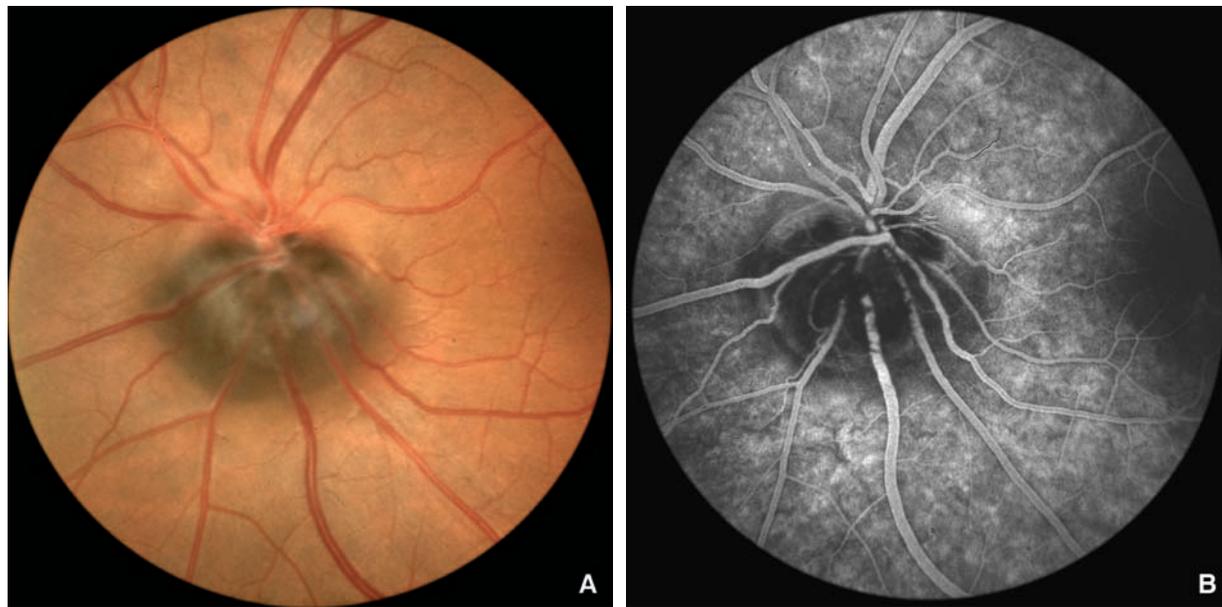


Figure 2 Mélanocytome de la papille.

A. Image ophtalmoscopique. Tumeur située sur la papille et sur la choroïde avoisinante. Infiltrations de la couche des fibres nerveuses.

B. Angiographie fluorescéinique. Séquence veineuse. Mise en évidence de l'infiltration tumorale des couches nerveuses recouvrant par endroits les vaisseaux rétiniens. Absence d'œdème papillaire.

EXAMEN CLINIQUE

La présentation clinique de ces tumeurs [42, 66, 98] dépend de leur taille et de leur expansion (Fig. 2). Les mélanocytomes peuvent occuper les parties pré- et rétrolaminaires de la papille, s'étendre dans la choroïde avoisinante et infiltrer la rétine. La portion tumorale située dans la choroïde parapapillaire a une coloration brune et des limites nettes. En revanche, la portion tumorale surplombant la papille a une coloration plus sombre et, si la couche des fibres nerveuses est infiltrée – ce qui est généralement le cas –, ses bords sont filamenteux, en « plume de canard ». La papille, dans près de 50 % des cas, présente un œdème d'une importance variable, consécutif à des phénomènes compressifs induits par la tumeur. L'acuité visuelle, dans près de 95 % des cas, est soit normale soit subnormale. En revanche, le champ visuel présente souvent une atteinte généralement mineure, consistant en un élargissement de la tache aveugle ou en un defect périphérique ou fasciculaire. [58] Occasionnellement, une atteinte campimétrique majeure donne lieu à un champ de vision tubulaire. [98]

ÉVOLUTION

Les mélanocytomes observés au long cours présentent souvent une faible croissance, généralement confinée à la partie de la tumeur infiltrant la couche des fibres nerveuses de la rétine, à ne pas confondre avec une transformation maligne. La transformation maligne des mélanocytomes a été décrite dans un nombre limité de cas bien documentés. Son incidence est inconnue et provisoirement estimée, selon notre expérience, à 5 % pour les personnes de race caucasienne.

Les mélanocytomes peuvent par ailleurs être responsables d'une perte visuelle partielle ou totale, transitoire ou définitive, en raison des complications vaso-occlusives rétinienne qu'ils sont susceptibles d'engendrer. Ils peuvent enfin subir une nécrose et induire des phénomènes inflammatoires et une dispersion de pigment dans les cavités oculaires.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel des mélanocytomes doit essentiellement être établi avec des mélanomes parapapillaires, des hamartomes combinés de l'épithélium pigmentaire et de la rétine, des hypertrophies de l'épithélium pigmentaire juxtapapillaire et des mélanomes primaires de la papille.

Les mélanocytomes de la papille ne nécessitent aucune sanction thérapeutique particulière. Il est toutefois recommandé de les observer périodiquement de façon ininterrompue en raison du

risque de transformation maligne qu'ils comportent et des complications vaso-occlusives auxquelles ils sont susceptibles de donner lieu.

Mélanomes

Les mélanomes sont les tumeurs malignes primaires les plus fréquentes de l'œil. Ces tumeurs sont rares, voire exceptionnelles, dans les populations fortement pigmentées, africaines et asiatiques, et leur incidence dans la population caucasienne est estimée à près de 0,7 cas par 100 000 habitants par année. [98]

PHYSIOPATHOGÉNIE

Les mélanocytes uvéaux provenant de la crête neurale, les mélanomes issus de ces cellules ou de leurs précurseurs, sont donc d'origine ectodermique. Toutefois, l'oncogenèse des mélanomes est mal connue et le rôle des facteurs de risque éventuels endo- ou exogènes est mal élucidé.

Un certain pourcentage de mélanomes provient probablement d'une transformation maligne de nævi préexistants, mais la majorité d'entre eux se forment de novo. Les mélanocytoses oculaire et oculopalpébrale (nævus d'Ota) constituent un facteur de risque certain, et il existe un faisceau d'indices convergents en faveur du rôle des rayons ultraviolets (UV) dans la genèse de ces tumeurs. Enfin, la transmission génétique des mélanomes uvéaux, tout en étant possible, ne constitue pas un facteur de risque étiopathogénique majeur.

La mélanocytose oculaire correspond à une augmentation du nombre de mélanocytes, aux caractéristiques histopathologiques similaires à celles des cellules næviques, dans toutes les tuniques oculaires : sclérotique, épisclère, iris, corps ciliaire, choroïde et parfois papille. Sur la sclérotique, elle forme des taches ardoisées souvent confluentes (Fig. 3), la choroïde est sombre et empêche la transillumination du globe oculaire, et la pathologie étant le plus souvent unilatérale, il y a une hétérochromie irienne. Dans les cas de mélanocytose oculopalpébrale (nævus d'Ota), il existe également une hyperpigmentation cutanée qui s'étend dans les territoires de la première et seconde branche du trijumeau. Le risque de développer un mélanome uvéal sur une mélanocytose a été estimé de 35 à 50 % de plus que dans la population normale. [98]

PRÉSENTATION CLINIQUE

La présentation clinique des mélanomes dépend principalement de la taille, de la localisation, du degré de pigmentation de la tumeur, de l'intégrité de la lame de Bruch et de l'importance du décollement secondaire exsudatif.

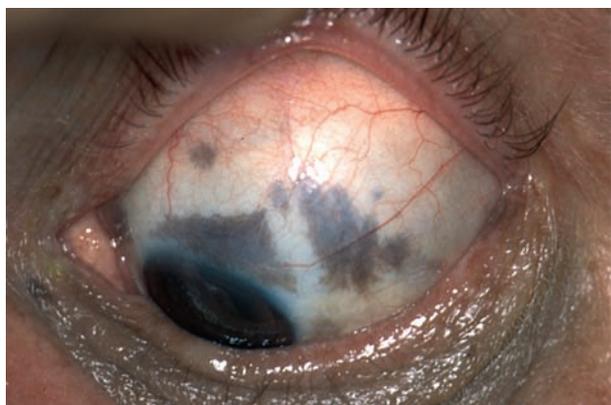


Figure 3 Mélanocytose oculopalpebrale. Taches ardoisées parfois confluentes de la sclérotique.

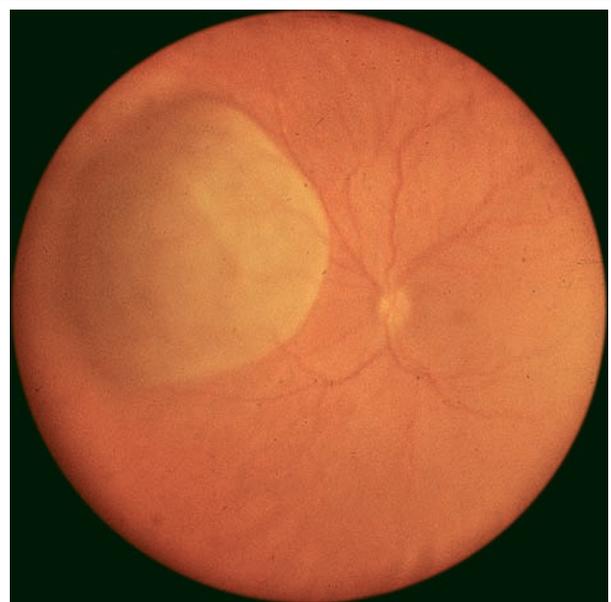


Figure 4 Mélanome nodulaire de la choroïde de taille moyenne (Image photographique pan-fundus).

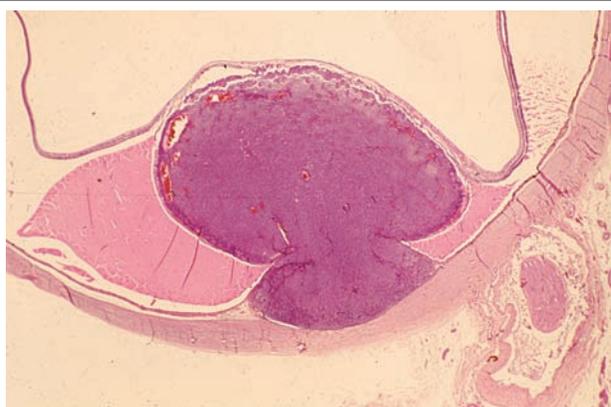


Figure 5 Mélanome de la choroïde en champignon (en « bouton de col de chemise »). Image histopathologique (hématoxyline-éosine : x 1,6).

■ Ophtalmoscopie

Les tumeurs de petite et moyenne taille, dont l'extension est contenue par une lame de Bruch intacte, ont une forme en dôme (Fig. 4). La rupture de la lame de Bruch permet à la tumeur de se développer sous la rétine en formant une sphère posée sur sa base et de prendre un aspect dit en « champignon », également appelé en « bouton de col de chemise » (Fig. 5).

Les petits mélanomes localisés au pôle postérieur présentent souvent, en surface, une quantité variable de dépôts de pigment

orange (Fig. 6). La présence de ce dernier traduit un dysfonctionnement des cellules de l'épithélium pigmentaire et s'associe à la présence de *pinpoints* à l'angiographie fluoresceinique.

Les mélanomes sont le plus souvent diffusément pigmentés et ont une coloration brun verdâtre. Ils peuvent toutefois n'être que partiellement pigmentés et, plus rarement, être entièrement apigmentés. Ils doivent dans ce cas être distingués des tumeurs métastatiques.

Un décollement secondaire séreux de la rétine accompagne presque toujours les mélanomes. D'étendue variable, il peut être discret et localisé au pourtour de la tumeur et dans la rétine inférieure, ou bulleux, voire parfois total (Fig. 7).

■ Formes cliniques et évolutives

Des phénomènes inflammatoires en chambre antérieure, une hémorragie et une dispersion pigmentaire dans le vitré et dans l'espace sous-rétinien sont parfois observés, principalement lorsque la tumeur est volumineuse, lorsqu'elle infiltre la rétine (mélanome de type Knapp-Rönne) (Fig. 8) ou enfin lorsqu'elle est nécrotique.

Les mélanomes qui s'étendent en direction du segment antérieur peuvent envahir le corps ciliaire et désinsérer la racine de l'iris (Fig. 9). Ce type de tumeur suscite souvent la formation de vaisseaux sentinelles (Fig. 10). L'observation de ce type de vaisseaux épiscléraux dilatés doit par conséquent toujours faire procéder à un examen de la périphérie rétinienne en dilatation pupillaire.

