



HAL
open science

Résultats après protonthérapie des mélanomes choroïdiens de grande taille chez 492 patients

Elsa Bensoussan Schouver

► **To cite this version:**

Elsa Bensoussan Schouver. Résultats après protonthérapie des mélanomes choroïdiens de grande taille chez 492 patients. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01361075

HAL Id: dumas-01361075

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01361075>

Submitted on 6 Sep 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE
ANNEE: 2016

THESE PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'état

**RESULTATS APRES PROTONTHERAPIE
DES MELANOMES CHOROIDIENS DE
GRANDE TAILLE CHEZ 492 PATIENTS**

Présentée et soutenue le Mercredi 29 Juin 2016

Par Elsa BENSOUSSAN SCHOUVER

Interne en ophtalmologie

RESULTATS APRES PROTONTHERAPIE DES MELANOMES CHOROIDIENS DE GRANDE TAILLE CHEZ 492 PATIENTS

THÈSE DE MÉDECINE

Soutenue à la Faculté de Médecine de Nice Sophia Antipolis

En vue de l'obtention du titre de Docteur en Médecine

Le Mercredi 29 Juin 2016

Par

Elsa BENSOUSSAN SCHOUVER

Née le 12 Décembre 1987 à Nice

Interne des hôpitaux de Nice

Membres du Jury :

Mme Le Professeur Stéphanie BAILLIF

Président du Jury

M. le Professeur Pierre GASTAUD

Assesseur

Mme le Professeur Florence PEDEUTOUR

Assesseur

M. le Docteur Jean-Pierre CAUJOLLE

Assesseur

Mme le Docteur Célia MASCHI

Directrice de thèse

Mme le Docteur Juliette THARIAT

Directrice de thèse



UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelyse
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires	
M. BALAS Daniel	M. LALANNE Claude-Michel
M. BATT Michel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOQUET Patrice	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOURGEON André	M. LE BAS Pierre
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE FICHOUX Yves
M. BRUNETON Jean-Noël	Mme LEBRETON Elisabeth
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. FRANCO Alain	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. SERRES Jean-Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GILLET Jean-Yves	M. TRAN Dinh Khiem
M. GRELLIER Patrick	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. HARTER Michel	M. ZIEGLER Gérard
M. INGLES AKIS Jean-André	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

A Madame le Professeur Stéphanie BAILLIF, présidente du Jury

Vous me faites l'honneur de présider le Jury de cette thèse, et je vous en suis très reconnaissante. Merci pour votre soutien et votre présence tout au long de mon internat. Apprendre à vos côtés fût une expérience incroyable. Merci de m'avoir toujours soutenue et poussée dans mes retranchements pour toujours en faire plus. Vous m'avez montré ce dont j'étais capable, et pour ça, soyez assurée de ma plus profonde gratitude. J'espère pouvoir encore travailler et apprendre longtemps sous votre bienveillance.

A Monsieur le Professeur Pierre GASTAUD,

Vous me faites l'honneur de votre présence au sein du Jury de cette thèse. Je vous remercie pour ces années passées à vos côtés et pour vos connaissances inépuisables sur le vitré. Merci d'avoir pu nous faire profiter de vos qualités chirurgicales exceptionnelles.

A Madame le Professeur Florence PEDEUTOUR

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de participer à ce Jury de thèse et de nous donner votre point de vue de Cytogénéticienne. Recevez ma plus grande considération.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CAUJOLLE

Je vous remercie de siéger au sein de ce Jury. Merci d'avoir recueilli pour nous toutes ces données précieuses sur les patients présentant des mélanomes. Sans ça, ce travail aurait été impossible. Vous être une source inépuisable en Onco-Ophtalmologie, et le référent dans la spécialité.

A Madame le Docteur Juliette THARIAT

Merci de la confiance que tu m'as apporté en acceptant de diriger ce travail. Tu es d'une force et d'une persévérance inégalable. Sans toi, ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Je te

remercie de m'avoir soutenue dans toutes les étapes de la rédaction et de la publication de cette thèse, malgré la fatigue et les obstacles. Notre collaboration ne fait que commencer.

A Madame le Docteur Célia MASCHI

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail avec Juliette. Merci pour l'aide précieuse que tu m'as fournie pendant la rédaction de cette thèse. Ton parcours professionnel est un exemple à suivre par tous.

A **Dan**, le premier Amour de ma Vie. Cela fait déjà onze ans que nos chemins se sont croisés, et onze ans que tu me supportes. Merci pour tout ce que tu m'as apporté durant ses années d'externat, puis d'internat. Tu m'as toujours soutenue et c'est grâce à toi que j'ai réussi à survivre à toutes ces épreuves. Tu m'as aidée à avoir confiance en moi. Tu m'as également donné le deuxième Amour de ma Vie, notre bébé, notre amour, **Ethan**. Notre petite vie de famille ne fait que commencer, et j'ai hâte de découvrir la suite.

A **mes parents**, merci pour l'amour que vous me portez. Merci d'avoir supporté mes sautes d'humeurs et autres pendant toutes ces années d'études. Merci pour votre soutien. Je vous aime fort.

A **ma sœur, Nana**, tu es une fille exceptionnelle et il faut que tu le saches. Tu as un grand avenir devant toi que ça soit au Canada ou en France. Et ne t'inquiète pas, un jour tu trouveras ton âme sœur ! Je t'aime de tout mon cœur.

A **mes grands parents maternels**, merci de m'avoir toujours soutenue. Votre fierté me porte vers le haut. Merci Mamie pour tous les petits plats que tu m'as préparés. Je ne m'en laisserais jamais. Je vous aime.

A **mes grands parents paternels**, je pense toujours à vous et je regrette que vous ne soyez plus avec nous en ce moment heureux.

A **Tata Lolo**, merci de m'avoir donné la passion pour la médecine. A **Lucas et Marie**, vous êtes des cousins parfaits.

A mes Amies de toujours, Stéphanie, Laura et Anne Laure, douze ans que vous supportez mon caractère, bravo ! Vous êtes des amies incroyables et le temps ne nous séparera jamais.

A Céline, Alias Landrine, tu es une amie formidable. C'est sur que je n'aurais jamais pu survivre à cet internat sans toi ! Tu as toujours été là pour moi, et je t'en remercie. Et merci à **Fabien** de la rendre heureuse comme je ne l'avais jamais vue avant.

A Rachel, depuis la P1, nos chemins ne se sont jamais séparés. Ta gentillesse est ta plus grande force. Tu m'as toujours soutenue, merci pour tout.

A Bianca, ma bichette d'amour, depuis ce jour au SPA (on ne racontera pas ce qu'il c'est passé☺), nous sommes inséparables. Ton amitié est très importante pour moi. **A Olivier**, cette année d'absence a été dure pour nous tous, on est contents que tu sois enfin revenu !

A Nath (le Piaf) et Laure, vous formez un couple parfait, et bientôt officialisé ! Merci pour ces super vacances en Corse.

A Julien (la Gigne) et Maud (Chiquita), merci d'être des amis aussi formidables.

A Benjamin, ButBut, mon cher Co-interne, passer ces années d'internat à tes côtés fût une incroyable aventure. De ce premier semestre à Cannes à ce dernier semestre à Pasteur, il s'en est passé du temps ! Tu y crois que c'est déjà la fin ? Tu es maintenant un véritable ami. Etre co-Chef à tes côtés sera une incroyable aventure, j'ai hate !

A Anne Laure, tu as été une super co-interne puis une super Chef ! Plus qu'une collègue, tu es une amie formidable.

A mes co-internes : **Alexandra**, ma poulette, tu es devenue une vraie amie, **Edouard**, merci pour ta gentillesse sans faille, **Sarah** (« gossip girl » ☺), **Arnaud, Johanna, Sacha et Alexis**. Et aux nouveaux internes que je n'ai pas encore eu le plaisir de connaître.

A mes anciens chef : **Clément**, merci de m'avoir initiée aux joies de la rétine chirurgicale, je n'oublierai jamais nos heures passées au bloc. Sache que je ne t'en veux pas de préférer RTL2 à Kiss FM ! Merci de m'avoir fait confiance. C'est avec toi que j'ai commencé à manier le vitréotome et tu m'as transmis ta passion pour la rétine.

Ghani, merci de m'avoir soutenue pendant mes premières années à St Roch.

Elisa, merci pour ton enseignement pédiatrique sans faille.

Alissa, merci pour cette première année d'internat passée à tes côtés, tu m'as initiée à l'ophtalmologie et je t'en remercie.

A mes chefs actuels :

Cécilia, merci pour ces heures passées au bloc avec toi, pour tous tes avis. Tu es un médecin et un chirurgien incroyable.

Jean-Christophe, merci pour ton expertise chirurgicale et médicale. Ces 3 mois passés à tes côtés ont été très enrichissants.

David merci pour ces quelques mois de Chefferie.

Jerôme, merci pour ton expertise palpébrale. Mais surtout pour les super soirées passées à tes côtés.

Fabien (Papa Pipi), merci pour ton aide précieuse lors de mes problèmes de cornée ou de glaucome. Mais surtout merci de nous avoir supportées moi et Céline lors de l'ARVO à Orlando, comme tes deux petites enfants.

Merci également au **Docteur Lagier**, pour votre formation lors de mon semestre à Lenval.

Aux secrétaires de la consultation : **Julie** merci de m'avoir soutenue pendant toute la grossesse et après, on s'est bien suivies, la **petite Flo**, tu es toujours là pour moi, les **2 cécilia**, les meilleures, **la grande Flo, Nicole et Nadine**.

Aux infirmières et aides soignants : **Véro et Véro, Sido, Jeff, Cathie, Sandra, Gys, Vanessa**, merci pour votre bonne humeur, et merci de toujours tout ranger derrière moi.

Merci à tout le personnel du bloc opératoire du CHU : **Jojo** tu nous manques, **Nathou** tu es une infirmière exceptionnelle, **Davina** et les autres.

A mes amis de Cannes : **Guillaume et Julie**, cette année passée avec vous a été inoubliable.

Merci à **tout le service d'ophtalmologie de Cannes** : les Docteurs Chagnon, Payan, Flores et Conte, et à tout l'équipe soignante.

Merci à tout le service d'ophtalmologie de Lerval : les docteurs Fouret, Costet, Schneider, Hadad et Gramet, et merci également à toutes les secrétaires.

Merci à tout le service d'endocrinologie du Professeur Fénichel : Professeur Sadoul, à toute l'équipe soignante et à mes 3 co-internes (Angéline, Charlotte et Eléonore).

Merci à toi **Laetitia** de me faire confiance avec ton cabinet, travailler chez toi sera toujours un plaisir.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	15
II. Matériel et méthodes	18
1. Recueil des données.....	18
2. Phase chirurgicale	21
3. Protonthérapie	22
4. Suivi des patients.....	22
5. Statistiques	23
III. Résultats	25
1. Description de la population	25
2. Complications survenues durant le suivi.....	30
3. Contrôle local	34
4. Survie et métastases	34
IV. Discussion	39
1. Définition des mélanomes choroidiens de grande taille.....	39
2. Le traitement des mélanomes choroidiens de grande taille.....	40
3. Comparaison de nos résultats avec les données de la littérature.....	43
a. Contrôle local	45
b. Survie spécifique et globale.....	45
c. Complications radiques.....	46
d. Acuité visuelle	49
e. Autres traitements complémentaires: l'endoresection et l'exoresection	49
V. Conclusion	51
VI. Références.....	52
VII. Article publié dans l'American Journal of Ophtha-..... mology, revue de rang A.....	57

I. Introduction

Le mélanome choroïdien a une incidence annuelle de 5 à 6 cas par million d'habitant (1, 2). Il s'agit de la tumeur intraoculaire la plus fréquente, et également du plus fréquent des mélanomes non cutanés (3). Le seul traitement disponible pour le mélanome choroïdien a longtemps été l'énucléation.