L'envahissement tumoral du segment antérieur par un mélanome de l'uvée postérieure peut provoquer une subluxation du cristallin, une cataracte et un glaucome. Ce type de glaucome secondaire peut être aigu par fermeture de l'angle camérulaire, en raison du déplacement vers l'avant du cristallin sous la pression de la masse tumorale ; il peut être consécutif à l'envahissement tumoral circonférentiel de l'angle iridocornéen et résulter enfin de l'encrassement du trabéculum par des macrophages chargés de pigment provenant de débris nécrotiques de la tumeur. Cette dernière forme se dénomme « glaucome mélanomatolytique ».

Un diagnostic tardif, une grande taille tumorale, des cellules particulièrement agressives constituent des facteurs de risque d'une extériorisation tumorale. Celle-ci a rarement lieu à travers une érosion sclérale, mais généralement à travers l'orifice d'une veine, soit vortiqueuse, soit aqueuse (Fig. 11). Les extériorisations postérieures, lorsqu'elles sont petites, sont encapsulées mais peuvent, si leur volume augmente, donner lieu à un envahissement tumoral de l'orbite.

L'envahissement tumoral du nerf optique est un événement rare qui doit être suspecté lorsqu'un mélanome qui envahit ou surplombe la papille s'accompagne d'une extinction de la fonction visuelle.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

■ Transillumination

La transillumination est une technique qui consiste à éclairer un globe oculaire en posant une source de lumière froide sur sa paroi. Elle peut être directe (observation du reflet pupillaire qui disparaît lorsque la source lumineuse est posée derrière la masse tumorale) ou indirecte (mise en évidence de l'ombre produite par la tumeur sur la paroi sclérale par un éclairage transpupillaire).

Cet examen permet de distinguer les tumeurs et pseudotumeurs (mélanomes, collections hémorragiques) généralement opaques, de tumeurs généralement transparentes ou translucides (hémangiomes, métastases). Il permet également de délimiter, au cours d'une intervention chirurgicale, le contour précis de la tumeur et constitue de ce fait une étape indispensable au traitement conservateur des mélanomes.

■ Ultrasonographie

L'ultrasonographie est l'examen complémentaire le plus important pour le diagnostic différentiel des tumeurs intraoculaires.

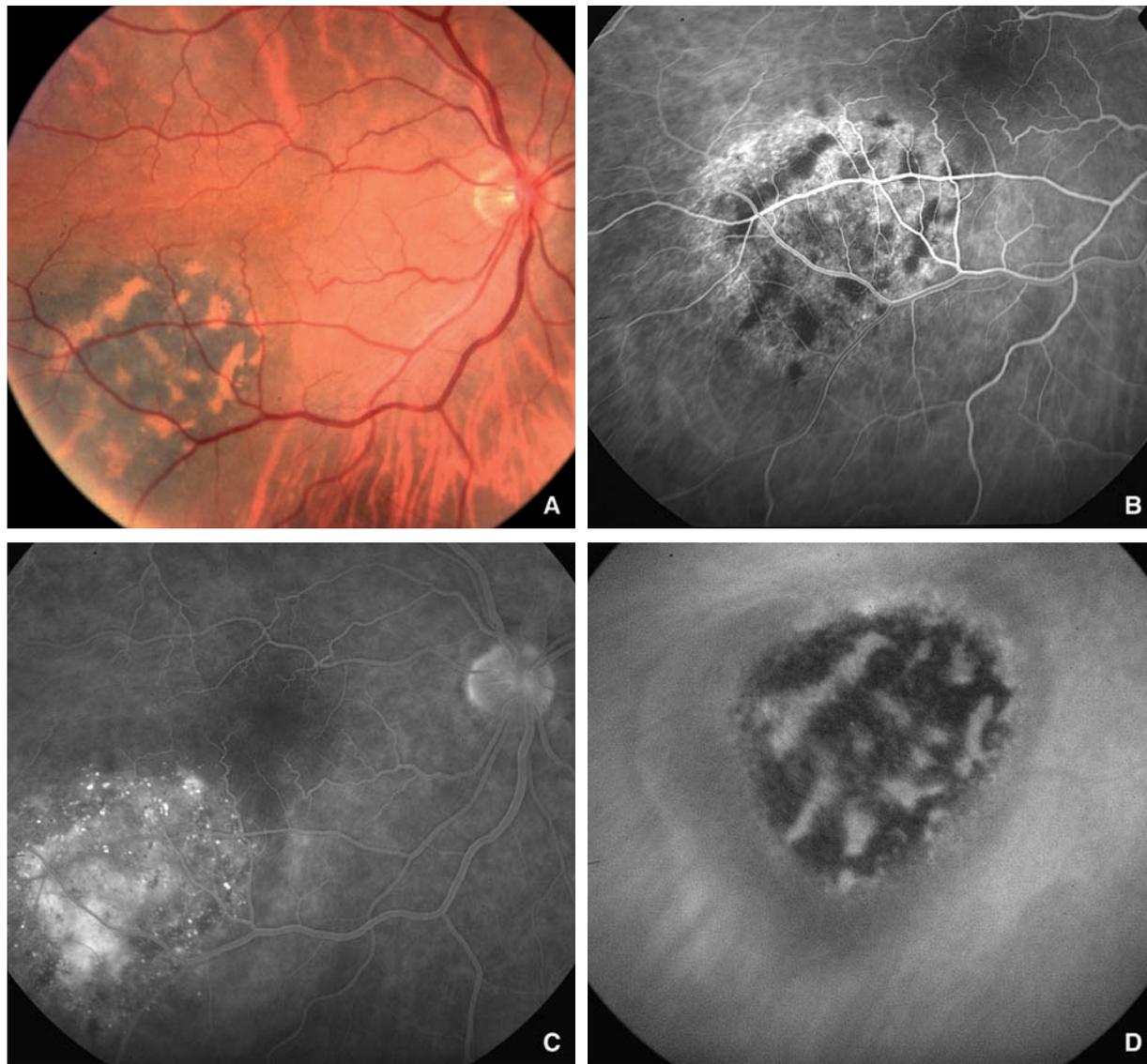


Figure 6 Mélanome de la choroïde de petite taille avec dépôts de pigment orange.

A. Image ophtalmoscopique.

B. Angiographie fluorescéinique. Séquence artérioveineuse. Effet écran des dépôts de pigment orange.

C. Angiographie fluorescéinique. Séquence tardive. Diffusion du produit de contraste dans la masse tumorale et au-delà de ses limites, dans le soulèvement secondaire exsudatif de la rétine. Présence de nombreux pinpoints.

D. Angiographie au vert d'indocyanine. Séquence tardive. Imprégnation par le produit de contraste des cellules de l'épithélium pigmentaire au métabolisme altéré, correspondant aux secteurs recouverts de pigment orange. Diffusion au-delà des limites de la tumeur.

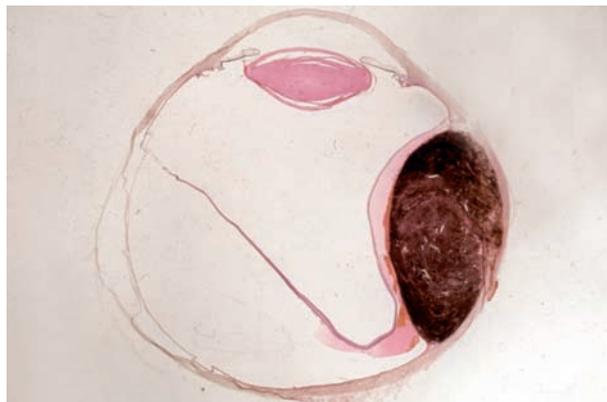


Figure 7 Mélanome de la choroïde. Tumeur fortement pigmentée en dôme avec décollement total de la rétine (hématoxyline-éosine : x 1).

En ultrasonographie A, les mélanomes présentent généralement une réflectivité moyenne à faible et une atténuation élevée. En ultrasonographie B, l'échostructure est régulière ou irrégulière, produit souvent une image d'excavation choroïdienne (Fig. 12A), comporte parfois des mouvements spontanés et ne présente jamais de mouvements d'arrêt. L'ultrasonographie B permet en outre l'identification du profil tumoral qui peut être en dôme ou en champignon (Fig. 12B), régulier ou irrégulier, et de réaliser des mesures précises de la distance entre le sommet de la tumeur et la paroi sclérale.

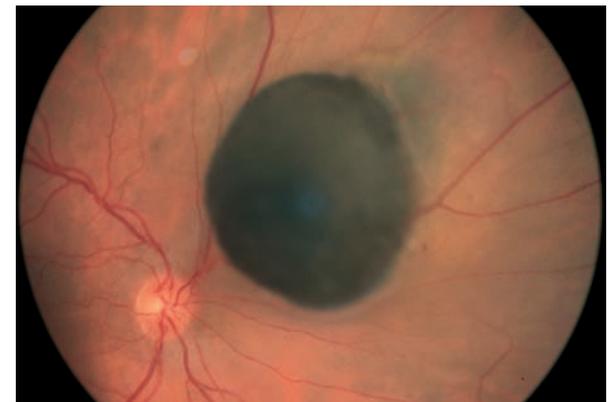


Figure 8 Mélanome de type Knapp-Rönne. Tumeur fortement pigmentée infiltrant la rétine.

L'ensemble de ces informations est utile au diagnostic différentiel des mélanomes avec des tumeurs d'aspect proche et à la planification d'un éventuel traitement conservateur.

■ Angiographie fluorescéinique et « indocyanine green »

Ces deux examens font partie de la routine d'investigation des tumeurs mélanocytaires de taille petite et moyenne, situées dans la choroïde rétroéquatoriale (Fig. 13).

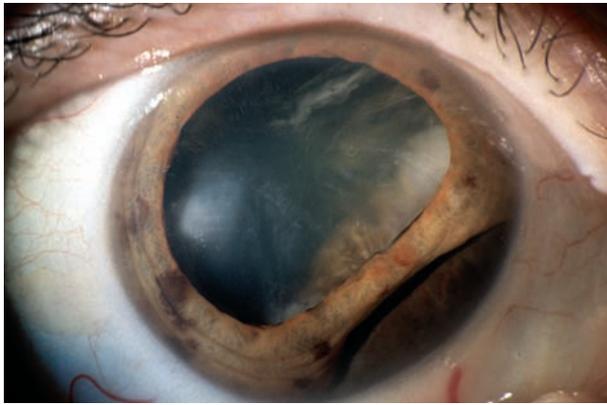


Figure 9 Invasion du segment antérieur par un mélanome de l'uvée postérieure. Désinsertion de la racine irienne, subluxation du cristallin et cataracte sectorielle.



Figure 10 Vaisseaux sentinelles en regard d'un mélanome envahissant le corps ciliaire.

À l'angiographie fluorescéinique, les mélanomes sont hyperfluorescents dans toutes les séquences de l'examen. Lorsque la

tumeur est peu pigmentée, il est parfois possible, dans les séquences veineuses, d'observer le réseau vasculaire tumoral, ce qui génère l'image dite en « double circulation ». Les altérations de l'épithélium pigmentaire à la surface de la tumeur sont nombreuses, donnant lieu à des phénomènes à la fois de diffusion et de rétention du produit de contraste. Une guirlande de *pinpoints* près du bord de la tumeur est fréquemment présente. Dans les séquences tardives, le produit de contraste diffuse dans le soulèvement séreux rétinien, produisant une image hyperfluorescente près du bord et à la surface de la tumeur.

L'angiographie au vert d'indocyanine est un examen particulièrement bien adapté à l'investigation des tumeurs de la choroïde. Elle fournit des renseignements sur l'étendue exacte de la tumeur, sa vascularisation et l'état fonctionnel de l'épithélium pigmentaire à son sommet et à son pourtour. Les mélanomes présentent généralement une vascularisation intratumorale anarchique, au contraire des tumeurs pigmentées bénignes qui présentent une vascularisation régulière, semblable à celle de la choroïde avoisinante, et les veines péri-tumorales sont dilatées et parfois repoussées par la masse tumorale. Des phénomènes de rétention et de diffusion du produit de contraste surviennent dans les séquences tardives de l'examen, en fonction de l'état métabolique de l'épithélium pigmentaire.

■ Test phosphore 32 (^{32}P)

Ce test est fondé sur le concept d'une captation plus forte du phosphore radioactif, injecté 48 heures avant la réalisation des mesures, par une tumeur métaboliquement active, tel le mélanome, que le tissu choroïdarien sain. Il est réalisé à l'aide d'un compteur Geigy miniaturisé et placé sur la paroi oculaire après désinsertion de la conjonctive, successivement en arrière de la tumeur et au regard de tissu sain. Ce test interventionnel ne fait plus partie des moyens d'investigation usuels des mélanomes, en raison de l'imprécision de ses résultats.

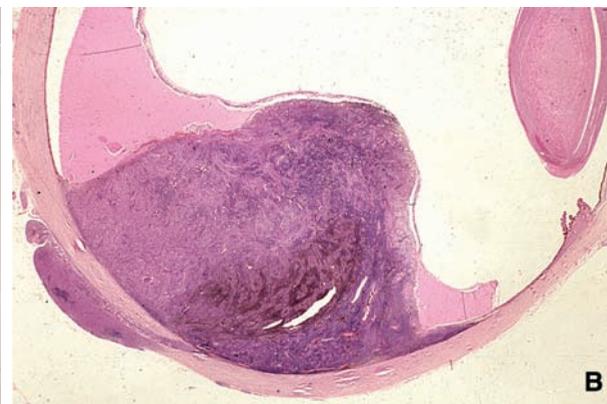


Figure 11 Mélanome de l'uvée extériorisée.

A. Extension extrasclérale antérieure.

B. Extension extrasclérale postérieure à travers l'orifice d'une veine vortexique (hématoxyline-éosine : x 1,3).

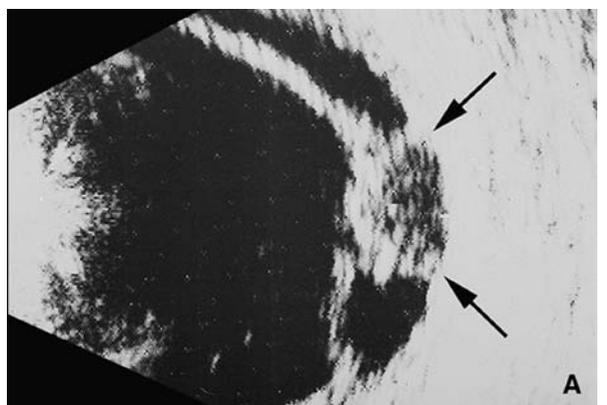


Figure 12 Mélanome de la choroïde. Ultrasonographie B.

A. Tumeur en dôme avec excavation choroïdienne (flèches). Décollement bulleux de la rétine.

B. Tumeur en champignon avec décollement de rétine sectoriel.

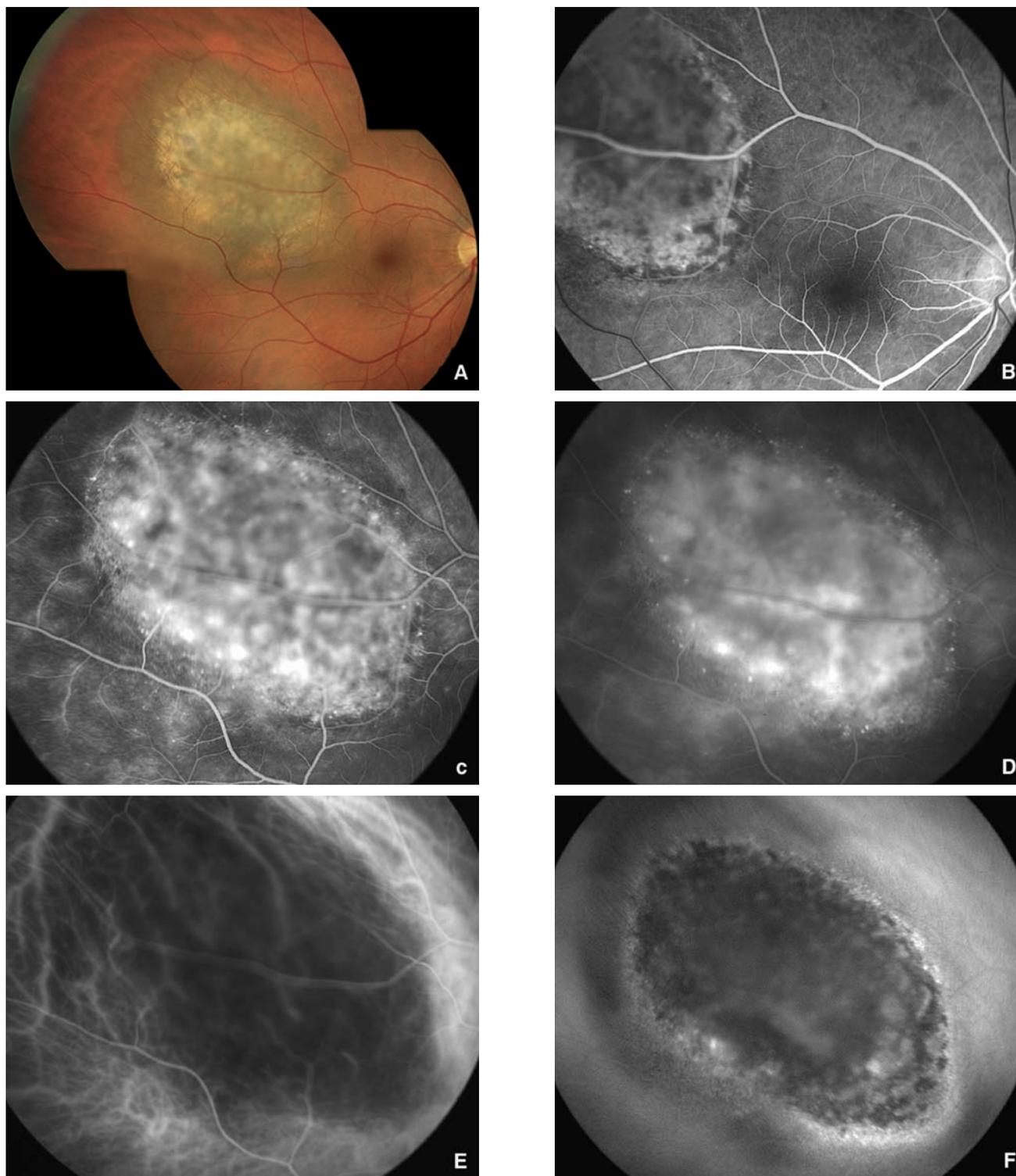


Figure 13 Image angiographique d'un mélanome de la choroïde de taille moyenne.
 A. Aspect ophtalmoscopique.
 B, C, D. Angiographies fluorescéiniques. Séquences artérioveineuses et tardives. Diffusion du produit de contraste dans la masse tumorale et dans le soulèvement séreux rétinien péri-tumoral. Pinpoints en bordure de la tumeur.
 E. Angiographie au vert d'indocyanine (ICG). Séquence artérioveineuse. Riche vascularisation intratumorale. Réseau vasculaire anarchique.

F. ICG. Séquence tardive. Hypofluorescence profonde du sommet de la tumeur recouverte de cellules de l'épithélium pigmentaire dont le métabolisme est supposé aboli. Hyperfluorescence des bords de la tumeur recouverts de cellules de l'épithélium pigmentaire, au métabolisme altéré. Diffusion du produit de contraste au-delà des limites tumorales.

■ Tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique

La tomodensitométrie, largement utilisée par le passé pour visualiser le profil des tumeurs intraoculaires en milieu trouble et pour détecter une extension extrasclérale ou une invasion tumorale du nerf optique, est à présent presque toujours remplacée par l'IRM.

En raison des caractéristiques paramagnétiques de la mélanine et des particularités du milieu magnétique du globe oculaire, les mélanomes intraoculaires sont hyperintenses par rapport au vitré en T1, hypo-intenses en T2 et captent le produit de contraste (Fig. 14). Cette image particulière permet, sous certaines réserves, de les différencier des métastases, des hémangiomes et des hématomes choroïdiens. Toutefois, les mélanomes apigmentés produisent des images confuses dont l'interprétation est délicate.

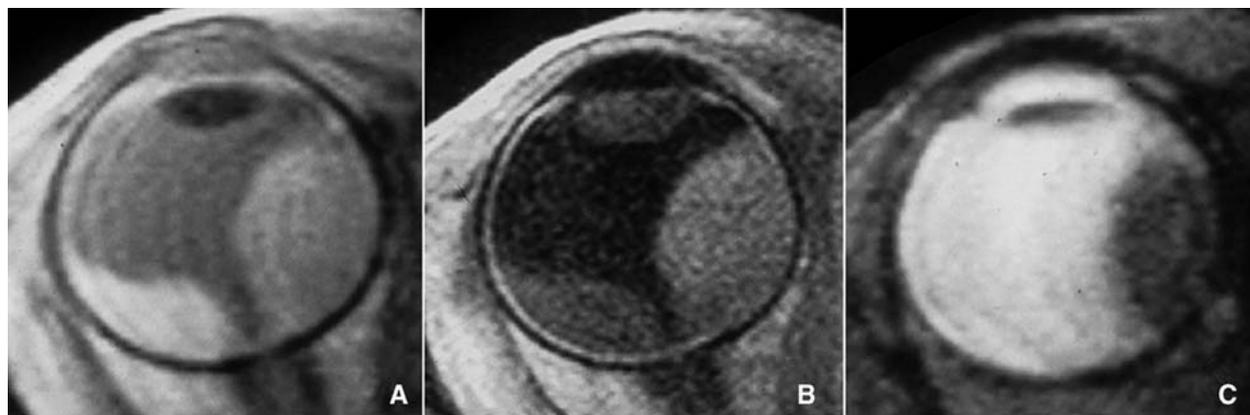


Figure 14 Imagerie par résonance magnétique d'un mélanome de la choroïde associé à un décollement secondaire exsudatif de la rétine.

A. Image pondérée T1. Tumeur et décollement de la rétine hyperintenses par rapport au vitré.

B. Injection du produit de contraste. Choroïde hyperintense et rehaussement relatif du signal de la tumeur.

C. Image pondérée T2. Tumeur hypo-intense par rapport au vitré. Décollement de rétine iso-intense par rapport au vitré.

Tableau 1. – Diagnostic différentiel des mélanomes et des pseudomélanomes

Diagnostic	Éléments principaux pris en compte pour le diagnostic différentiel
Nævi	Image caractéristique de la tumeur en angiographie fluorescéinique et ICG. En cas de doute, observation périodique de la tumeur
Métastases	Anamnèse pour la recherche d'une ancienne tumeur maligne systémique. Image caractéristique des métastases en ICG. Bilan général extensif à la recherche d'autres sites métastatiques éventuels
Hémangiome	Image caractéristique des hémangiomes en ophtalmoscopie indirecte et à l'ICG. Forte réflectivité des hémangiomes en ultrasonographie A
Mélanocytome de la papille	Diagnostic différentiel avec des petits mélanomes parapapillaires recouvrant ou envahissant la papille. Prise en considération des caractéristiques ophtalmoscopiques et angiographiques, essentiellement de la partie choroïdienne de la tumeur. En cas de doute, observation périodique
Hypertrophie congénitale de l'EP	Image ophtalmoscopique caractéristique des hypertrophies congénitales de l'EP, lésions parfois larges et étendues mais toujours planes
Hamartome combiné de l'EP et de la rétine	Localisation généralement parapapillaire de la tumeur. Membrane fibreuse en surface. Tortuosité vasculaire caractéristique en angiographie fluorescéinique
Schwannome	Tumeur apigmentée faiblement évolutive. Absence de critères cliniques ou paracliniques pathognomoniques. Cytoponction parfois requise
Pseudotumeur vasculaire acquise de l'adulte	Localisation préférentielle en périphérie temporale inférieure. Éventuelle association avec une pathologie inflammatoire. Coloration rose orangé caractéristique. Décollement de rétine contenant souvent une quantité abondante de dépôts lipidiques
DMLA	Hématome localisé en région maculaire. Âge avancé des patients. État de l'œil controlatéral qui présente généralement une atteinte similaire. Imagerie angiographique à la fluorescéine et ICG
Décollement de la choroïde	Anamnèse d'une intervention intraoculaire récente. Signes d'un syndrome d'effusion uvéale ou de cyclite annulaire exsudative. Microphthalmie ou nanophthalmie. Image ultrasonographique caractéristique d'un espace acoustiquement vide
Sclérite nodulaire	Anamnèse et image ophtalmoscopique évocatrices. Mise en évidence de l'épaississement scléral par ultrasonographie et IRM. Établissement du diagnostic par biopsie sclérale
Pseudotumeur granulomateuse	Coloration beige jaunâtre évocatrice. Réaction inflammatoire au cours de la phase active. Étiologies possibles : tuberculose, syphilis, sarcoïdose ou autres
Varice de l'ampoule des veines vortiqueuses	Localisation spécifique. Modification du volume dans les diverses positions du regard. Confirmation du diagnostic par ICG
Autres	Décollement rhytmogène. Rétinoschisis. Kystes du corps ciliaire. Luxation du cristallin dans le vitré. Corps étranger intraoculaire. Compression du globe par une tumeur orbitaire

ICG : angiographie au vert d'indocyanine ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; EP : épithélium pigmentaire ; DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge.