A partir des années 1970, des traitements conservateurs, comme la brachythérapie ou curiethérapie, ont été développés pour le traitement des mélanomes choroïdiens de petite et de moyenne taille (4).

De nombreuses études rétrospectives n'ont pas mis en évidence de différence significative de pronostic vital entre l'énucléation et les traitements conservateurs radiothérapeutiques pour des tumeurs de taille comparable (5, 6).

En 2006, une étude randomisée américaine a été publiée (COMS pour collaborative ocular melanoma study) et a démontré l'absence de différence significative entre énucléation et irradiation par disque d'iode 125, en ce qui concerne le suivi et l'apparition de métastases, pour des tumeurs de taille moyenne (7). A ce moment, la société Américaine de Curiethérapie a énoncé que les mélanomes choroïdiens de taille moyenne (entre 2,5 et 10 mm d'épaisseur et moins de 16mm de diamètre basal) étaient une indication à la curiethérapie (8).

Cependant, la source radioactive étant localisée au niveau de la sclère, il existe un surdosage à la base qui est d'autant plus important que la tumeur est plus épaisse et également une

difficulté à délivrer une dose suffisante à l'apex de la tumeur. Il peut également être difficile de traiter des tumeurs proches du nerf optique ou de la macula avec la curiethérapie, du fait de la difficulté de poser la plaque radioactive.

Un autre traitement conservateur consistant en l'irradiation par faisceau de proton accéléré est représenté par la protonthérapie (9). Une étude de la COMS avait comparé la protonthérapie suivie d'une énucléation à l'énucléation seule et avait retrouvé des taux de survie à 5 et 10 ans identiques (10).

Le principe de la protonthérapie repose sur les propriétés physiques du faisceau de protons accéléré ou pic de Bragg. Ce faisceau de protons délivre son énergie en un point précis et il y a très peu d'irradiation sur les côtés et en arrière de la cible. Il est donc possible de délivrer une forte dose à la tumeur en épargnant les tissus sains avoisinants. Même si la protonthérapie pourrait être associée à un taux plus important de complications locales au niveau du segment antérieur, des études récentes ont montré un taux intéressant de contrôle local après protonthérapie (11).

Une étude rétrospective et comparative a montré que la mortalité globale, la mortalité spécifique et le taux de métastases étaient identiques chez les patients traités par protonthérapie ou énucléation (12). De plus, le contrôle local et une acuité visuelle supérieure à 20/200 étaient retrouvés chez 75% des patients.

Le traitement des mélanomes choroïdiens de grande taille représente un défi particulier, étant associé à un risque élevé de récurrence locale avec un traitement conservateur (13, 14). De plus, le mélanome représentant un large volume à irradier, il y a un plus grand risque de complications

locales qui pourraient secondairement conduire à l'énucléation (15). Ces patients présentent également un haut risque de métastases hépatiques (16).

Nous avons souhaité évaluer dans notre étude la pertinence d'un traitement conservateur par protonthérapie des mélanomes choroïdiens de grande taille (T3 et T4) en regard des taux de survie, de l'apparition de métastases, d'énucléation secondaire, de conservation oculaire et des complications locales.

II. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte monocentrique rétrospective. Tous les dossiers de patients ayant un mélanome choroïdien de grande taille suivis dans notre centre d'ophtalmologie, traités par protonthérapie au Centre Antoine Lacassagne (Nice, Fr) entre Juin 1991 et Juin 2015 ont été inclus.

1. Recueil des données

Dans notre étude, nous avons utilisé la classification TNM n°7 de l'American Joint Committee Classification (AJCC) des mélanomes de l'uvée de 2009 (tableau 1). Elle classe les mélanomes selon leur épaisseur, leur plus grand diamètre basal, l'extension au corps ciliaire et la présence d'une extension sclérale (17). Nous avons défini comme mélanome de grande taille les mélanomes choroïdiens classés T3 ou T4 de cette classification, étaient donc inclus les patients présentant :

- Une épaisseur tumorale > 9 mm quel que soit le plus grand diamètre tumoral
- Une épaisseur tumorale > 6 mm et un plus grand diamètre tumoral > 12 mm
- Une épaisseur tumorale > 3 mm et un plus grand diamètre tumoral > 15 mm
- Un plus grand diamètre tumoral > 18 mm quelle que soit l'épaisseur tumorale

Tableau 1 : classification TNM en fonction des mensurations tumorales

Epaisseur (mm)	Catégorie						
	1	2	3	4	5	6	7
> 15	4	4	4	4	4	4	4
12,1-15	3	3	3	3	3	4	4
9,1-12	3	3	3	3	3	3	4
6,1-9	2	2	2	2	3	3	4
3,1-6	1	1	1	2	2	3	4
< 3	1	1	1	1	2	2	4
	< 3	3,1-6	6,1-9	9,1-12	12,1-15	15,1-18	> 18
	Plus grand diamètre basal (mm)						

Les patients présentant un glaucome néovasculaire avancé ont été exclus car énucléés d'emblée.

Tous les patients avaient été informés des complications et des risques inhérents à la protonthérapie et avaient refusé l'énucléation, après une longue discussion avec leur ophtalmologiste référent en regard des différentes options thérapeutiques.

Tous les patients avaient été adressés par leur ophtalmologiste traitant au coordinateur local.

Pour chaque patient inclus, un interrogatoire réalisé par l’ophtalmologiste en pré traitement ainsi que l’examen clinique et échographique détaillés ont été retranscrits sur des documents dédiés.

Eté mentionnés:

- Les données administratives (nom, prénom, date de naissance, commune de naissance),
- Les caractéristiques du patient (sexe, antécédents familiaux et personnels de cancer, antécédents personnels d’hypertension artérielle ou de diabète, grossesse en cours au moment du diagnostic, couleur des yeux, acuité visuelle),
- Les caractéristiques du mélanome (date du diagnostic, latéralité, naevus initial, localisation de la tumeur (équatoriale, pré ou rétro-équatoriale), envahissement des corps ciliaires, envahissement des veines vortiqueuses, distance/envahissement de la macula et du nerf optique, présence d’une extension extra sclérale, épaisseur et plus grand diamètre échographiques de la tumeur, présence de ganglions ou métastases initiaux, classification TNM),
- Les signes associés (présence d’un naevus d’Ota, d’une inflammation oculaire, pression intra oculaire, présence d’une rubéose irienne, d’une cataracte, d’une hémorragie intravitréenne, d’un œdème maculaire, d’un décollement de rétine périlésionnel ou à distance),

L’acuité visuelle était mesurée avant l’instauration du traitement et à la fin du suivi du patient.

La meilleure acuité visuelle corrigée était colligée dans le système Snellen, convertie en logMAR pour les analyses statistiques en utilisant la formule $(-\log(\text{acuité visuelle}))$. L’absence de

perception lumineuse, la présence d'une perception lumineuse, "voit bouger la main" et "compte les doigts" étaient comptabilisés en 3, 2.5, 2.3 et 1.3 logMAR, respectivement.

L'épaisseur et le plus grand diamètre tumoral étaient mesurés par échographie et ophtalmoscopie indirecte avec des photographies du fond d'oeil.

Une radiographie du thorax, une échographie hépatique et un bilan hépatique étaient systématiquement réalisés à la recherche de métastases.

2. Phase chirurgicale

La chirurgie était nécessaire à la mise en place des clips de repérage. Les patients ont été opérés au sein du bloc opératoire ophtalmologique du CHU de Nice par deux ophtalmologistes. L'intervention se déroulait sous anesthésie loco régionale péri bulbaire ou sous anesthésie générale. Après désinsertion conjonctivale et prise des muscles oculomoteurs, le mélanome était repéré par endo illumination transcornéenne. L'ombre projetée par la tumeur était marquée par un feutre chirurgical ou un bistouri électrique. Quatre clips de tantale étaient ensuite suturés à la sclère aux contours de la tumeur. Les dimensions de la tumeur ainsi que les distances clips/limbe et clips/clips étaient mesurées et notées afin de diriger la protonthérapie.

3. Protonthérapie

Une modélisation de l'œil était conçue pour chaque patient. A cet effet était réalisé un scanner orbitaire après la pose des clips de repérage afin de déterminer la position de ces derniers et la longueur axiale du globe.

Le logiciel Eyeplan permettait la reconstitution en trois dimensions et la modélisation de l'œil et de la tumeur grâce aux informations fournies par les clips de repérage mais aussi le scanner orbitaire, les rétino-graphies et les angiographies.

Après simulations et période d'apprentissage pour le patient, une dose de 60 Gy équivalents Cobalt était délivrée en 4 fractions de 15 Gy. Les marges de sécurité étaient de 2,5 mm.

4. Suivi des patients

Les patients étaient suivis régulièrement par leur onco-ophtalmologiste, tous les 6 mois pendant les 2 premières années, puis annuellement. A chaque contrôle, une rétino-graphie couleur ou une angiographie étaient réalisées. Un examen clinique comportant une acuité visuelle et un examen du segment antérieur était réalisé à chaque visite. Une échographie était également réalisée pour apprécier la régression tumorale (18).

Le patient était également suivi par son ophtalmologiste traitant de façon mensuelle afin de s'assurer de l'absence de survenue de complications locales liées au traitement. Les patients

étaient adressés à l'onco-ophtalmologiste en cas de survenue de complications radiques. Après la première année, les patients étaient suivis tous les 6 mois par leur ophtalmologiste traitant.

Le bilan d'extension, au premier rang duquel l'échographie hépatique et un bilan biologique hépatique, était réalisé tous les 6 mois pendant 5 ans puis de façon annuelle.

5. Statistiques

L'analyse statistique comportait en premier lieu une description de la population de l'étude et des paramètres étudiés avec évaluation des fréquences absolues et relatives (et leurs intervalles de confiance à 95%) pour les variables catégorielles, et évaluation des moyennes et écart-types, médianes et interquartiles pour les variables quantitatives. Avant réalisation de chaque analyse les conditions d'application des tests utilisés étaient vérifiées.

Les données quantitatives avec distribution normale sont exprimées en moyennes suivie d'une déviation standard. Les paramètres sans distribution normale sont exprimés en médianes suivies de rangs minimum et maximum. Les tests T de Student ou de Mann-Whitney U ont été utilisés pour comparer les données entre les 2 groupes. Le test du CHI2 a été utilisé pour comparer les variables discrètes (avec la correction de Yates lorsque celle-ci a été nécessaire).