■ Biopsie tumorale

Des différentes techniques de biopsies des tumeurs de l'uvée postérieure, la cytoponction transvitreuse à l'aiguille fine (25 G) est la seule utilisée occasionnellement.

Cet examen est réalisé sous contrôle ophtalmoscopique et comporte des risques très limités de dissémination des cellules tumorales. Il nécessite toutefois d'avoir recours à une unité de cytopathologie très entraînée pour l'interprétation des résultats.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel des mélanomes de l'uvée postérieure doit s'effectuer avec une multitude de formations tumorales et pseudotumorales d'aspect proche. Les plus importantes et les plus fréquentes sont énumérées dans le Tableau 1, qui indique également les procédés de diagnostic les plus déterminants pour ce faire.

HISTOPATHOLOGIE

La classification histopathologique des mélanomes que nous utilisons est celle de McLean, Foster, Zimmerman et Gamel.^[52] Elle est issue de la classification de Callender-Wilder,^[9, 10] et établit le degré de malignité de la tumeur et son pronostic vital ; elle distingue :

- les nævi fusiformes ; absence de décès par métastases ;
- les mélanomes fusiformes : tumeurs composées exclusivement de cellules fusiformes A (cellules allongées avec noyau ovalaire et nucléole mal défini ou absent) et de cellules fusiformes B (cellules allongées avec noyau ovalaire au nucléole bien visible) ; faible pourcentage de décès par métastase ;
- les mélanomes mixtes (Fig. 15) : tumeurs composées d'un mélange de cellules fusiformes et épithélioïdes (cellules rondes ou polygonales de plus grande taille au noyau arrondi contenant un à deux nucléoles proéminents). Cette catégorie tumorale est subdivisée selon deux critères :

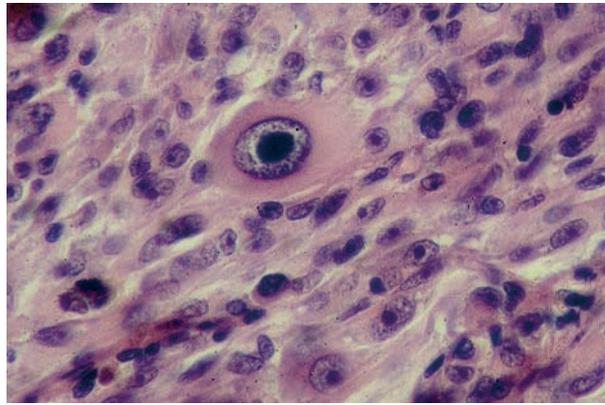


Figure 15 Mélanome de la choroïde de type mixte. Tumeur composée de cellules fusiformes et de cellules épithélioïdes de grande taille (hématoxyline-éosine : x 100).

- pourcentage de cellules épithélioïdes avec aggravation proportionnelle du pronostic vital : moins de 1 %, rares ; 1-50 %, en quantité moyenne ; plus de 50 %, prédominantes ;
- présence ou absence de cellules épithélioïdes de grande taille : absence, pronostic plus favorable ; présence, pronostic plus défavorable.

Le diagnostic histopathologique des mélanomes de l'uvée peut en pratique être facilité par des techniques courantes d'immunohistochimie et le recours aux antigènes, tels la protéine S100, le HMB45 et la Melan-A.

Hormis l'évaluation des critères cytologiques concordant avec le degré de malignité de la tumeur, l'examen histopathologique sert également à évaluer divers autres paramètres structurels de la tumeur, dont le rôle pronostique a également été établi :

- évaluation qualitative de la vascularisation tumorale. [23] Distinction de neuf types d'angioarchitecture (aspect normal – silence vasculaire – vaisseaux droits – vaisseaux parallèles – vaisseaux parallèles avec liaisons croisées – arcs – arcs avec embranchements – boucles – réseaux), avec aggravation proportionnelle du pronostic ;
- évaluation quantitative de la densité vasculaire par des techniques immunohistochimiques, [24] mise prudemment en parallèle avec le pronostic vital ;
- évaluation de la nécrose tumorale pouvant être induite, soit par ischémie, soit par réponse immunitaire. La nécrose tumorale est souvent accompagnée d'une infiltration lymphocytaire qui peut dès lors être respectivement secondaire ou primaire. Lorsque la nécrose est massive, elle est susceptible parfois d'empêcher la reconnaissance du type cellulaire ;
- évaluation des paramètres de prolifération cellulaire pouvant être réalisée :
 - par comptage du nombre de mitose ; [75]
 - par quantification de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) avec une technique d'incorporation de bromodésoxyuridine [45] ou par cytométrie de flux ; [38]
 - par immunohistochimie [4, 76] avec les antigènes Ki-67 et PC-10.

MÉLANOME MÉTASTATIQUE

Le site métastatique préférentiel des mélanomes de l'uvée est le parenchyme hépatique. Des métastases hépatiques, isolées ou non, ont été observées dans 80 à 100 % des cas de mélanomes uvéaux métastatiques dans les études réalisées au cours des 20 dernières années. [98] Les métastases peuvent également être, avec une moindre fréquence, cutanées et sous-cutanées, osseuses, pulmonaires et pleurales, ganglionnaires, gastro-intestinales, cérébrales, rénales et autres.

L'ultrasonographie et la tomодensitométrie abdominales, avec injection de produit de contraste, sont les examens de choix pour la

détection et le diagnostic d'une atteinte métastatique du foie. En cas de doute, l'IRM, la tomographie par émission de positons et la cytoponction confirment le diagnostic.

La survie des patients atteints de métastases hépatiques est brève. Selon diverses études, la survie moyenne, en l'absence de traitement, varie de 2 à 6 mois. Les traitements les plus efficaces pour cette pathologie sont actuellement la chimiothérapie intrahépatique associée ou non à une hépatectomie partielle [46] et la chimoembolisation. [61]

FACTEURS PRONOSTIQUES DES MÉLANOMES DE LA CHOROÏDE

De nombreux facteurs liés au profil clinique du patient, aux caractéristiques cytopathologiques et histopathologiques, à l'extension de la tumeur et au traitement appliqué, influencent le risque de métastatisation des mélanomes de l'uvée et sont résumés dans le Tableau 2.

TRAITEMENT CONSERVATEUR DES MÉLANOMES DE LA CHOROÏDE

La radiothérapie circonscrite est la principale technique thérapeutique utilisée pour le traitement conservateur des mélanomes de la choroïde. Ces tumeurs étant peu radiosensibles, leur stérilisation nécessite une dose d'irradiation élevée qui s'avère toxique pour la rétine et le nerf optique en raison de la radiosensibilité élevée de leur support vasculaire. De ce fait, il a été nécessaire de concevoir des techniques de radiothérapie permettant d'appliquer une dose d'irradiation élevée dans le volume cible tout en délivrant une quantité d'irradiation réduite ou négligeable dans les tissus avoisinants. Les méthodes de ce type d'irradiation dite « circonscrite » sont : la brachythérapie (radiothérapie de contact) et la téléthérapie par faisceau de protons accélérés.

■ Brachythérapie

La brachythérapie est effectuée au moyen de radioapplicateurs fixés transitoirement sur la sclérotique en regard de la base de la tumeur (Fig. 16). Quel que soit le radio-isotope utilisé, il existe des radioapplicateurs de différentes formes et de différents diamètres qui permettent la couverture précise de la base tumorale. Le temps d'application dépend de l'énergie du radio-isotope et de l'épaisseur de la tumeur. Il est calculé pour délivrer une dose d'irradiation de 90 à 100 Gy au sommet de la tumeur, partie la plus éloignée de la surface du radioapplicateur. En effet, l'irradiation délivrée dans le volume cible est inhomogène et présente un gradient énergétique allant de la base au sommet de la tumeur. Ce phénomène constitue un des désavantages de ce mode thérapeutique, l'autre étant la diffusion d'une dose d'irradiation élevée autour des limites de l'applicateur, source possible de complications radio-induites dans les tissus oculaires avoisinants.

Les applicateurs de cobalt 60 (^{60}Co), mis au point par Stallard vers 1950, [88] furent les premières plaques radioactives utilisées en ophtalmologie. Ces applicateurs, dont l'efficacité a été démontrée, ne sont plus qu'occasionnellement utilisés, en raison de l'énergie élevée des rayons gamma émis qui empêche l'utilisation de mesures efficaces de radioprotection oculaire, orbitaire et environnementale. En pratique courante, les applicateurs radioactifs le plus souvent employés actuellement sont les plaques de ruthénium/rhodium 106 ($^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$) et les plaques d'iode 125 (^{125}I).

Les applicateurs de $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ ont été conçus par Lommatzsch en 1968. [48] Ce radio-isotope émet des particules bêta d'une énergie leur permettant de parcourir en quantité suffisante une distance de 5 à 6 mm dans les tissus et est de ce fait réservé au traitement des tumeurs de faible épaisseur.

Les applicateurs de ^{125}I (Fig. 17), conçus et standardisés aux États-Unis vers 1980, [20, 59] contiennent un nombre variable d'aiguilles d'iode radioactif. Ce radio-isotope émet un rayonnement gamma de faible énergie permettant le blindage efficace de la face externe de

Tableau 2. – Facteurs pronostiques des mélanomes de l'uvée postérieure

Paramètres		Commentaires
Profil des patients	Âge	Pronostic plus défavorable des patients d'âge avancé [40, 62, 65, 79]
	Sexe	Absence d'influence
	Race	Données insuffisantes pour évaluation statistique
	État général	Données insuffisantes pour évaluation statistique
Caractéristiques cytopathologiques de la tumeur	Type cellulaire	Pronostic défavorable lié à la présence de cellules épithélioïdes et à leur pourcentage [16, 41, 49, 62]
	Activité proliférative	Relation significative entre un pronostic défavorable et une activité proliférative élevée, mise en évidence par l'index mitotique, [75] l'incorporation de Brd-Urd, [29] le Ki-67 [55] et le PC-10. [76] L'activité proliférative est toutefois probablement liée au type cellulaire, raison pour laquelle elle n'apparaît pas comme facteur indépendant dans diverses études multivariantes
	Critères cytomorphométriques objectifs	<i>Inversed standard deviation of nucleolar area</i> (ISDNA) Rôle pronostique identique à celui du type cellulaire de la tumeur
	Anomalies chromosomiques	La monosomie du chromosome 3 et la trisomie du chromosome 8 de la tumeur constituent des facteurs de mauvais pronostic
Composition de la tumeur	Angioarchitecture tumorale	La présence de boucles et de réseaux vasculaires a été fortement corrélée avec un pronostic défavorable [23]
	Densité vasculaire	Une forte densité vasculaire déterminée par des techniques immunohistochimiques a été corrélée à un pronostic défavorable [23, 51]
	Infiltration leucocytaire	Le pronostic de l'infiltration leucocytaire supposé de type immunitaire n'est pas clairement défini
Extension de la tumeur	Taille de la tumeur	Le diamètre de la tumeur, plus que l'épaisseur ou le volume, est un facteur pronostique [53, 75]
	Localisation de la tumeur	La localisation de la marge antérieure de la tumeur en avant de l'équateur est un facteur de mauvais pronostic [53, 75, 79]
	Infiltration de la sclérotique	Paramètre difficile à quantifier, probablement sans rôle pronostique significatif
	Extension extrasclérale de la tumeur	L'extériorisation tumorale est un facteur défavorable déterminant pour le pronostic vital et prédispose à la récurrence orbitaire en cas de traitement par énucléation [1, 40, 78, 89]
	Infiltration du nerf optique	Élément de mauvais pronostic, uniquement en présence d'une extension extrasclérale de la tumeur [1]
Autres paramètres liés à la tumeur	Délai d'observation avant le traitement	Malgré l'absence d'une étude prospective et randomisée démontrant l'absence de différence statistiquement significative entre la survie des patients traités dès le diagnostic établi et des patients traités après documentation objective d'une croissance tumorale, un faisceau d'indices témoigne en faveur de l'absence de différence
	Récurrence orbitaire après énucléation	La récurrence orbitaire après énucléation est un facteur de risque majeur, avec une mortalité liée à la tumeur à 5 ans avoisinant les 100 % [1, 71, 89]
Choix thérapeutique	Énucléation simple versus autres modalités thérapeutiques	Énucléation versus énucléation atraumatique : → absence de données suffisantes pour évaluation statistique Énucléation versus énucléation précédée d'une radiothérapie de l'orbite : → absence de différence statistiquement significative [13] Énucléation versus photocoagulation et versus thérapie transpupillaire : → absence de données suffisantes pour évaluation statistique Énucléation versus irradiation circonscrite : → absence de différence statistiquement significative [14] Énucléation versus exérèse chirurgicale de la tumeur : → absence de données déterminantes et absence probable de différence statistiquement significatives [15]

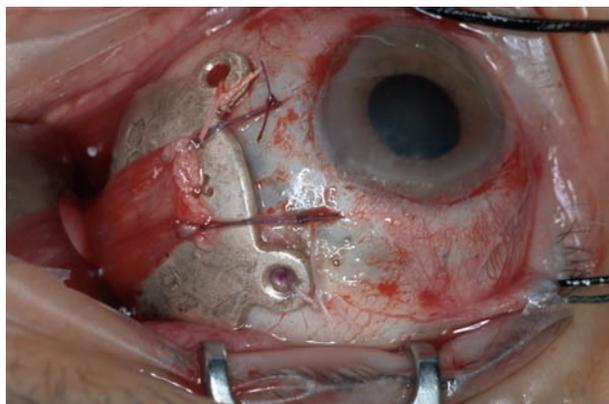


Figure 16 Applicateur de $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ fixé sur la paroi du globe oculaire. Muscle droit interne maintenu provisoirement par une anse au-dessus de la plaque radioactive.