L'analyse de Kaplan-Meier avec calcul du log-rank p a été utilisée pour comparer la survie globale et la survie spécifique entre les stades T3 et T4. La méthode de régression logistique de Cox en uni- et multi-variée a été utilisée pour analyser la prédiction de la survenue des décès toute cause, des décès liés au mélanome, des énucléations, des glaucomes néovasculaires et

des métastases par des facteurs cliniques et échographiques pré-thérapeutiques. Tous les tests étaient bilatéraux et considérés comme significatifs quand la valeur de p était < 0.05 . Le software SPSS 22.0 pour Mac (SPSS Inc[®], Chicago IL) a été utilisé pour l'analyse statistique des données.

III. Résultats

1. Description de la population

Pendant les 24 années correspondant à la période de notre étude, 1460 patients ont été traités dans notre centre d'ophtalmologie par protonthérapie pour un mélanome choroïdien. Parmi cette population, 492 patients présentaient un mélanome choroïdien de grande taille (T3 ou T4), ce qui correspond à 33,70% de la population, et ont été inclus dans notre étude rétrospective.

Parmi ces patients, 416 étaient classés T3 (84,6%) et 75 étaient classés T4 (15,2%). Le suivi moyen au sein de cette population était de 61,9 mois (\pm 47,8 mois). Les variables qualitatives et quantitatives tumorales sont présentées dans les Tableaux 2 et 3.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et échographiques de la tumeur

	Nombre	(%)
Sexe		
Homme	258	(52.8)
Femme	234	(47.6)
Oeil		
Droit	238	(48,4)
Gauche	253	(51.4)
Naevus pré-existant	2	(0.4)
Localisation tumorale		
Pre équatoriale	107	(21.7)
Equatoriale	274	(55.7)
Retro équatoriale (RE)	108	(22.0)
Inflammation initiale	59	(12.0)
Hémorragie intravitréenne initiale	61	(12.4)
Présence initiale de métastases	8	(1.6)
Extension extra-sclérale	22	(4.5)
Envahissement vortiqueuse	30	(6.1)
Envahissement des corps ciliaires	205	(41.7)
Envahissement de la base de l'iris	38	(7.7)
Stade T		
T3	416	(84.6)
T4	75	(15.2)
	Moyenne	Rang
Age (années)	62,4	19-89
MAVC^a avant traitement (Echelle de Snellen)	20/63	20/1000-20/20
Epaisseur tumorale (mm)	8.77	2- 15
Diamètre tumoral (mm)	14.91	7-24.1
Volume tumoral (cc)	0.92	0.01-19

^a Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

Tableau 3. Localisation tumorale

Localisation tumorale	T 3 n = 416 Nombre (%)	T4 n= 75 Nombre (%)	p (Chi 2)
Juxtapapillaire	77 (18.5%)	15 (20%)	0.35
Parapapillaire	174 (41.8%)	29 (38.7%)	0.25
Envahissement des corps ciliaires	153 (36.8%)	52 (69.3%)	<0.001
Envahissement de la macula	96 (23.2%)	19 (25.3%)	0.08

Juxtapapillaire: ≤ 0 mm du disque optique

Parapapillaire: ≤ 3 mm du disque optique

L'âge moyen au diagnostic était de 62,4 ans. Nous avons dans notre population 258 hommes (52,8%) et 234 femmes (47,6%). Les deux yeux étaient atteints de façon égale (48,4% pour l'œil droit et 51,4% pour l'œil gauche).

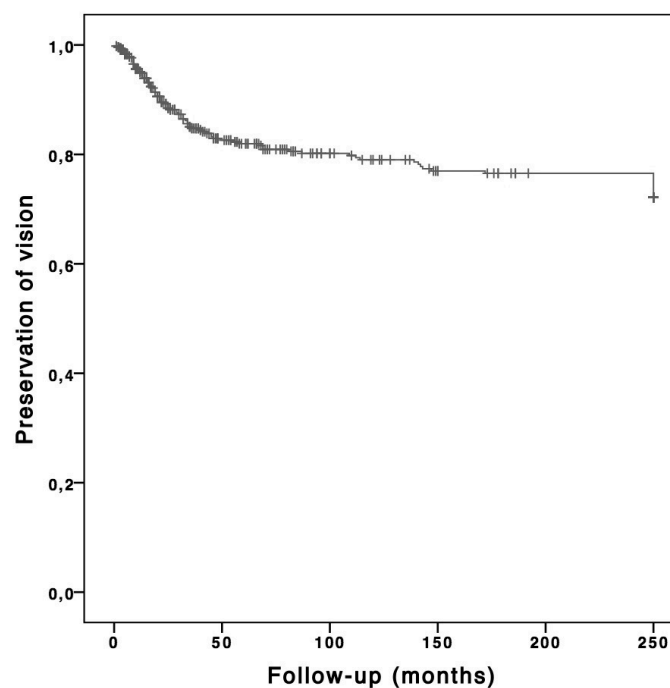
L'épaisseur moyenne au moment du diagnostic était de 8,77 (2-15) mm et le plus grand diamètre tumoral était de 14,91 (7-24,1) mm. Le volume tumoral moyen était de 0,92 (0,01-19) cc. Les distances moyennes avec la macula et le nerf optique étaient de 4,56 (0-19,9) mm et de 4.59 (0-22,1) mm, respectivement.

On retrouvait une extension extra sclérale dans 4,5% des cas, un envahissement des veines vortiqueuses dans 6,1% des cas, un envahissement des corps ciliaires dans 41,7% des cas et un envahissement de la racine de l'iris dans 7,7% des cas. On retrouvait également une hémorragie

intravitréenne initiale dans 12,4% des cas, une inflammation intra-oculaire initiale dans 12% des cas, et un décollement de rétine initial dans 62,8% des cas.

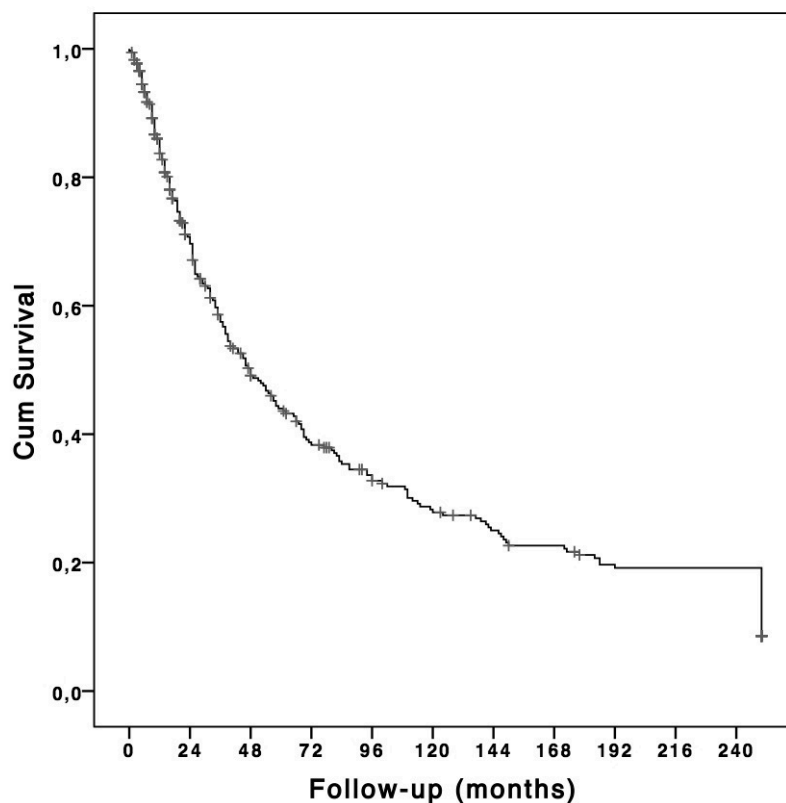
La localisation tumorale était pré équatoriale dans 21,7% des cas, équatoriale dans 55,7% des cas et retro équatoriale dans 22,0% des cas. On retrouvait 20,7% des patients qui présentaient un envahissement du nerf optique. La meilleure acuité visuelle corrigée sur l'échelle de Snellen était de 20/63 avant le traitement et de 20/160 à la dernière consultation. A la dernière consultation, 80,2% des patients présentaient une acuité visuelle basse inférieure à 20/200 et 8,5 % des patients présentaient une acuité visuelle supérieure à 20/40. Parmi les patients non énucléés, 76,3% d'entre eux présentaient au moins une perception lumineuse positive (Figure 1).

Figure 1: Analyse de survie selon la méthode de Kaplan Meier des patients présentant une acuité visuelle de perception lumineuse ou plus



En comparant l'acuité visuelle finale et initiale, 91,4% des patients avaient perdu au moins 0,3 logMAR d'acuité visuelle et 8,6% des patients présentaient une acuité visuelle stable ou supérieure. Parmi les patients perdant de l'acuité visuelle, 30,4%, 56,0%, 72,2% et 91,4% avaient perdu plus de 0,3 log MAR pendant les deux premières années, entre deux et cinq ans, entre cinq et dix ans et entre dix et vingt ans, respectivement (Figure 2).

Figure 2: Estimation selon Kaplan-Meier des patients ne présentant pas de détérioration visuelle (différence de plus de 0,3 logMAR d'acuité visuelle)



2. Complications survenues durant le suivi

La toxicité de la protonthérapie a été étudiée. Les complications antérieures et postérieures de la protonthérapie sont décrites dans le Tableau 4.

Tableau 4. Complications antérieures et postérieures de la protonthérapie

Complications	Total		T3	T4
	N (%)		N 416	N 75
Cataracte	196 (39.8)		164 (39.4)	32 (42.7)
Glaucome néovasculaire	133 (27.0)		119 (28.6)	14 (18.7)
Rétinopathie	115 (23.4)		102 (24.5)	13 (17.3)
Neuropathie	41 (8.3)		38 (9.1)	3 (4.0)
Hémorragie intravitréenne	84 (17.1)		78 (18.8)	6 (8.0)
Exsudation lipidique	57 (11.6)		52 (12.5)	5 (6.7)
Sécheresse oculaire	73 (14.8)		65 (15.6)	8 (10.7)
Sténose lacrymale	16 (3.3)		16 (3.8)	0 (0.0)
Alopecie	53 (10.8)		48 (11.5)	5 (6.7)
Enucleation	96 (19.5)		74 (17.8)	22 (29.3)
Décollement de rétine 0 = aucun, 1 = peri-tumoral ; 2 = 1 ou 2 quadrant(s) ; 3 = 3 ou 4 quadrants		Avant traitement		Après traitement
	0	183 (37.2)		276 (56.1)
	1	87 (17.7)		26 (5.3)
	2	204 (41.5)		56 (11.4)
	3	13 (2.6)		23 (4.7)

GLAUCOME NEOVASCULAIRE

Dans notre population de patients présentant une tumeur T3 ou T4, 27,0% des patients ont présenté un glaucome néovasculaire (GNV) après le traitement par protonthérapie (119 dans le groupe T3 et 14 dans le groupe T4). Parmi les patients ayant présenté un GNV, 40,6% des patients ont subi une énucléation. Les facteurs de risque du glaucome néovasculaire retrouvés en analyse multivariée étaient : la proximité à la papille ($p < 0,01$), la proximité à la macula ($p < 0,01$), l'épaisseur tumorale initiale ($p < 0,01$), la présence d'une hémorragie intravitréenne initiale ($p < 0,01$) et la présence d'une récurrence locale ($p = 0,02$, Tableau 5).