L'applicateur qui délivre ainsi une irradiation monodirectionnelle. La bonne pénétrance de ce rayonnement dans les tissus permet le traitement de tumeurs d'une épaisseur de 10 mm et plus. Pour leurs divers avantages, les applicateurs de ^{125}I ont été choisis comme

moyen de traitement dans l'étude américaine randomisée Collaborative Ocular Melanoma Study group (COMS). [20, 91]

■ Irradiation par faisceau de protons accélérés

Les particules lourdes (protons, particules alpha, etc.) accélérées par un cyclotron ou un synchrotron, perdent progressivement leur énergie en traversant les tissus et provoquent une forte ionisation à leur point d'arrêt. En modulant le faisceau de protons issu de l'accélérateur de particule, il est possible d'obtenir des protons d'énergie variable produisant une irradiation homogène dans le volume cible (Fig. 18). Ce type d'irradiation d'une extrême précision nécessite de définir avec exactitude la position de la tumeur par des clips métalliques en tantale fixés autour de la base de la tumeur et dont la position est repérée par des radiographies de face et de profil. Pour le traitement, le patient est placé devant la sortie de l'accélérateur, sur un fauteuil stéréotaxique, la tête immobilisée par un masque individuel avec appui buccal (Fig. 19). La dose d'irradiation est de 60 Gy délivrée en quatre fractions.

Le traitement par faisceau de protons accélérés des mélanomes de la choroïde a été initié à Boston par Gragoudas et al. à partir de 1974. [31] En raison de ses nombreux avantages – irradiation

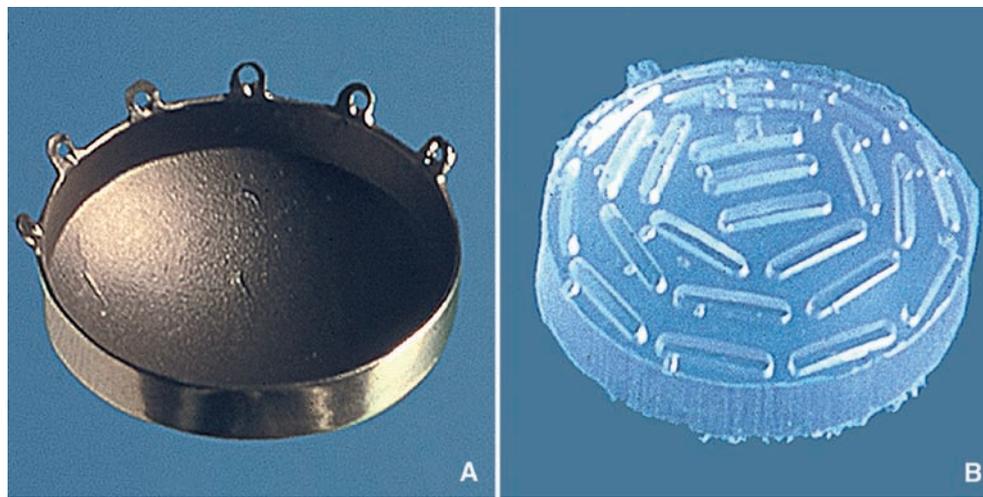


Figure 17 Applicateur de ^{125}I . Récipient métallique (A) et dispositif en silicone (B) pour la contention des aiguilles radioactives.

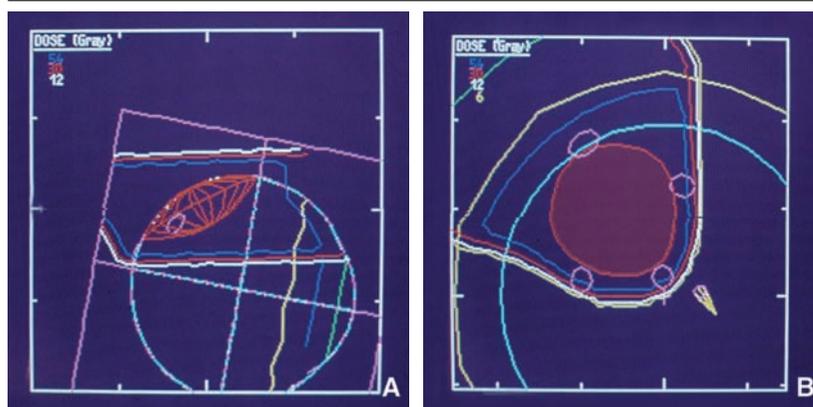


Figure 18 Plan de thérapie pour l'irradiation par faisceau de protons accélérés d'un mélanome de la choroïde paramaculaire. Disposition des isodoses d'irradiation autour de la masse tumorale localisée par quatre clips de tantale (isodose bleue = 90 % de la dose totale ; isodose blanche = 20 % de la dose totale).

A. Image de profil.
B. Image du fond d'œil.



Figure 19 Dispositif stéréotaxique pour le traitement des tumeurs intraoculaires par faisceau de protons accélérés.

homogène strictement limitée au volume cible prédéterminé, épargne des tissus avoisinants – l'utilisation de ce type d'irradiation s'est largement répandue et est devenue le mode thérapeutique le plus fréquemment utilisé en Europe pour le traitement des mélanomes de l'uvée. [98]

■ Résultats du traitement des mélanomes de la choroïde par irradiation circonscrite

Considérant l'absence de différence statistiquement significative entre la survie des patients traités par énucléation et celle des patients traités par irradiation, telle qu'elle ressort des résultats de l'étude COMS, [14] une attitude thérapeutique conservatrice est proposée pour toute tumeur accessible à une irradiation circonscrite. La survie des patients dépend du degré de malignité de la tumeur. Quel que soit le moyen thérapeutique utilisé, les facteurs de mauvais pronostic sont : un grand diamètre tumoral, l'extension extrasclérale

de la tumeur, l'âge avancé des patients et la localisation de la marge antérieure de la tumeur en avant de l'équateur. [32, 44, 47, 50, 100] Les métastases surviennent généralement au cours des 10 ans suivant le traitement, et le taux de mortalité des patients, lié à la tumeur, est de près de 25 à 30 %. [98]

La régression de la tumeur après le traitement est généralement lente et se poursuit sur 3 à 5 ans. La cicatrice, stérile et inactive, est rarement plane et atrophique et conserve le plus souvent un certain volume (Fig. 20). Le risque de récurrence après une irradiation incomplète de la masse tumorale, 5 ans après le traitement, est de 1,1 % pour le faisceau de protons, [21] de 4,2 à 15 % [36, 95] pour les plaques de ^{125}I et peut s'élever à près de 40 % [92] pour les plaques de $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$. La récurrence de la tumeur après un traitement conservateur est un facteur de mauvais pronostic pour la survie des patients.

Les chances de conservation du globe oculaire après irradiation dépendent du volume et plus encore de l'épaisseur de la tumeur, de l'étendue du décollement secondaire exsudatif de la rétine avant le traitement et du contrôle local de la tumeur. Selon une étude randomisée, le risque d'avoir à recourir à l'énucléation après un traitement conservateur est plus élevé, de façon statistiquement significative, après une brachythérapie gamma avec des plaques de ^{125}I qu'après une téléthérapie avec des particules lourdes accélérées. [11]

Les complications principales du traitement conservateur, susceptibles de conduire à une perte fonctionnelle partielle ou totale, sont les pathologies vaso-occlusives, telles la rétinopathie, la maculopathie et la neuropathie optique radiales, le glaucome néovasculaire dont l'étiopathogénie est mixte, la cataracte secondaire actinique, l'extension parfois totale du décollement secondaire exsudatif de la rétine et l'hémorragie vitréenne massive. La conservation d'une fonction visuelle utile dépend donc de la localisation et du volume initial de la tumeur ainsi que de l'étendue du décollement secondaire exsudatif de la rétine.

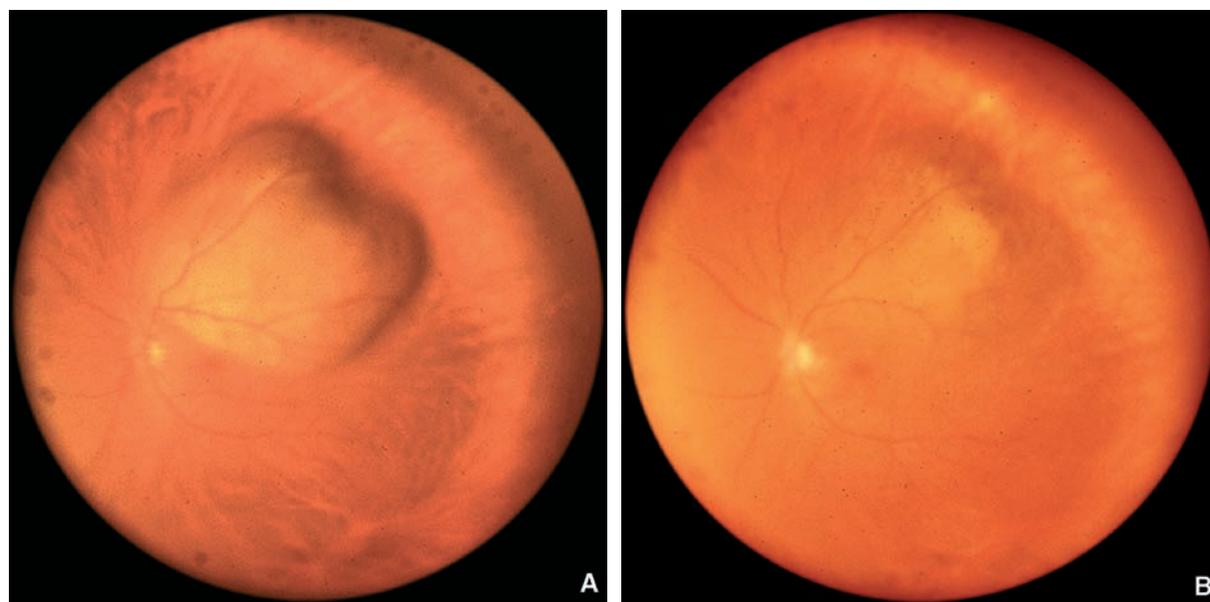


Figure 20 Traitement par faisceau de protons accélérés d'un mélanome de la choroïde.

A. Observation initiale.

B. Image du fond d'œil 1 an après traitement. Régression notable de la masse tumorale. Absence de complications radio-induites.

■ Autres modalités thérapeutiques

Diverses techniques de photoablation et d'exérèse chirurgicale de la tumeur sont occasionnellement utilisées pour le traitement conservateur des mélanomes de la choroïde.

– La photocoagulation laser et xénon était parfois utilisée avant la standardisation des méthodes de radiothérapie circonscrite mais elle est actuellement pratiquement abandonnée en raison du risque élevé de récurrences.

– La thermothérapie transpupillaire est fondée sur le concept d'une élévation de la température dans le volume tumoral, suffisante pour produire la nécrose des cellules sans toutefois provoquer de coagulation.^[56, 57] L'utilisation de ce mode thérapeutique ne s'est pas généralisée en raison des risques de récurrence, s'il n'est pas associé à une irradiation de la base tumorale par applicateurs radioactifs.

– L'exérèse chirurgicale de la tumeur par choroïdectomie ou cyclochoroïdectomie partielle est une intervention chirurgicale délicate pratiquée sous anesthésie générale en hypotension artérielle contrôlée.^[15] Cette intervention permet d'obtenir, en l'absence de complications, des résultats fonctionnels favorables. Toutefois, en raison d'un risque élevé de récurrences et du nombre élevé de complications per- et postopératoires, l'exérèse chirurgicale est réservée à certains cas particuliers et sélectionnés.

Hémangiomes de la choroïde

Les hémangiomes de la choroïde sont des tumeurs vasculaires bénignes qui peuvent se présenter, soit sous forme de tumeurs circonscrites et isolées, soit sous forme d'hémangiomes diffus liés au syndrome de Sturge-Weber.

HÉMANGIOMES CIRCONSCRITS

Les hémangiomes circonscrits sont des tumeurs rares. Ils sont généralement diagnostiqués chez des personnes âgées de 30 à 60 ans à l'occasion d'une symptomatologie non spécifique : baisse de la vue, métamorphopsies, phosphènes, scotome ou autres.

■ Ophtalmoscopie

À l'examen ophtalmoscopique, ces tumeurs sont rondes ou ovalaires, leur diamètre varie généralement de 6 à 10 mm et leur épaisseur de 2 à 4 mm. Elles sont situées dans la choroïde postérieure, ont une coloration rouge orangé et sont fréquemment entourées d'un anneau pigmenté sombre (Fig. 21). La rétine, lorsque la tumeur est symptomatique, présente un décollement séreux exsudatif d'une étendue variable.

L'épithélium pigmentaire à la surface de la tumeur est généralement fortement altéré, donnant lieu à des phénomènes de métaplasies fibreuses qui peuvent, soit être confinées en surface, soit migrer en direction maculaire et en position fovéolaire. D'autre part, un œdème cystoïde de la rétine est souvent présent à la surface de la tumeur et en région maculaire.^[83, 98]

■ Examens complémentaires

Le diagnostic différentiel des hémangiomes circonscrits de la choroïde doit comprendre les mélanomes apigmentés, les métastases uniques, les schwannomes, les ostéomes et diverses pathologies pseudotumorales telles que la chorio-rétinopathie séreuse centrale, la sclérite nodulaire et autres. Le diagnostic est évoqué par l'image caractéristique de la tumeur en ophtalmoscopie indirecte binoculaire et confirmé par l'angiographie fluorescéinique, l'ICG, l'ultrasonographie A et B et, dans des cas sélectionnés, par l'IRM. Les éléments essentiels pris en compte lors de l'interprétation des images fournies par ces examens sont :

- à l'angiographie fluorescéinique : hyperfluorescence précoce, destruction de l'épithélium pigmentaire d'importance variable à la surface de la tumeur ;
- à l'ICG : vaisseaux nourriciers clairement identifiables dans les séquences artérielles précoces, forte hyperfluorescence dans les séquences intermédiaires et phénomène d'évacuation du produit de contraste (*wash-out*) dans les séquences tardives ;^[73]
- à l'ultrasonographie A : forte réflectivité (80 à 100 %) et faible atténuation ;
- à l'ultrasonographie B : forme tumorale en dôme, absence généralement d'excavation choroïdienne ;
- à l'IRM : tumeur hyperintense par rapport au vitré en T1 et iso-intense en T2 ; forte captation du produit de contraste.

■ Traitement

Les hémangiomes de la choroïde peuvent être traités par photocoagulation, par radiothérapie et par photothérapie dynamique. Seules les tumeurs symptomatiques et celles qui présentent une menace pour la vision sont traitées. Le traitement a pour buts d'une part de réappliquer la rétine et d'autre part de freiner la métaplasie des cellules de l'épithélium pigmentaire et de faire régresser la fibrose sous-rétinienne.

– La photocoagulation laser permet la réapplication généralement de façon transitoire de la rétine, et son action sur le processus de fibrose est limité. Elle ne peut par ailleurs être appliquée de façon efficace sur les hémangiomes situés dans la région maculaire. Actuellement, elle est donc rarement utilisée.

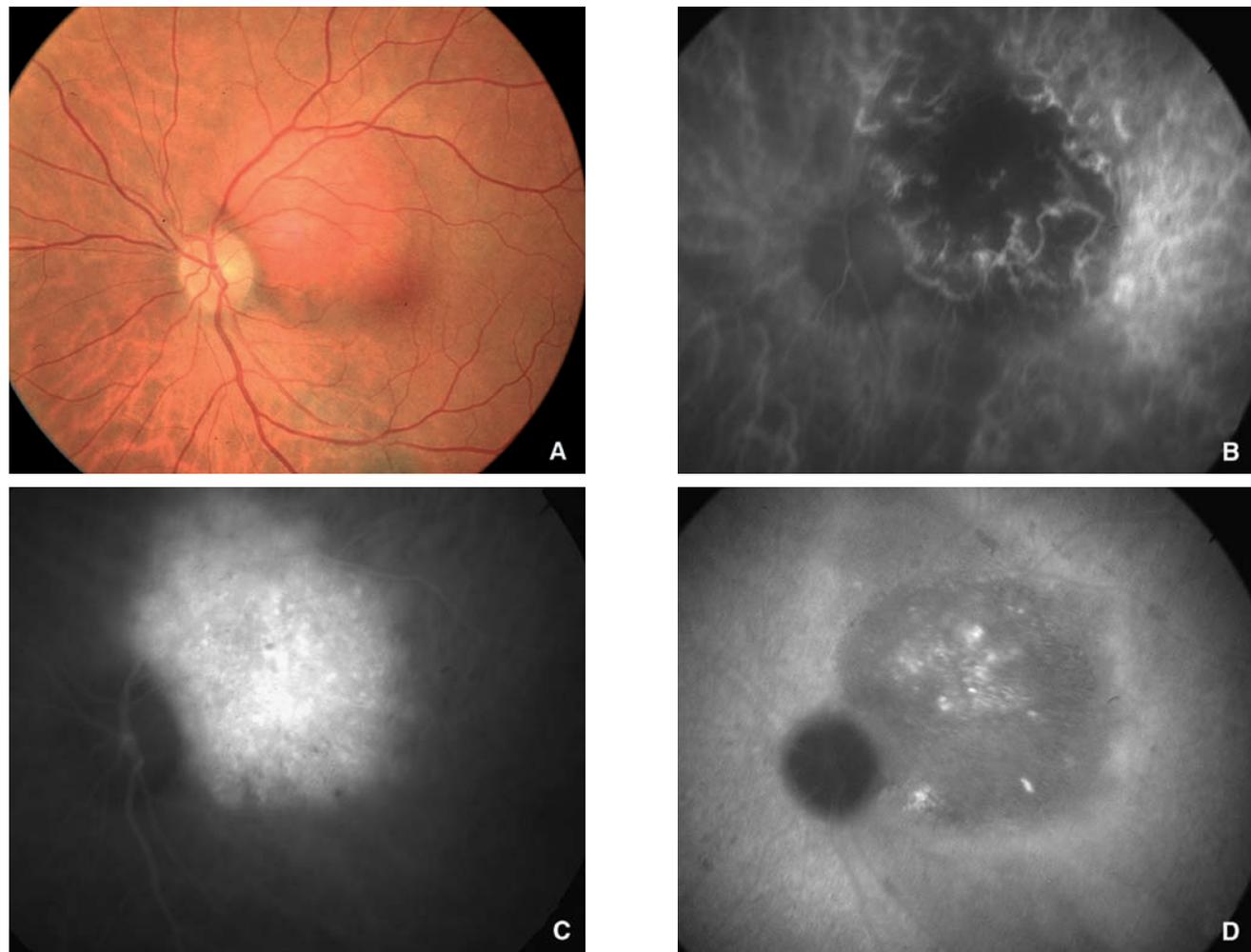


Figure 21 Hémangiome de la choroïde. Imagerie en angiographie au vert d'indocyanine (ICG).

A. Image ophtalmoscopique. Tumeur parapapillaire de coloration rouge orangé.
B. ICG. Séquence artériovéneuse. Vaisseaux nourriciers de la tumeur clairement identifiables sur un fond sombre.

C. ICG. Séquence intermédiaire. Forte hyperfluorescence de la tumeur.
D. ICG. Séquence tardive (1 h). Phénomène d'évacuation du produit de contraste (wash-out). Hypofluorescence de la masse tumorale avec points fortement fluorescents en surface. Diffusion du produit de contraste au-delà des limites tumorales.

– La radiothérapie peut être externe^[34] ou circonscrite, soit par applicateurs radioactifs,^[34, 99] soit par faisceau de protons accélérés.^[35, 102] La dose d'irradiation utilisée est faible et n'entraîne aucun effet nocif. La rétine est, dans tous les cas, réappliquée de façon définitive, le processus de fibrose est arrêté et les hémangiomes régressent progressivement. Les résultats fonctionnels dépendent de l'importance des altérations maculaires préexistantes.

– La photothérapie dynamique^[74] donne, à court et moyen termes, des résultats identiques à ceux de la radiothérapie circonscrite dans les cas de tumeurs non associées à une forte altération métaplasique de l'épithélium pigmentaire. L'efficacité de cette thérapie à moyen et long terme n'est pas connue.

HÉMANGIOMES DIFFUS

Les hémangiomes diffus sont observés dans le cadre du syndrome de Sturge-Weber qui fait partie des phacomatoses. Ce syndrome associe un naevus flammeus du visage (Fig. 22) à un hémangiome diffus de la choroïde, un glaucome et un hémangiome leptoméningé. Les lésions décrites peuvent être uni- ou bilatérales et le syndrome peut être complet ou incomplet.^[98]

À l'examen ophtalmoscopique ainsi qu'à l'examen ultrasonographique, les limites des hémangiomes diffus ne sont en général pas clairement identifiables. Le fond d'œil a une coloration rouge brillante décrite sous le terme de « *tomato ketchup fundus* ». Un décollement de la rétine d'importance variable est souvent présent et peut occasionnellement être total.

Ces tumeurs sont le plus souvent diagnostiquées dans l'enfance ou l'adolescence. Non traitées, elles conduisent à un décollement total



Figure 22 Syndrome de Sturge-Weber. Naevus flammeus du visage.

de la rétine, à une perte fonctionnelle et parfois à un glaucome néovasculaire. L'irradiation externe globale ou circonscrite à faible dose est la technique thérapeutique de choix.

Ostéomes de la choroïde

Les ostéomes de la choroïde sont des tumeurs rares et bénignes qui surviennent de préférence chez les femmes (plus de 85 % des cas décrits). Ils sont diagnostiqués généralement chez des personnes jeunes, âgées de 20 à 30 ans. Ils peuvent être uni- ou bilatéraux, isolés ou familiaux.

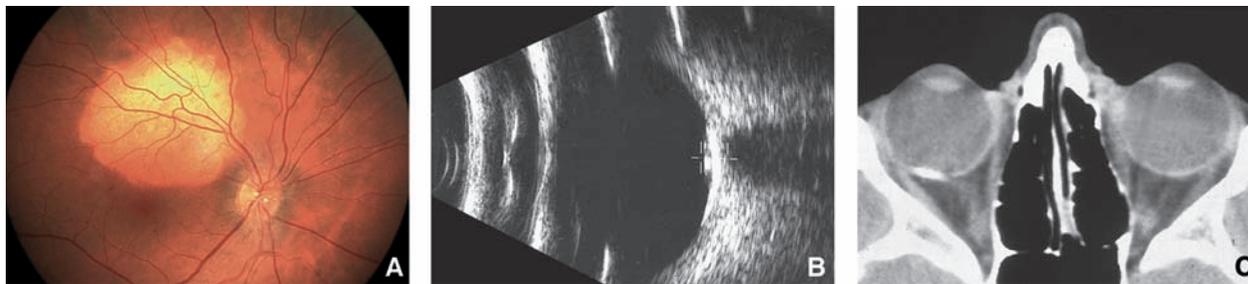


Figure 23 Ostéome de la choroïde.

A. Image ophtalmoscopique. Tumeur de coloration beige jaunâtre située au pôle postérieur à proximité de la papille.

B. Ultrasonographie B. Forte réflectivité de la tumeur et atténuation du signal ultrasonore produisant une ombre acoustique dans la graisse orbitaire.