Tableau 5. Facteurs prédictifs de glaucome néovasculaire

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	RR ^a	IC95 ^b	P-value	RR ^a	IC95 ^b	P-value
Epaisseur tumorale	1.15	1.07-1.24	<0.01	1.16	1.06-1.26	<0.01
Récurrence locale	1.31	1.08-1.58	<0.01	1.33	1.06-1.66	0.02
Décollement de rétine après traitement	1.57	1.42-1.73	<0.01	1.46	1.31-1.63	<0.01
Hémorragie intravitréenne initiale	2.99	2.10-4.29	<0.01	2.31	1.57-3.39	<0.01

^aRisque relatif

^bIntervalle de confiance 95%

ENUCLEATION

Dans notre cohorte de patients présentant un melanome choroïdien de grande taille, 19,5% des patients ont été énucléés secondairement au traitement par protonthérapie. Les causes d'énucléations secondaires étaient: GNV dans 30,2% des cas, phtyose dans 12,5% des cas, récurrence locale avec traitement par protonthérapie impossible dans 32,3% des cas et une surveillance impossible dans 24,8% des cas.

Le délai moyen d'énucléation après la fin du traitement par protonthérapie était de 35,9 mois (\pm 43,9 mois). L'analyse multivariée des facteurs de risque d'énucléation retrouvait 6 facteurs de risque statistiquement significatifs (Tableau 6): récurrence locale ($p < 0,01$), apparition d'un glaucome néovasculaire ($p < 0,01$), rétinopathie radique ($p = 0,02$), la présence d'un décollement de rétine après le traitement par protonthérapie ($p = 0,03$), le stade T de la classification TNM ($p < 0,01$) et l'épaisseur tumorale initiale ($p < 0,01$).

Du fait de modifications dans la prise en charge des complications grâce à l'utilisation d'injections intravitréennes d'anti-VEGF dès 2008 dans le traitement du GNV, nous avons évalué les taux de GNV et d'énucléation avant et après 2008. Le taux de GNV augmente en passant de 21,6% à 36,7% alors que le taux d'énucléation diminue en passant de 38,2% à 20,0% ($p < 0,01$), sans modification de la taille tumorale.

Tableau 6. Facteurs prédictifs d'enucléation

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	RR	IC95	P-value	RR	IC95	P-value
Stade T de la classification TNM	1.88	1.17-3.02	0.01	2.27	1.29-3.99	<0.01
Epaisseur tumorale	1.35	1.23-1.50	<0.01	1.28	1.15-1.53	<0.01
Recurrence locale	1.48	1.25-1.77	<0.01	1.74	1.45-2.08	<0.01
Glaucome néovasculaire	14.84	4.24-51.92	<0.01	28.54	3.30-246.72	<0.01
Rétinopathie radique	3.37	1.75-6.50	<0.01	2.52	1.13-5.63	0.02
Décollement de rétine après traitement	11.35	3.29-39.14	<0.01	10.17	1.19-87.33	0.03

AUTRES COMPLICATIONS

Dans notre population, 39,8% des patients ont développé une cataracte radique. Concernant les principales complications postérieures, 23,4% des patients ont présenté une rétinopathie radique, 8,3% des patients ont présenté une neuropathie radique et 17,1% des patients ont présenté une hémorragie intravitréenne après la protonthérapie. Les autres complications étaient: sécheresse oculaire radique (14,8%), sténose lacrymale radique (3,3%), dermite radique (5,9%) et alopécie radique (10,8%).

3. Contrôle local

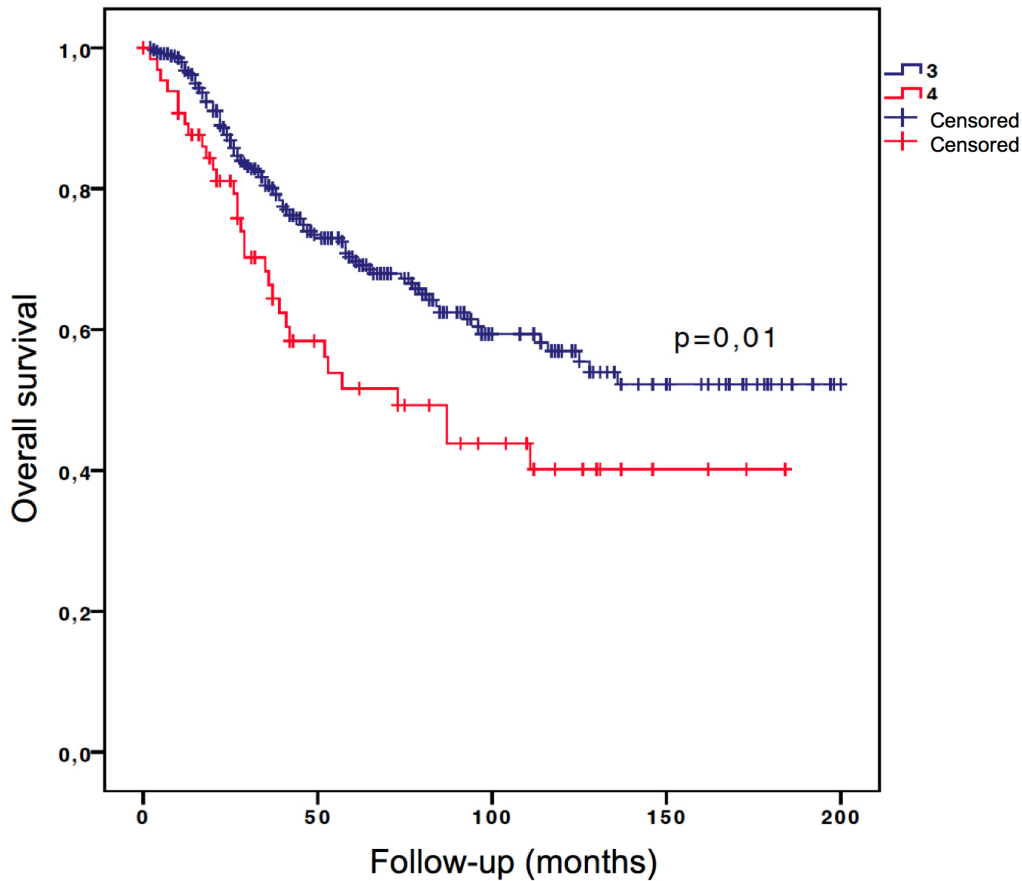
Le contrôle local était obtenu dans 94% des cas à 5 ans. Le délai moyen de récurrence locale était de 29 mois (\pm 27 mois). Les récurrences locales étaient traitées par: ré-irradiation par protonthérapie dans 24,1% des cas, énucléation dans 65,5% des cas ou laser dans 10,3% des cas. En analyse multivariée, seule l'épaisseur tumorale initiale ($p < 0,01$) était un facteur de risque de récurrence locale.

4. Survie et métastases

SURVIE GLOBALE

La médiane de survie globale des patients présentant un mélanome choroïdien T3 ou T4 était de 126,6 mois (116,7-136,4). Les taux de survie globale estimés par la méthode de Kaplan Meier étaient de 68% et 52% à 5 ans et de 54% et 40% à 10 ans chez les patients T3 et T4, respectivement (Figure 3 et $p = 0,01$).

Figure 3: Courbes selon la méthode de Kaplan-Meier de la survie globale des patients présentant un melanome choroidien de grande taille traité par protonthérapie. Courbe bleue pour les patients T3 et courbe rouge pour les patients T4



L'analyse multivariée des facteurs pronostics de survie globale retrouve 3 facteurs de risque statistiquement significatifs (Tableau 7): l'âge ($p < 0,01$), l'envahissement du nerf optique ($p = 0,02$) et l'apparition de métastases pendant le suivi ($p < 0,01$). Deux autres facteurs de risque étaient retrouvés à la limite de la significativité : le stade T de la classification TNM ($p = 0,05$) et la présence initiale de métastases ($p = 0,05$).

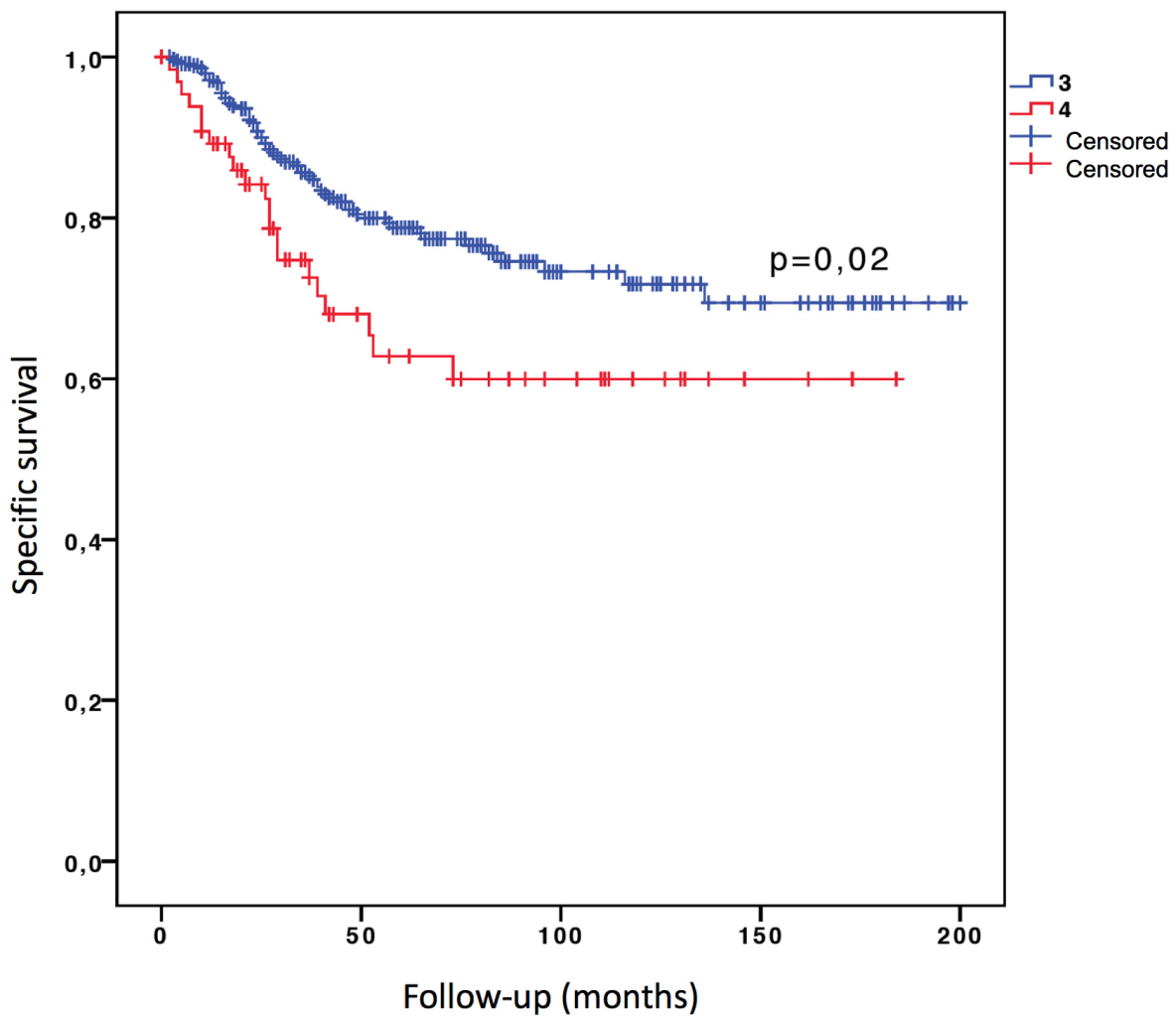
Tableau 7. Facteurs prédictifs de survie globale

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	RR	IC95	P-value	RR	IC95	P-value
Stade T de la classification TNM	1.69	1.13-2.53	0.01	2.69	0.99-7.34	0.05
Contact avec le nerf optique	1.58	1.07-20.34	0.02	1.61	1.06-2.44	0.03
Présence initiale de métastase	9.74	3.94-24.04	<0.01	2.69	0.00-7.34	0.05
Apparition de métastases pendant le suivi	6.16	4.27-8.88	<0.01	6.78	4.60-10.00	<0.01
Age	1.04	1.02-1.05	<0.01	1.04	1.02-1.05	<0.01

SURVIE SPECIFIQUE

Les taux de survie spécifique estimés par la method Kaplan Meier étaient de 77% et 62% à 5 ans et de 71% et 59% à 10 ans chez les patients T3 et T4, respectivement (Figure 4 et $p=0,02$).

Figure 4: Courbes Kaplan-Meier de la survie spécifique des patients présentant un melanome choroïdien de grande taille traité par protonthérapie. Courbe bleue pour les patients T3 et courbe rouge pour les patients T4



METASTASES

L'apparition secondaire de métastases estimée par la Kaplan Meier était de 25,0% à 5 ans, 25,0% à 10 ans et 30,0% à 15 ans dans la population de mélanomes T3. Elle était de 35,0% à 5 ans et 10 ans et 43,0% à 15 ans dans la population de mélanomes T4. Le délai moyen d'apparition de métastases était de 33,3 mois (\pm 36,5 mois). En analyse multivariée, les facteurs de risque statistiquement prédictifs d'apparition secondaire de métastases étaient (Tableau 8): l'envahissement du nerf optique ($p < 0,01$), l'extension extra-sclérale ($p = 0,046$) et l'envahissement des corps ciliaires ($p < 0,01$). La récurrence locale était retrouvée à la limite de la significativité ($p = 0,05$).

Tableau 8. Facteurs prédictifs de l'apparition de métastases

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	RR	IC95	P-value	RR	IC95	P-value
Contact avec le nerf optique	1.48	1.04-2.17	0.048	1.86	1.25-2.78	<0.01
Extension extra-sclérale	1.90	1.09-3.30	0.02	1.82	1.03-3.72	0.046
Extension au corps ciliaire	1.89	1.34-2.65	<0.01	1.90	1.31-2.75	<0.01
Récurrence locale	1.26	1.05-1.50	0.01	1.20	0.99-1.43	0.05

IV. Discussion

1. Définition des mélanomes choroïdiens de grande taille

La définition d'un mélanome choroïdien de grande taille utilisée dans les études disponibles est très hétérogène.

Mosci *et al.*, Semenova *et al.* (16), et nous même avons utilisé la dernière classification AJCC de 2009, alors que Shields *et al.* (25) et Bechrakis *et al.* (26) ont utilisé seulement l'épaisseur tumorale (supérieure à 8 mm et 7,5 mm, respectivement) comme définition d'un mélanome choroïdien de grande taille.

Différemment, Conway *et al.* (27) et Fuss *et al.* (28) ont utilisé la définition de la COMS (épaisseur tumorale supérieure ou égale à 10 mm et diamètre tumoral supérieur ou égal à 20 mm).

Du fait de ces différentes classifications, une comparaison directe des études peut être discutable. Néanmoins, l'utilisation de la classification AJCC de 2009 est désormais consensuelle et permet une bonne classification des tumeurs selon leur épaisseur et diamètre (17, 29, 30).

2. Le traitement des mélanomes choroïdiens de grande taille

Ces dernières années ont marqué l'essor de la prise en charge conservatrice des mélanomes choroïdiens. Dans cette optique, nous avons évalué l'utilisation de la protonthérapie comme traitement de première intention des mélanomes choroïdiens de grande taille dans un but de conservation esthétique et visuelle. Nous montrons que cette stratégie thérapeutique permet non seulement un bon contrôle local sans détérioration de la survie, mais également une bonne conservation de l'acuité visuelle avec des complications qui deviennent de plus en plus accessibles à des thérapeutiques adaptées.

a) De l'énucléation aux traitements conservateurs

Les mélanomes choroïdiens de grande taille, définis par leur épaisseur, diamètre tumoral et leur extension extra-sclérale grâce à la classification AJCC ou COMS, ont longtemps été traités par énucléation.

Cependant, en 1978, Zimmerman *et al.* ont émis des doutes sur les bénéfices de l'énucléation, et ont suggéré que l'énucléation pouvait promouvoir l'apparition de métastases (19). D'autres données récentes tirées de modèles murins suggèrent que la radiothérapie pourrait réduire ce risque (20).

L'étude de la COMS n'a pas montré d'augmentation du risque de métastases chez les patients traités par irradiation préopératoire, versus énucléation seule (10, 21).

Mosci *et al.* (12) ont réalisé une étude comparative entre 62 patients ayant subi une énucléation et 70 patients traités par protonthérapie pour un mélanome choroïdien de grande taille. Avec les limitations inhérentes au caractère rétrospectif de cette série, ils n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative en ce qui concerne la survie après protonthérapie ou énucléation.

Sachant que la survie moyenne après le diagnostic de métastases hépatiques est d'à peu près 20 mois, l'intérêt d'une énucléation reste discutable. Les patients présentant un mélanome choroïdien de grande taille pourraient bénéficier d'une approche conservatrice à condition que les complications locales soient curables et qu'elles ne détériorent pas la qualité de vie. Les traitements conservateurs les plus utilisés pour le traitement des mélanomes choroïdiens de grande taille sont représentés par la protonthérapie et la curiethérapie.

Ces dernières années, la prise en charge thérapeutique des complications locales de la protonthérapie s'est considérablement améliorée grâce à des techniques médicales et chirurgicales variées (22-24).

b. Particularités des différents traitements conservateurs

Le traitement des mélanomes choroïdiens de grande taille par curiethérapie peut représenter un challenge surtout dans la pose de la plaque et le recouvrement de larges tumeurs ou de mélanomes de localisation parapapillaire (16, 25, 26, 31, 32). La pose de larges plaques radioactives peut également nécessiter la résection de plusieurs muscles oculomoteurs et nécessite plusieurs jours d'hospitalisation. Les plaques doivent aussi obligatoirement être

retirées, alors que les clips de tantale peuvent être laissés en place tant qu'il y a une bonne tolérance. Le recouvrement de la tumeur par la plaque peut également être compromis en cas de tumeurs épaisses ou péripapillaire, nécessitant parfois des traitements additionnels, qui cependant ne suffisent pas à compenser le dosage insuffisant à l'apex de la tumeur. La source radioactive étant localisée au niveau de la sclère, il existe un surdosage à la base qui est d'autant plus important que la tumeur est plus épaisse.

On s'accorde généralement à croire que la curiethérapie entraîne des complications moins importantes que la protonthérapie. La curiethérapie est plus répandue dans le monde (nécessite un équipement moins coûteux comparé au cyclotron exigé pour la protonthérapie) et on retrouve près du double de publications la concernant en comparaison à la protonthérapie. Cependant, la curiethérapie délivrant de très hautes doses sclérales, et peut conduire à la perforation sclérale, complication grave qui n'a jamais été décrite après protonthérapie.

La protonthérapie permet d'irradier de larges volumes tumoraux de façon homogène, et de traiter des mélanomes choroïdiens se situant proche du nerf optique. Confortés par l'expérience de notre centre ces 25 dernières années, nous avons pu traiter de façon consécutive tous les patients par protonthérapie.

3. Comparaison de nos résultats avec les données de la littérature

Avec 492 patients traités sur une période de 24 ans, notre étude représente la plus grande cohorte de patients en date traitant des mélanomes choroïdiens de grande taille traités par protonthérapie ou curiethérapie (Tableau 9).

L'étude de la COMS avait inclus 1003 patients, à la différence que tous avaient forcément subi une énucléation d'emblée ou après curiethérapie (7). La deuxième série la plus importante est celle de Shields *et al.* (25) avec 354 patients présentant un mélanome choroïdien de grande taille traités par curiethérapie sur une période de 21 ans.

Le plus petit nombre de patients dans les autres études portant sur les mélanomes choroïdiens de grande taille est probablement inherent à des critères d'inclusion plus rigoureux. En effet, certains centres préconisent l'énucléation d'emblée chez les patients présentant un mélanome choroïdien de grande taille sans perception lumineuse. Cependant, nous pensons qu'un traitement conservateur chez ces patients pourrait être bénéfique en ce qui concerne les versants esthétique et social, en dépit de leur acuité visuelle.

Tableau 9. Données de la littérature sur les mélanomes choroïdiens de grandes tailles publiées comparées à notre étude

	Nombre de patients	Epaisseur tumorale moyenne: mm (range)	Diamètre tumoral moyen mm (range)	Type de traitement	Taux de GNV	Taux d'énucléation	Taux de rétinopathie et neuropathie	Taux de contrôle local
Notre étude	492	8.8 (2-15)	14.9 (7-24.1)	PBRT	27%	19.5%	23.4% 8.3%	94%
Semenova et al	47	8,6 (3,8-12,3)	15.8 (12.1-19.9)	¹⁰³ P	17%	11%	66% 51%	91%
Shields et al	354	9.0 (9.8-16.0)	14 (5.0-20.0)	¹²⁵ I	21%	24%	43% 24%	91%
Fuss et al	78	6.4	12.2	PBRT	17.9 %	15.4%	-	90.5%
Mosci et al	132	9.8 (6.2-13.5)	15.2 (8.3-21.3)	PBRT	-	26%	-	86%
Conway et al	21	8.6	18.7	PBRT	38.1 %	46%	9.5% 9.5%	67%
Bechrakis et al	152	9.0	14.6	¹²⁵ I	33%	6%	-	88.8%

GNV: Glaucome néovasculaire

PBRT: Proton Beam radiothérapie

¹⁰³P: Palladium 103

¹²⁵I: Iodine 125

a. Contrôle local

Les taux de contrôle local étaient identiques dans les principales études et dans la nôtre avec 91% dans l'étude de Shields *et al.* (25), 91% dans l'étude de Fuss *et al.* (28), 91% dans l'étude de Semenova *et al.* (16), 89% dans l'étude de Bechrakis *et al.* (26), 86% dans l'étude de Mosci *et al.* (12) et 94% dans la nôtre. Pour des tumeurs encore plus larges (diamètre moyen de 18,7mm), comme dans l'étude de Conway *et al.* (27), le contrôle local chute à 67% à 2 ans.