C. Tomodensitométrie orbitaire. Tumeur radio-opaque apparemment incluse dans la paroi du globe oculaire.

OPHTALMOSCOPIE

À l'examen ophtalmoscopique, ces tumeurs sont situées au pôle postérieur, à proximité ou au contact de la papille. Elles sont planes, avec des bords festonnés, de coloration beige jaunâtre et d'un diamètre variant de 2 à 20 mm (Fig. 23A). Des boucles vasculaires correspondant à des anastomoses entre la vascularisation tumorale et les vaisseaux de la choroïde sous-jacents, à travers les canaux haversiens, sont occasionnellement présentes à la surface tumorale. La présence d'un soulèvement séreux plat de la rétine est souvent observée à la surface de la tumeur. [5, 43, 63, 80, 81, 98]

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic est posé sur l'image ophtalmoscopique caractéristique et confirmé par ultrasonographie et tomographie.

- En ultrasonographie B, les ostéomes présentent une forte réflectivité et une atténuation complète du signal ultrasonore produisant une ombre acoustique dans la graisse orbitaire (Fig. 23B).
- En tomographie, les ostéomes forment une plaque radio-opaque située dans la paroi postérieure du globe oculaire. Cette image est pathognomonique (Fig. 23C).

ÉVOLUTION

Les ostéomes de la choroïde sont composés d'un tissu osseux mature comportant de larges espaces caverneux tapissés de cellules endothéliales. [26] Leur origine et leur pathogenèse sont inconnues. Ces tumeurs présentent souvent une faible évolutivité sur une longue période d'observation (40 % des cas sur une période de 5 ans). [3] Ils peuvent également apparaître spontanément dans l'œil controlatéral d'un patient initialement atteint d'un ostéome unilatéral. [3, 28, 81] Ils peuvent d'autre part présenter une réduction du volume et une décalcification, phénomènes attribués à une action ostéoclastique au sein de la tumeur. [3, 6, 93]

L'évolution des ostéomes peut être compliquée par la prolifération d'une membrane néovasculaire. Ces membranes sont situées de préférence en périphérie de la tumeur, à proximité de la macula. Dans 50 % des cas environ, elles sont extrafovéolaires et donc accessibles à un traitement par photocoagulation laser. [3, 33, 98] Les membranes sous-fovéolaires semblent pouvoir bénéficier d'un traitement par photothérapie dynamique. [60]

Métastases de la choroïde

La présence de foyers métastatiques dans la choroïde, découverts à l'examen histopathologique post mortem chez des personnes décédées d'un carcinome généralisé, est une observation fréquente. [22] La plupart de ces métastases surviennent dans les stades ultimes de la maladie et sont de petite taille ; asymptomatiques, elles ne sont pas diagnostiquées cliniquement. En pratique courante, les tumeurs métastatiques symptomatiques de la choroïde, que nous sommes amenés à traiter, sont près de 15 fois moins fréquentes que les mélanomes. [101]

Tableau 3. – Métastases intraoculaires, localisation de la tumeur primaire. [98]

Localisation de la tumeur primaire	Hommes	Femmes
Carcinome mammaire	6,5 %	75,1 %
Carcinome bronchopulmonaire	42,1 %	11,0 %
Carcinome buccal	7,9 %	–
Carcinome du tube digestif	15,8 %	2,2 %
Carcinome de la thyroïde	1,3 %	–
Carcinome urogénital	7,8 %	2,8 %
Carcinoïde pulmonaire	2,6 %	1,2 %
Mélanome	5,3 %	3,3 %
Origine inconnue	10,7 %	4,4 %

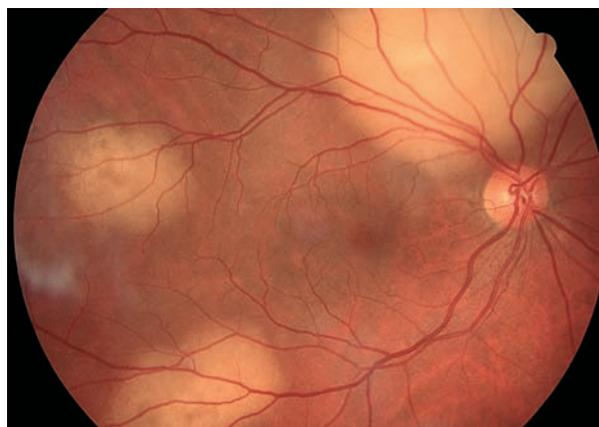


Figure 24 Métastases choroïdiennes d'un carcinome du sein chez une patiente âgée de 39 ans. Tumeurs multiples situées au pôle postérieur.

ORIGINE

Les tumeurs le plus souvent à l'origine des métastases [25, 86, 90, 98] sont le carcinome du sein chez la femme et le carcinome bronchopulmonaire chez l'homme (Tableau 3). Les métastases uvéales des carcinomes mammaires se manifestent en général 2 à 4 ans après le traitement de la tumeur primaire. En revanche, le diagnostic de métastases d'un carcinome bronchopulmonaire est fréquemment concomitant au diagnostic de la tumeur primaire et peut même le précéder.

OPHTALMOSCOPIE

Les métastases uvéales des carcinomes surviennent de préférence dans la choroïde postérieure ; elles peuvent être uniques ou multiples, uni- ou bilatérales. Elles sont de coloration beige jaunâtre et de forme plate et infiltrative aux marges mal définies, ou en forme de dôme (Fig. 24). Elles sont accompagnées d'un décollement de la rétine localisé ou bulleux.

DIAGNOSTIC ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le diagnostic est établi sur la base de l'aspect ophtalmoscopique caractéristique, sur l'anamnèse des patients et le résultat de l'examen systémique qui révèle généralement d'autres sites métastatiques. Les tumeurs qui posent le plus souvent des problèmes de diagnostic différentiel sont les mélanomes achromes de taille moyenne qui peuvent imiter l'aspect de métastases nodulaires uniques. D'autres pathologies peuvent encore imiter l'aspect clinique des métastases tels les naevi apigmentés, les hémangiomes de la choroïde, les calcifications sclérochoroïdiennes, les granulomes, la maladie de Harada, le syndrome d'effusion uvéale et les foyers de sclérite postérieure nodulaire.^[98] Le recours à différents examens complémentaires permet souvent d'établir le diagnostic et de préciser l'étendue de l'atteinte tumorale. Les caractéristiques usuelles des tumeurs métastatiques dans les divers examens complémentaires sont les suivantes :

- angiographie fluorescéinique : image angiographique d'apparence identique à celle des petits mélanomes apigmentés ; altérations marquées de l'épithélium pigmentaire permettant d'observer la diffusion du produit de contraste dans la masse tumorale ; *pinpoints* en nombre variable ; diffusion généralement limitée du produit de contraste dans le liquide sous-rétinien au-delà des limites de la tumeur ;^[103]
- ICG : hypofluorescence précoce marquée de la tumeur et effet de masque sur les vaisseaux choroïdiens de gros calibre ; hyperfluorescence homogène dans les séquences intermédiaires ; hypo-, iso- ou hyperfluorescence dans les séquences tardives avec parfois phénomène d'évacuation du produit de contraste (*wash-out*) ;^[37, 70, 84]
- ultrasonographie A : réflectivité variable et atténuation relativement élevée ;

- ultrasonographie B : forme tumorale généralement en dôme ; surface parfois ondulée ou ombiliquée ;
 - biomicroscopie ultrasonore : mise en évidence d'une éventuelle invasion tumorale du corps ciliaire cliniquement indétectable ;
 - IRM : tumeur relativement hyperintense par rapport au vitré en T1 et relativement hypo-intense en T2 ; captation du produit de contraste plus faible que celle produite par les mélanomes ;^[17]
 - cytoponction : la cytoponction transvitréenne à l'aiguille fine, dans des cas sélectionnés, contribue à établir un diagnostic définitif.^[87]
- La survie des patients atteints de métastases choroïdiennes dépend essentiellement de la nature de la tumeur primaire et de l'étendue de l'atteinte métastatique généralisée au moment du diagnostic. La survie moyenne des patients avec métastases d'un carcinome du sein est de 7 à 12 mois et de ceux avec métastases d'un carcinome bronchopulmonaire de 3,5 mois.^[54, 68, 77, 90, 101]

TRAITEMENT

Les métastases choroïdiennes des carcinomes peuvent, dans certains cas, régresser ou se stabiliser sous l'effet d'une chimio- ou d'une hormonothérapie. Toutefois, cette réponse est généralement incomplète et conduit à des récives.^[54] Les métastases multiples, bilatérales, et les tumeurs aux bords mal définis sont traitées de préférence par radiothérapie externe globale avec des photons et les tumeurs uniques aux bords francs par radiothérapie circonscrite, par brachythérapie ou par téléthérapie aux protons.^[67, 69, 72, 85, 94] La dose d'irradiation préconisée est de 35 Gy et elle induit généralement une régression rapide de la tumeur, aboutissant à la formation d'une cicatrice plane en l'espace de 3 à 4 mois. Les chances de récupération partielle de la fonction visuelle, selon différentes estimations, varient de 40 à 60 % et les chances de conserver le globe oculaire sont de près de 100 %.

Références

- [1] Affeldt JC, Minckler DS, Azen SP, Yeh L. Prognosis in uveal melanoma with extrascleral extension. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1975-1979
- [2] Augsburger JJ, Schroeder RP, Territo C, Gamel JW, Shields JA. Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 911-917
- [3] Aylward GW, Chang TS, Pautler SE, Gass JD. A long-term follow-up of choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1337-1341
- [4] Bardenstein DS, Char DH, Kaleta-Michaels S, Kroll SM. Ki-67 and bromodeoxyuridine labeling of human choroidal melanoma cells. *Curr Eye Res* 1991; 10: 479-484
- [5] Browning DJ. Choroidal osteoma. Observations from a community setting. *Ophthalmology* 2003; 110: 1327-1334
- [6] Buettner H. Spontaneous involution of a choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1517-1518
- [7] Butler P, Char DH, Zarbin M, Kroll S. Natural history of indeterminate pigmented choroidal tumors. *Ophthalmology* 1994; 101: 710-716
- [8] Callanan DG, Lewis ML, Byrne SF, Gass JD. Choroidal neovascularization associated with choroidal nevi. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 789-794
- [9] Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1931; 36: 131-141
- [10] Callender GR, Wilder HC. Melanoma of the choroid: the prognostic significance of argyrophil fibers. *Am J Cancer* 1935; 25: 251-258
- [11] Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology* 1993; 100: 1547-1554
- [12] Collaborative Ocular Melanoma Study Group Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma. COMS report N° 5. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1537-1544
- [13] Collaborative Ocular Melanoma Study Group The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report N° 10. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 779-796
- [14] Collaborative Ocular Melanoma Study Group The COMS randomized trial of Iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma. III: Initial mortality findings: COMS report N° 18. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 969-982
- [15] Damato BE, Paul J, Foulds WS. Risk factors for metastatic uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 109-116
- [16] Davidorf FH, Lang JR. The natural history of malignant melanoma of the choroid: small vs large tumors. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975; 79: 310-320
- [17] De Potter P, Shields JA, Shields CL. Tumors of the uvea. De Potter P, Shields JA, Shields CL, eds. *MRI of the eye and orbit* Philadelphia: JB Lippincott, 1995; 55-92
- [18] Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, Plancher C, Asselain B. Facteurs de risque pour la dégénérescence des naevi choroïdiens : étude rétrospective sur 135 cas. *J Fr Ophtalmol* 2001; 24: 610-616
- [19] Duquesne N, Hajji Z, Jean-Louis B, Grange JD. Décompensation exsudative anatomique et fonctionnelle de 12 naevi choroïdiens. *J Fr Ophtalmol* 2002; 25: 393-398
- [20] Earle J, Kline RW, Robertson DM. Selection of iodine 125 for the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 763-764
- [21] Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 138-147
- [22] Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 276-286
- [23] Folberg R, Rummelt V, Parys-Van Ginderdeuren R, Hwang T, Woolson RF, Pe'er J et al. The prognostic value of tumor blood vessel morphology in primary uveal melanoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 1389-1398
- [24] Foss AJ, Alexander RA, Jefferies LW, Hungerford JL, Harris AL, Lightman S. Microvessel count predicts survival in uveal melanoma. *Cancer Res* 1996; 56: 2900-2903
- [25] Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 1215-1219
- [26] Gass JD, Querry RK, Jack RL, Harris G. Choroidal osteoma. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 428-435
- [27] Gass JD. Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanomas. *Am J Ophthalmol* 1977; 83: 299-323 The XXXIII Edward Jackson Memorial Lecture
- [28] Gass JD. New observations concerning choroidal osteomas. *Int Ophthalmol* 1979; 1: 71-84
- [29] Ghazvini S, Kroll S, Char DH, Frigillana H. Comparative analysis of proliferating cell nuclear antigen, bromodeoxyuridine, and mitotic index in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 2762-2767
- [30] Gonder JR, Augsburger JJ, McCarthy EF, Shields JA. Visual loss associated with choroidal nevi. *Ophthalmology* 1982; 89: 961-965
- [31] Gragoudas ES, Goitein G, Koehler A, Constable JJ, Wagner MS, Verhey L et al. Proton irradiation of choroidal melanomas: preliminary results. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1583-1591
- [32] Gragoudas ES, Seddon JM, Egan KM, Glynn RJ, Goitein M, Munzenrider J et al. Metastasis from uveal melanoma after proton beam irradiation. *Ophthalmology* 1988; 95: 992-999
- [33] Grand MG, Burgess DB, Singerman LJ, Ramsey J. Choroidal osteoma. Treatment of associated subretinal neovascular membranes. *Retina* 1984; 4: 84-89
- [34] Greber H, Alberti W, Scherer E. Strahlentherapie der Adenohämangiome. *Fortschr Ophthalmol* 1985; 82: 450-452
- [35] Hannouche D, Frau E, Desjardins L, Cassoux N, Habrand JL, Offret H. Efficacy of proton therapy in circumscribed choroidal hemangiomas associated with serious retinal detachment. *Ophthalmology* 1997; 104: 1780-1784
- [36] Harbour JW, Char DH, Kroll S, Quivey JM, Castro J. Metastatic risk for distinct patterns of postirradiation local recurrence of posterior uveal melanoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 1785-1792
- [37] Harino S, Miyamoto K, Okada M, Ogawa K, Saito Y, Tada R et al. Indocyanine green videoangiographic findings in choroidal metastatic tumor. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 339-346
- [38] Hodge WG, Duclos AJ, Anteck E, Baines MG, Coriveau C, Brownstein S et al. DNA index and S phase fraction in uveal malignant melanomas. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 521-526
- [39] Hogan MJ. Melanomatous tumors of the optic nerve. Boniuk M ed. *Ocular and adnexal tumors: new and controversial aspects* St Louis: CV Mosby, 1964; 286-289

- [40] Jensen OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952. A clinical, histopathological, and prognostic study. *Acta Ophthalmol* 1963; 43 suppl75: 1-220
- [41] Jensen OA. Malignant melanomas of the human uvea: 25-year follow-up of cases in Denmark, 1943--1952. *Acta Ophthalmol* 1982; 60: 161-182
- [42] Joffe LS, Osher RH, Gass JD. Clinical and follow-up studies of melanocytomas of the optic disc. *Ophthalmology* 1979; 86: 1067-1078
- [43] Kadmas EF, Weiter JJ. Choroidal osteoma. *Int Ophthalmol Clin* 1997; 37: 171-182
- [44] Kroll S, Char DH, Quivey J, Castro J. A comparison of cause-specific melanoma mortality and all-cause mortality in survival analyses after radiation treatment for uveal melanoma. *Ophthalmology* 1998; 105: 2035-2045
- [45] Lattman J, Kroll S, Char DH, Ghazvini S, Frigillana H, O'Brien JM et al. Cell cycling and prognosis in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 1995; 1: 41-47
- [46] Leyvraz S, Spataro V, Bauer J, Pampallona S, Salmon R, Dorval T et al. Treatment of ocular melanoma metastatic to the liver by hepatic arterial chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2589-2595
- [47] Lévy C, Desjardins L, Asselain B, Schlienger P, Rosenwald JC. Traitement du mélanome choroïdien par l'iode 125 : une étude rétrospective à propos de 291 cas traités à l'Institut Curie. *Ophtalmologie* 1998; 12: 197-200
- [48] Lommatzsch P. Morphologische und funktionelle Veränderungen des Kaninchenauges nach Einwirkung von Bestrahlungen (¹⁰⁶Ru/¹⁰⁶Rh) auf des dorsalen Bulbusabschnitt. *Graefes Arch Ophthalmol* 1968; 176: 100-125
- [49] Lommatzsch P, Dietrich B. Survival rate of patients with choroidal melanoma. *Ophthalmologica* 1976; 173: 453-462
- [50] Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 129-137
- [51] Makitie T, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2471-2480
- [52] McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 502-509
- [53] McLean MJ, Foster WD, Zimmerman LE. Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 48-58
- [54] Mewis L, Young SE. Breast carcinoma metastatic to the choroid. Analysis of 67 patients. *Ophthalmology* 1982; 89: 147-151
- [55] Mooy CM, de Jong PT, Van der Kwast TH, Mulder PG, Jager MJ, Ruiters DJ. Ki-67 immunostaining in uveal melanoma. The effect of pre-enucleation radiotherapy. *Ophthalmology* 1990; 97: 1275-1280
- [56] Oosterhuis JA, Journée-de-Korver JG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 315-321
- [57] Oosterhuis JA, Journée-de-Korver JG, Keunen JE. Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 157-162
- [58] Osher RH, Shields JA, Layman PR. Pupilary and visual field evaluation in patients with melanocytoma of the optic disc. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1096-1099
- [59] Packer S, Rotman M, Fairchild RG, Albert DM, Atkins HL, Chan B. Irradiation of choroidal melanoma with iodine 125 ophthalmic plaque. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1453-1457
- [60] Parodi MB, Da Pozzo S, Toto L, Saviano S, Ravalico G. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with choroidal osteoma. *Retina* 2001; 21: 660-661
- [61] Patel K, Sullivan K, Aoyama T, Nathan F, Berd D, Mastrangelo M et al. Hepatic artery chemoembolization (HAC) with BCNU for treatment of metastatic uveal melanoma. *ASCO* 2001; 356a[abstract]
- [62] Paul EV, Parnell EL, Fraker M. Prognosis of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin* 1962; 2: 388-402
- [63] Petit MC, Bonnet M. Choristome osseux de la choroïde. *J Fr Ophthalmol* 1983; 6: 719-729
- [64] Pro M, Shields JA, Tomer TL. Serous detachment of the macula associated with presumed choroidal nevi. *Arch Ophthalmol* 1978; 96: 1374-1377
- [65] Raivio I. Uveal melanoma in Finland. *Acta Ophthalmol [suppl]* 1977; 133: 1-64
- [66] Reidy JJ, Apple DJ, Steinmetz RL, Loftfield K, Gieser SC. Melanocytoma: nomenclature, pathogenesis, natural history and treatment. *Surv Ophthalmol* 1987; 29: 319-327
- [67] Rosset A, Zografos L, Coucke P, Monney M, Mirimanoff RO. Radiotherapy of choroidal metastases. *Radiother Oncol* 1998; 46: 263-268
- [68] Röttinger EM, Heckemann R, Scherer E, Vogel M, Meyer-Schwickerath G. Radiation therapy of choroidal metastases from breast cancer. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1976; 200: 243-250
- [69] Rudoler SB, Shields CL, Corn BW, De Potter P, Hyslop T, Curran WJ Jr et al. Functional vision is improved in the majority of patients treated with external-beam radiotherapy for choroid metastases: a multivariate analysis of 188 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1244-1251
- [70] Sallet G, Amoaku WM, Lafaut BA, Brabant P, De Laey JJ. Indocyanine green angiography of choroidal tumors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 677-689
- [71] Sanke RF, Collin JR, Garner A, Packard RB. Local recurrence of choroidal malignant melanoma following enucleation. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 846-849
- [72] Sassmannshausen J, Bornfeld N, Foerster MH, Sauerwein W, Schreiber T, Wessing A. Metastasen maligner extraokularer Tumoren in der Aderhaut: Diagnose und fraktionierte Strahlentherapie. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 69-73
- [73] Schalenbourg A, Piguet B, Zografos L. Indocyanine green angiographic findings in choroidal hemangiomas: a study of 75 cases. *Ophthalmologica* 2000; 214: 246-252
- [74] Schmidt-Erfurth UM, Michels S, Kusserow C, Jurklics B, Augustin AJ. Photodynamic therapy for symptomatic choroidal hemangioma: visual and anatomic results. *Ophthalmology* 2002; 109: 2284-2294
- [75] Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson NA. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1894-1899
- [76] Seregard S, Oskarsson M, Spangberg B. PC-10 as a predictor of prognosis after antigen retrieval in posterior uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37: 1451-1458
- [77] Shakin EP, Shields JA, Augsburger JJ. Metastatic cancer to the uvea and optic disk: analysis of 200 patients. Bornfeld N, Gragoudas ES, Hopping PK, Lommatzsch PK, Wessing A, Zografos L, eds. *Tumors of the eye* Amsterdam: Kugler, 1991; 623-631
- [78] Shammass HF, Blodi FC. Orbital extension of choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 2002-2005
- [79] Shammass HF, Blodi FC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 63-69
- [80] Shields CL, Shields JA. Choroidal osteomas: diagnosis, pathogenesis and management. Bornfeld N, Gragoudas ES, Hopping W, Lommatzsch P, Wessing A, Zografos L, eds. *Tumors of the eye* Amsterdam: Kugler, 1991; 609-621
- [81] Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ. Choroidal osteoma. *Surv Ophthalmol* 1988; 33: 17-27
- [82] Shields CL, Cater J, Shields JA, Singh AD, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 360-364
- [83] Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Cater J, Demirci H. Circumscribed choroidal hemangioma: clinical manifestations and factors predictive of visual outcome in 200 consecutive cases. *Ophthalmology* 2001; 108: 2237-2248
- [84] Shields CL, Shields JA, De Potter P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumors. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 237-245
- [85] Shields CL, Shields JA, De Potter P, Quaranta M, Freire J, Brady LW et al. Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 203-209
- [86] Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997; 104: 1265-1276
- [87] Shields JA, Shields CL, Ehya H, Eagle RC Jr, De Potter P. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. *Ophthalmology* 1993; 100: 1677-1684 The 1992 Urwick Lecture
- [88] Stallard HB. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol* 1966; 50: 147-155
- [89] Starr HJ, Zimmerman LE. Extrascleral extension and orbital recurrence of malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin* 1962; 2: 369-385
- [90] Stephens RF, Shields JA. Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases. *Ophthalmology* 1979; 86: 1336-1349
- [91] Straatsma BR, Fine SL, Earle JD, Hawkins BS, Diener-West M, McLaughlin JA. The Collaborative Ocular Melanoma Study Research Group Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1988; 95: 1000-1004
- [92] Summanen P, Immonen I, Heikkonen J, Tommila P, Laatikainen L, Tarkkanen A. Survival of patients and metastatic and local recurrent tumor growth in malignant melanoma of the uvea after ruthenium plaque radiotherapy. *Ophthalmic Surg* 1993; 24: 82-90
- [93] Trimble SN, Schatz H. Decalcification of a choroidal osteoma. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 61-63
- [94] Wiegel T, Kreusel KM, Schmidt S, Bornfeld N, Foerster MH, Hinkelbein W. Radiotherapy of unilateral choroidal metastasis: unilateral irradiation or bilateral irradiation for sterilization of suspected contralateral disease?. *Radiother Oncol* 1999; 53: 139-141
- [95] Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 1579-1587
- [96] Zimmerman LE. Melanocytes, melanocytic nevi, and melanocytomas: The Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture. *Invest Ophthalmol* 1965; 4: 11-41
- [97] Zimmerman LE, Garron LK. Melanocytoma of the optic disc. *Int Ophthalmol* 1962; 2: 431-440
- [98] Zografos L. Tumeurs intraoculaires. Paris: Masson, 2002
- [99] Zografos L, Bercher L, Chamot L, Gailloud C, Raimondi S, Egger E. Cobalt-60 treatment of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 190-199
- [100] Zografos L, Bercher L, Egger E, Chamot L, Gailloud C, Uffer S et al. Le traitement des tumeurs oculaires par faisceau de protons accélérés : 7 ans d'expérience. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1992; 200: 431-435
- [101] Zografos L, Chamero J, Bercher L, Uffer S. Les métastases de l'uvée et leur traitement. *Ophtalmologie* 1992; 6: 13-19
- [102] Zografos L, Egger E, Bercher L, Chamot L, Munkel G. Proton beam irradiation of choroidal hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 261-268
- [103] Zografos L, Uffer S, Chamot L. Étude angiographique et histologique comparée des métastases choroïdiennes. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1979; 91: 326-331