Nos épaisseurs et diamètres moyens étaient identiques à ceux des autres principales études sur les mélanomes choroïdiens de grande taille. La récurrence locale était traitée par énucléation chez la majeure partie des patients (65,5%), mais en moyenne un tiers des patients pouvaient toujours bénéficier d'une ré-irradiation par protonthérapie.

b. Survie spécifique et globale

Dans notre étude, la survie globale à 5 ans était de 65%. Ce pourcentage contraste avec les taux de 47% et 57% de survie globale à 5 ans respectivement dans une méta-analyse (37) et dans la COMS (10) après énucléation pour mélanome choroïdien de grande taille.

En prenant en considération le haut taux de mortalité chez les patients présentant un mélanome choroïdien de grande taille, il pourrait être encore plus important de conserver l'œil et sa fonction, sous réserve que la gestion des complications n'altère pas la qualité de vie du patient.

c. Complications radiques

Les études de Shields *et al.* (25) et Semenova *et al.* (16) traitant des mélanomes choroïdiens de grande taille par curiethérapie, et la nôtre par protonthérapie ont retrouvé des taux de rétinopathie radique, neuropathie radique, cataracte radique et hémorragie intra-vitréenne de 43,0 et 66,0% versus 23,4%, 22,0% et 51,0% versus 8,3%, 66,0% et 36,0% versus 39,8% et 23,0% et 13,0% versus 17,1%, respectivement.

Conway *et al.* (27), dans leur étude sur les mélanomes choroïdiens extra-larges (épaisseur \geq 10mm ou diamètre \geq 20mm) traités par protonthérapie ont retrouvé des taux de rétinopathie radique de 9,5%, de neuropathie radique de 9,5% et de cataracte radique de 28,6%. En sachant que nos patients présentaient des tumeurs plus proche du nerf optique que ceux traités par curiethérapie, ces comparaisons historiques peuvent uniquement nous donner des hypothèses quant au fait que le traitement par protonthérapie entraîne moins de complications radiques au niveau du segment postérieur, comparé à la curiethérapie dans le traitement des mélanomes de grande taille.

GLAUCOME NEOVASCULAIRE

Une complication majeure de la protonthérapie est représentée par le GNV, ce dernier pouvant compromettre la conservation oculaire. Notre taux brut de GNV était assez important, ayant atteint 27%, avec un suivi moyen de l'ordre de cinq ans. En comparaison, Shields *et al.* (25) dans

leur étude ont retrouvé un taux de GNV de 21% à 5 ans et *Semenova et al.* (16) de 17% chez des patients traités par curiethérapie.

Bechrakis et al. (26) ont retrouvé un taux de 6,0% chez les patients traités par curiethérapie et exoresection. Dans l'étude de *Foss et al.* (33) sur la protonthérapie, sur 127 patients, 34% d'entre eux ont développé une rubéose irienne, stade précédant l'apparition du GNV. Dans l'étude de *Char et al.* (34), 34,9% des patients ont présenté un GNV après traitement par hélium.

Bien que le risque de développement de GNV puisse apparaître légèrement supérieur chez les patients traités par protonthérapie, comparé au traitement par curiethérapie, notre taux de GNV (27%) est parmi les plus bas chez les patients traités par protonthérapie.

Notre taux plus bas de GNV comparé aux autres études peut être expliqué, au moins partiellement, par l'utilisation intravitréenne d'anti-VEGF dans le traitement des GNV à partir de 2008.

ENUCLEATION

L'énucléation peut être utilisée en cas de GNV non contrôlé ou comme traitement de deuxième intention après récurrence locale. Dans l'étude de la COMS (7), 11% des patients ayant été traités par curiethérapie ont finalement subi une énucléation. Par conséquent, un nombre important de patients pourrait bénéficier d'une alternative à cette énucléation d'emblée.

Dans une étude récente sur le traitement des mélanomes choroïdiens de taille petite à large (35), 19% des patients ont subi une énucléation secondaire. La plupart des patients avaient eu comme traitement de première intention de la curiethérapie.

Les causes d'énucléation secondaire étaient: non réponse tumorale dans 18% des cas, récurrence locale dans 61% des cas et GNV dans 21% des cas. Dans l'étude de Shields *et al.* (25) sur les mélanomes choroïdiens de grande taille, le taux d'énucléation à 15 ans a atteint 41% après curiethérapie et dans l'étude de Conway *et al.* (27), ce taux a pu atteindre 46% après protonthérapie dans le traitement des mélanomes choroïdiens extra larges. Dans notre étude, le taux d'énucléation était de 19,5%, suggérant encore les avantages des nouveaux traitements comme l'endoresection et les traitements intravitréens.

Bien que Egan *et al.* (36) aient retrouvé comme facteur de risque d'énucléation l'envahissement du corps ciliaire, plusieurs études dont la nôtre, ont également retrouvé comme facteurs de risque majeurs d'énucléation la rétinopathie radique et le décollement de rétine secondaire au traitement par protonthérapie.

Alors que le GNV devient moins fréquent grâce à la meilleure prise en charge des complications, les récurrences locales pourraient aussi diminuer à l'avenir grâce à une meilleure définition des limites de la tumeurs par ultra biomicroscopie pour les mélanomes du corps ciliaires et des rétinographies grand champs pour les tumeurs du pôle postérieur avec extension au-delà de l'équateur.

d. Acuité visuelle

La taille de la tumeur est l'un des plus forts facteurs de risque de perte visuelle dans les yeux irradiés (41, 42). Dans notre série, la meilleure acuité visuelle corrigée à la dernière consultation était de 20/200 ou plus chez 20% des patients.

Dans l'étude de Shields *et al.* (25) sur la curiethérapie des gros mélanomes, 89% de leurs patients présentaient une acuité visuelle finale basse inférieure ou égale à 20/200. Puusaari *et al.* (31) avaient retrouvé dans leur étude une probabilité d'avoir une acuité visuelle supérieure ou égale à 20/200 de 42% un an après la curiethérapie de mélanome choroïdien de grande taille.

Ces résultats visuels semblent hétérogènes parmi les différentes études et sont corrélés à la localisation tumorale et la distance de la tumeur par rapport au nerf optique et à la macula. L'acuité visuelle initiale basse est un autre facteur déterminant de l'acuité visuelle finale, liée elle-même à la taille de la tumeur et à sa localisation (43, 44). Dans ce sens, nos patients avaient des caractéristiques tumorales défavorables en comparaison aux autres études.

e. Autres traitements complémentaires: l'endoresection et l'exoresection

Des traitements complémentaires à l'irradiation sont aujourd'hui régulièrement utilisés pour prévenir les complications post radiques inflammatoires et ischémiques fréquentes dans les mélanomes choroïdiens de grande taille.

L'exorésection tumorale est une résection trans-sclérale indiquée dans les mélanomes antérieurs, qui touchent le corps ciliaire, mais il s'agit d'une chirurgie lourde pour laquelle le patient doit être en bon état général pour supporter une anesthésie générale prolongée avec hypotension artérielle systémique.

Un autre traitement conservateur, décrit en premier par Peyman *et al.* (38, 39), est l'endorésection, qui consiste en une résection interne de la cicatrice tumorale par la pars plana. L'endorésection est réalisée dans les semaines qui suivent l'irradiation lorsque la tumeur atteint ou dépasse 8 mm d'épaisseur et à condition que le diamètre ne dépasse pas 15 mm et que la tumeur ne soit pas au contact de la papille et n'envahisse pas le corps ciliaire. Elle est réalisée pour prévenir le risque de décollement de rétine radio-induit et de GNV, ce qu'on regroupe sous le terme de syndrome de la "tumeur toxique" (40).

Enfin, de nouveaux traitements comme les injections intravitréennes d'anti-VEGF pourraient nous aider à limiter le syndrome de la "tumeur toxique" chez les patients présentant des mélanomes choroïdiens de grande taille envahissant le corps ciliaire (40) avec comme perspective une conservation visuelle encore meilleure.

V. Conclusion

La protonthérapie peut être considérée comme une alternative efficace et sûre à l'énucléation chez les patients présentant des mélanomes choroïdiens de grande taille (définis comme T3 et T4 par l'AJCC de 2009) avec des résultats prometteurs en terme de taux de survie, de taux de contrôle local, et d'acuité visuelle finale. De plus, avec le développement de nouvelles techniques comme l'endoresection et l'injection intravitréenne d'anti-VEGF, les complications menaçant la conservation oculaire sont de mieux en mieux prises en charge. La protonthérapie pourrait ainsi devenir le traitement de choix chez les patients présentant un mélanome choroïdien de grande taille.

VI. Références

1. Vidal JL, Bacin F, Albuisson E, Rozan R, Desjardins L, D'Hermies F, et al. ["Melanoma 92". epidemiological study of uveal melanoma in France]. *J Fr Ophtalmol*. 1995;18(8-9):520-8.
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881-5.
3. Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1988;32(4):239-51.
4. Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1997;42(3):215-32.
5. Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, Haik BG, Bedford M, Packer S, et al. Cobalt plaque versus enucleation for uveal melanoma: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol*. 1988;72(7):494-7.
6. Augsburger JJ, Schneider S, Freire J, Brady LW. Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: results in patients treated between 1980 and 1987. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237(7):558-67.
7. Collaborative Ocular Melanoma Study G. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(12):1684-93.
8. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Followill D, Fontanesi J, Finger PT, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(2):544-55.
9. Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology*. 1980;87(6):571-81.

10. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol.* 1998;125(6):779-96.
11. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Bohringer T, Chamot L, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(4):867-80.
12. Mosci C, Lanza FB, Barla A, Mosci S, Herault J, Anselmi L, et al. Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy. *Ophthalmologica.* 2012;227(4):190-6.
13. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(12):1639-43.
14. Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N. An alternative hypothesis for observed mortality rates due to metastasis after treatment of choroidal melanomas of different sizes. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2007;105:54-9; discussion 9-60.
15. Mooy CM, De Jong PT. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. *Surv Ophthalmol.* 1996;41(3):215-28.
16. Semenova E, Finger PT. Palladium-103 plaque radiation therapy for American Joint Committee on cancer T3- and T4-staged choroidal melanomas. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(2):205-13.
17. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) Predicts Prognosis in 7,731 Patients: The 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1180-6.
18. Maschi C, Thariat J, Herault J, Caujolle JP. Tumour Response in Uveal Melanomas Treated with Proton Beam Therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016;28(3):198-203.
19. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol.* 1978;62(6):420-5.

20. Romanowska-Dixon B, Elas M, Swakon J, Sowa U, Ptaszkiewicz M, Szczygiel M, et al. Metastasis inhibition after proton beam, beta- and gamma-irradiation of melanoma growing in the hamster eye. *Acta Biochim Pol.* 2013;60(3):307-11.
21. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma III: local complications and observations following enucleation COMS report no. 11. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(3):362-72.
22. Garcia-Arumi J, Zapata MA, Balaguer O, Fonollosa A, Boixadera A, Martinez-Castillo V. Endoresection in high posterior choroidal melanomas: long-term outcome. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(8):1040-5.
23. Yeung SN, Paton KE, Waite C, Maberley DA. Intravitreal bevacizumab for iris neovascularization following proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol.* 2010;45(3):269-73.
24. Baillif S, Maschi C, Gastaud P, Caujolle JP. Intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant for radiation macular edema after proton beam therapy for choroidal melanoma. *Retina.* 2013;33(9):1784-90.
25. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1838-49.
26. Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1855-61.
27. Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(6):838-43.
28. Fuss M, Loredon LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(4):1053-9.

29. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2066-71.
30. Kujala E, Damato B, Coupland SE, Desjardins L, Bechrakis NE, Grange JD, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2825-31.
31. Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2223-34.
32. Kreusel KM, Bechrakis N, Riese J, Krause L, Wachtlin J, Foerster MH. Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(12):1575-80.
33. Foss AJ, Whelehan I, Hungerford JL, Anderson DF, Errington RD, Kacperek A, et al. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(9):748-54.
34. Char DH, Kroll S, Phillips TL. Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(8):1014-8.
35. Fabian ID, Tomkins-Netzer O, Stoker I, Arora AK, Sagoo MS, Cohen VM. Secondary Enucleations for Uveal Melanoma: A 7-Year Retrospective Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015.
36. Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Glynn RJ, Munzenreider JE, Goitein M, et al. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1989;96(9):1377-82; discussion 82-3.
37. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(2):245-50.
38. Lee KJ, Peyman GA, Raichand S. Internal eye wall resection for posterior uveal melanoma. *Jpn J Ophthalmol*. 1993;37(3):287-92.

39. Peyman GA, Cohen SB. Ab interno resection of uveal melanoma. *Int Ophthalmol*. 1986;9(1):29-36.
40. Bechrakis NE, Foerster MH. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(1):95-107.
41. Shields CL, Shields JA, Cater J, Gunduz K, Miyamoto C, Micaily B, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9):1219-28.
42. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, Boldt HC, Earle JD, Hanson WF, et al. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology*. 2001;108(2):348-66.
43. Seddon JM, Gragoudas ES, Polivogianis L, Hsieh CC, Egan KM, Goitein M, et al. Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1986;93(5):666-74.
44. Gragoudas ES, Seddon JM, Egan K, Glynn R, Munzenrider J, Austin-Seymour M, et al. Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology*. 1987;94(4):349-53.

Outcomes After Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Patients



ELSA BENSOUSSAN, JULIETTE THARIAT, CÉLIA MASCHI, JÉRÔME DELAS, ELIE DAN SCHOUVER, JOËL HÉRAULT, STÉPHANIE BAILLIF, AND JEAN-PIERRE CAUJOLLE

- **PURPOSE:** To evaluate proton beam therapy (PBT) as a means to preserve the eye and spare some vision while not deteriorating survival in patients with large choroidal melanomas.
- **DESIGN:** This is a retrospective, consecutive cohort study of patients with T3-4 choroidal melanomas according to the 7th edition of the American Joint Cancer Classification treated with PBT over a 24-year period.
- **RESULTS:** A total of 492 patients were included. Mean (range) tumor thickness and diameter were 8.77 (2–15) mm and 14.91 (7–24.1) mm, respectively. Mean macular and optic disc distance were 4.56 (0–19.9) mm and 4.59 (0–22.1) mm, respectively. Mean follow-up was 61.9 months. Rates of neovascular glaucoma (NVG) and enucleation (mainly for local recurrence or NVG) were 27.0% and 19.5%, respectively. Enucleation rates decreased over time. The 5-year local control was 94%. Mean baseline visual acuity was 20/63, and visual acuity $\geq 20/200$ was preserved in 20% of patients. At 5 years, 25% of T3 patients presented with metastasis; overall and specific survival rates were 65% and 75%, respectively.
- **CONCLUSION:** Local control after PBT remained good with increasingly manageable complications and fewer secondary enucleations over time for these large melanomas. As PBT does not seem to deteriorate survival in these patients having a high risk of metastasis, PBT may be considered as a safe and efficient alternative to enucleation in patients with large choroidal melanoma, and may help to spare some vision. (*Am J Ophthalmol* 2016;165:78–87. © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.)

UVEAL MELANOMA HAS AN INCIDENCE OF 5–6 cases per million per year.^{1,2} It is the most common primary intraocular malignancy and it is also the most common noncutaneous melanoma.³

Accepted for publication Feb 21, 2016.

From the Departments of Ophthalmology (E.B., C.M., J.D., S.B., J.-P.C.) and Cardiology (E.D.S.), Pasteur Hospital, Nice Teaching Hospital, Nice, France; and Department of Radiation Oncology, Protontherapy Center, Centre Antoine Lacassagne (J.T., J.H.), Nice, France.

Inquiries to Jean-Pierre Caujolle, Department of Ophthalmology, Pasteur 2 Hospital, Nice Teaching Hospital, 30 avenue de la voie romaine, Nice 06001 cedex 01, France; e-mail: jeanpierre.caujolle@neuf.fr

Historically, enucleation has been the gold standard in the treatment of malignant intraocular tumors. Starting in the seventies, conservative approaches, such as ophthalmic plaque brachytherapy,⁴ have been developed for small to medium-sized melanomas. Further, a prospective and Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) suggested, in 2006, that small to medium-sized choroidal melanomas could be treated by enucleation or conservative treatment using brachytherapy, with similar survival and metastasis-free survival rates with the 2 treatment modalities.⁵ At that time, the American Brachytherapy Society declared that patients with a clinical diagnosis of medium-sized choroidal melanoma (between 2.5 and 10 mm in height and <16 mm basal diameter) were candidates for episcleral plaques.⁶ However, with plaque radiotherapy, the higher the tumor, the higher the scleral dose, with difficulties to deliver a sufficient dose to the apex of the tumor for high tumors, depending on the radionuclide used. Moreover, treating tumors close to the optic nerve can also be challenging with plaque brachytherapy.

Another conservative approach uses proton beam therapy (PBT).⁷ A COMS trial compared external beam radiotherapy followed by enucleation with enucleation alone for patients with large choroidal melanomas and found similar 5- and 10-year survival rates.^{8,9} Additionally, the use of PBT has some advantages compared to brachytherapy. PBT allows for the treatment of even higher tumors and tumors closer from the optic nerve than brachytherapy, using a spread-out Bragg peak, which results in a steep distal dose fall-off beyond the tumor. While PBT may be associated with more anterior segment complications, preliminary experiences have shown interesting eye retention rates following PBT.¹⁰ Moreover, despite less favorable selection biases in irradiated vs enucleated patients, a retrospective and comparative study corroborated these findings in showing that cumulative all-cause mortality, melanoma-related mortality, and metastasis-free survival were not statistically different between the two.¹¹ Also, eye retention and best-corrected visual acuity (BCVA) over 20/200 were obtained in about 75% of patients.

One particular challenge relates to large uveal tumors, as they may be associated with an increased risk of local failure with conservative therapies.^{12,13} Additionally, large irradiated volumes at very high doses are at higher risk for complications that may ultimately result in secondary enucleation.¹⁴ Another area of concern is the intrinsically

high risk of liver metastasis in this population.¹⁵ Altogether, the management of large uveal melanomas is challenging.

In consideration of the trend toward using PBT for ever larger uveal melanomas, we evaluated its validity in treating T3-T4 uveal melanomas with respect to survival, metastasis-free survival, local complications, and enucleation.

METHODS

THIS IS AN OBSERVATIONAL MONOCENTRIC CONSECUTIVE cohort study with national review board-approved prospective data collection for patients with a large choroidal melanoma treated by proton beam therapy at the cyclotron of the Centre Antoine Lacassagne cancer center (Nice, France) from June 1991 to June 2015.

The 2009 edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) defines ciliochoroidal melanoma T stage by tumor height, basal diameter, extension to the ciliary body, and/or presence of extrascleral extent.¹⁶ Patients with AJCC tumor (T) stage 3–4 were included according to national guidelines if they had tumors smaller than 18 mm in maximum diameter and thickness inferior to 12 mm, extrascleral extension inferior to 2 mm, tumor/eyeball volume below 40%, and absence of unmanageable glaucoma.

The patient database included data on demographics, laterality (right or left), location of the tumor (pre-equatorial, equatorial, or retroequatorial), tumor measurements, distance between posterior tumor margins to the optic disc and macula (mm), presence of inflammation, increased intraocular pressure, intravitreal hemorrhage, retinal detachment, iris root involvement, extrascleral extension, vorticos vein involvement, and BCVA at baseline and on follow-up. BCVA was assessed in the Snellen system and converted into a logMAR scale using the formula $-\log(\text{visual acuity})$ for statistical analysis. No light perception, light perception only, hand motion, and count fingers were considered as 3, 2.5, 2.3, and 1.9 logMAR, respectively. Tumor basal diameter and thickness were measured by ultrasonography and indirect ophthalmoscopy with fundus photographs, peroperative eye transillumination, and fluorescein angiography were also performed for accurate tumor characterization. Optical coherence tomography and ultrabiomicroscopy were performed based on tumor location and the ophthalmologist's appreciation. Metastatic diagnostic evaluation consisted of liver ultrasonography or computed tomography (CT) scan and liver function. All patients were informed of the risks and potential benefits related to proton therapy and enucleation. We evaluated the complications of PBT such as cataract, neovascular glaucoma

(NVG), retinopathy, neuropathy, intravitreal hemorrhage, retinal detachment, and enucleation.

• **PROTON BEAM THERAPY PLANNING:** The method has been described elsewhere.⁷ In brief, the method involved surgical insertion of 4 tantalum fiducials, sewed onto the sclera around the transilluminated tumor by the onco-ophthalmologist under a short general anesthesia. The dimensions of the tumor were noted, along with the tantalum fiducial–limbus and interfiducial distances. CT-based PBT planning was performed 2 weeks later. Tridimensional eye modeling and tumor/organs at risk delineation was generated using the eye-dedicated treatment planning system, according to the information provided by fiducial placement, retinography, and angiographies. The total dose delivered was 60 cobalt gray equivalent in 4 fractions, which is the usual protocol used in Europe.

• **PATIENT FOLLOW-UP:** Patients were regularly followed by their onco-ophthalmologist every 6 months for 2 years, and yearly thereafter. A retinal photography or angiography, measurement of visual acuity, and ultrasound B for the evaluation of tumor regression¹⁷ were performed. Patients had an initial monthly follow-up by their local ophthalmologist to assess complications. Patients were addressed to the onco-ophthalmologist in case of occurrence of any radiation-related ocular events. After the first year, patients underwent interval biannual visits with their local ophthalmologist. Metastatic screening was performed every 6 months for 5 years with liver ultrasound and liver function tests.

• **STATISTICS:** Statistical analyses were performed using SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) statistical package for Macintosh. Continuous data are presented as the mean \pm standard deviation (SD) while categorical variables were presented as frequencies and percentages. Continuous variables were compared using Student *t* test while categorical variables were compared using the χ^2 test. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyses were performed to relate clinical and ultrasound parameters to the occurrence of NVG, enucleation, overall and specific survival, and occurrence of metastasis. Event rates for the overall, specific, and free-of-NVG survival were plotted in Kaplan-Meier curves, and the log-rank test was used to compare overall and specific survival across T3 and T4 stages. All statistical tests were 2-sided, and a *P* value of $<.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

• **DESCRIPTION OF PATIENT POPULATION:** During a 24-year accrual period, 492 out of 1460 patients (33.7%)

TABLE 1. Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Consecutive Cases: Patient Demographics and Tumor Characteristics

	Number	(%)
Sex		
Male	258	(52.8)
Female	234	(47.6)
Eye		
Right	238	(48.4)
Left	253	(51.4)
Pre-existing nevus	2	(0.4)
Tumor location		
Pre-equatorial	107	(21.7)
Equatorial	274	(55.7)
Retroequatorial	108	(22.0)
Initial inflammation	59	(12.0)
Initial intravitreal hemorrhage	61	(12.4)
Initial presence of metastasis	8	(1.6)
Extrascleral extension	22	(4.5)
Vorticos vein involvement	30	(6.1)
Ciliary body involvement	205	(41.7)
Iris root involvement	38	(7.7)
T stage		
T3	416	(84.6)
T4	75	(15.2)
	Mean	Range
Age (y)	62.4	19–89
BCVA before treatment (Snellen scale)	20/63	20/1000–20/20
Tumor thickness (mm)	8.77	2–15
Tumor diameter (mm)	14.91	7–24.1
Tumor volume (cc)	0.92	0.01–19

BCVA = best-corrected visual acuity.

have been treated by proton beam therapy for a large choroidal melanoma. Of these, 416 patients were classified as T3 (84.6%) and 75 as T4 (15.2%). Mean follow-up was 61.9 months (SD 47.8 months). Qualitative and quantitative tumor characteristics are shown in Tables 1 and 2.

Two hundred and fifty-eight patients were male (52.4%) and 234 were female (47.6%). Mean age at diagnosis was 62.4 years (19–89). Both eyes were equally involved (48.5% in the right eye and 51.5% in the left eye). Mean tumor thickness and diameter were 8.77 (2–15) mm and 14.91 (7–24.1) mm, respectively. Mean tumor volume was 0.92 cc (0.01–19). Mean macular and optic disc distance were 4.56 (0–19.9) mm and 4.59 (0–22.1) mm, respectively. Tumor location was pre-equatorial in 21.7%, equatorial in 55.7%, and retro-equatorial in 22.0%. Mean BCVA on the Snellen scale was 20/63 before treatment and 20/160 at last follow-up visit. At last visit, BCVA was inferior to 20/200 for 80.2% of the patients and superior to 20/40 in 8.5%. Among the nonenucleated patients, 76.3% of patients could at least experience light

TABLE 2. Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Consecutive Cases: Tumor Location

Tumor Location	T3 (N = 416) Number (%)	T4 (N = 75) Number (%)	P (χ ²)
Juxtapapillary	77 (18.5%)	15 (20%)	.35
Parapapillary	174 (41.8%)	29 (38.7%)	.25
Ciliary body involvement	153 (36.8%)	52 (69.3%)	<.001
Macular involvement	96 (23.2%)	19 (25.3%)	.08

Juxtapapillary: ≤0 mm from the optic disc.

Parapapillary: ≤3 mm from the optic disc.

perception (Figure 1). Comparing final to baseline BCVA, 91.4% of patients had lost ≥0.3 logMAR of visual acuity and 8.6% had steady or better visual acuity. Of those patients losing VA, 30.4%, 56%, 72.2%, and 91.4% had lost more than 0.3 logMAR of VA within the first 2 years, between 2 and 5 years, between 5 and 10 years, and between 10 and 20 years, respectively (Figure 2). Of the 492 large choroidal melanoma patients, 12.4% had an intravitreal hemorrhage, 62.8% had a retinal detachment, 4.5% had an extrascleral extension, 41.7% had a ciliary body extension, and 7.7% had iris root involvement at baseline. Of these, 1.6% had liver metastasis at diagnosis of ocular disease.

• **EVENTS DURING FOLLOW-UP:** Anterior and posterior segment complications after proton beam therapy are displayed in Table 3. In this T3-T4 population, 27.0% (119 T3 and 14 T4) of the patients had NVG. Of these, 40.6% patients were enucleated. The mean delay between proton beam therapy and NVG was 21.65 months (SD 26.13 months). Risk factors for NVG by univariate and multivariate Cox proportional hazard regression analyses were (Table 4) distance to the optic disc ($P < .01$) and macula ($P < .01$), presence of a retinal detachment at last visit ($P < .01$), initial tumor thickness ($P < .01$), initial tumor diameter ($P = .01$), initial presence of an intravitreal hemorrhage ($P < .01$), and local recurrence ($P < .01$). Overall, 19.5% of the patients were enucleated. Reasons for enucleation were NVG (30.2%), phthisis (12.5%), relapse (32.3%), and unreliable surveillance (24.8%). The mean delay between proton beam therapy and enucleation was 35.9 months (SD 43.9 months). Risk factors for enucleation on univariate and multivariate analyses (Table 5) were local recurrence ($P < .01$), NVG ($P < .01$), radiation-induced retinopathy ($P = .02$), presence of a retinal detachment after treatment ($P = .03$), TNM stage ($P < .01$), and initial tumor thickness ($P < .01$). Owing to changes in the management of complications with the use of intravitreal VEGF inhibitors in 2008, we evaluated NVG and enucleation rates before and after 2008. The NVG rate increased from 21.6% to 36.7% while

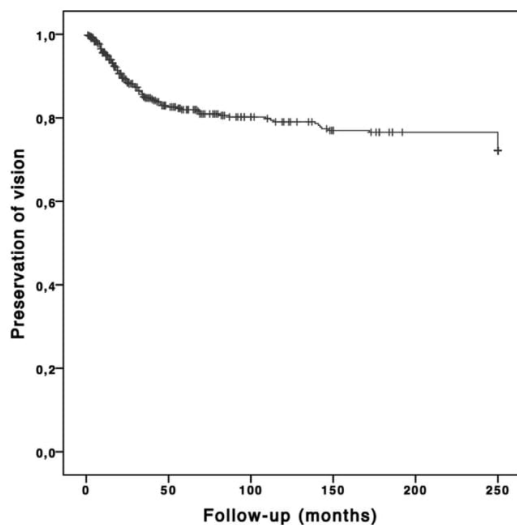


FIGURE 1. Proton beam therapy for large choroidal melanomas in 492 consecutive cases: survival with light perception or better in large choroidal melanoma patients by Kaplan-Meier analysis.

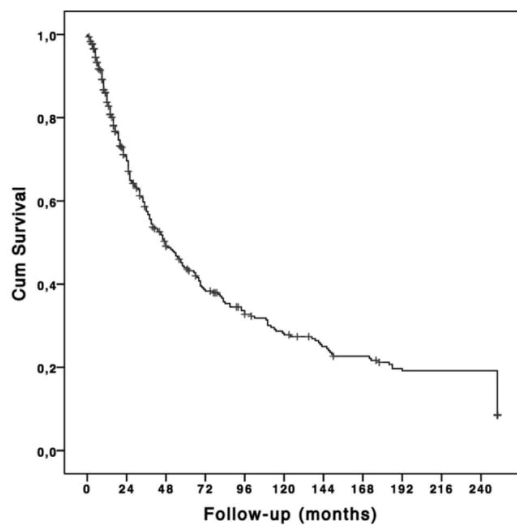


FIGURE 2. Proton beam therapy for large choroidal melanomas in 492 consecutive cases: Kaplan-Meier estimate of patients free of visual deterioration (patients experiencing ≥ 0.3 logMAR difference in visual acuity).

enucleation rates decreased from 38.2% to 20.0% during the same periods of time ($P < .01$), regardless of tumor size.

In our population, 39.8% developed cataract, 23.4% presented with a radiation retinopathy, 8.3% had a

TABLE 3. Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Consecutive Cases: Anterior and Posterior Segment Complications

Complications	Total N (%)	T3 (N = 416)	T4 (N = 75)
		N (%)	N (%)
Cataract	196 (39.8)	164 (39.4)	32 (42.7)
Neovascular glaucoma	133 (27.0)	119 (28.6)	14 (18.7)
Retinopathy	115 (23.4)	102 (24.5)	13 (17.3)
Neuropathy	41 (8.3)	38 (9.1)	3 (4.0)
Intravitreal hemorrhage	84 (17.1)	78 (18.8)	6 (8.0)
Lipid exudation	57 (11.6)	52 (12.5)	5 (6.7)
Dry eye syndrome	73 (14.8)	65 (15.6)	8 (10.7)
Lacrimal stenosis	16 (3.3)	16 (3.8)	0 (0.0)
Alopecia	53 (10.8)	48 (11.5)	5 (6.7)
Dermatitis	29 (5.9)	24 (5.8)	5 (6.7)
Enucleation	96 (19.5)	74 (17.8)	22 (29.3)
Retinal detachment		Before Treatment	After Treatment
		N (%)	N (%)
0 = none	0	183 (37.2)	276 (56.1)
1 = peritumoral	1	87 (17.7)	26 (5.3)
2 = 1 or 2 quadrants	2	204 (41.5)	56 (11.4)
3 = 3 or 4 quadrants	3	13 (2.6)	23 (4.7)

radiation neuropathy, and 17.1% had an intravitreal hemorrhage following proton beam therapy. Other complications included dry eye syndrome (14.8%), lacrimal stenosis (3.3%), dermatitis (5.9%), and alopecia (10.8%).

- **LOCAL TUMOR CONTROL:** Local control was achieved in 94% of the patients at year 5. Mean time to local relapse was 29.0 months (SD 27.40). Local relapses were treated with proton reirradiation (24.1%), enucleation (65.5%), or laser (10.3%). Initial tumor thickness ($P < .01$) was a risk factor for local relapse on univariate and multivariate analyses.

- **SURVIVAL AND METASTASIS:** Median overall survival in the combined T3 and T4 population was 126.6 months (range 116.7–136.4 months for the patients who experienced the event). The Kaplan-Meier estimate for overall survival was 68% and 52% at 5 years and 54% and 40% at 10 years in the T3 and T4 patients, respectively (Figure 3 and $P = .01$). The Kaplan-Meier estimate for specific survival was 77% and 62% at 5 years and 71% and 59% at 10 years in the T3 and T4 patients, respectively (Figure 4 and $P = .02$). In multivariate analysis, risk factors for poorer overall survival (Table 6) were an older age ($P < .01$), juxtapapillary location (tumor abutting the optic disc) ($P = .02$), and occurrence of metastasis during follow-up ($P < .01$). Using Kaplan-Meier estimates, metastases were detected in 25.0% of the patients at 5 years, 25.0%,

TABLE 4. Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Consecutive Cases: Factors Predictive for Neovascular Glaucoma

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P Value	HR	95% CI	P Value
Tumor thickness	1.15	1.07–1.24	<.01	1.16	1.06–1.26	<.01
Local recurrence	1.31	1.08–1.58	<.01	1.33	1.06–1.66	.02
Retinal detachment after treatment	1.57	1.42–1.73	<.01	1.46	1.31–1.63	<.01
Initial intravitreal hemorrhage	2.99	2.10–4.29	<.01	2.31	1.57–3.39	<.01

CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

TABLE 5. Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Consecutive Cases: Factors Predictive for Enucleation

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P Value	HR	95% CI	P Value
Stage T of 7th TNM	1.88	1.17–3.02	.01	2.27	1.29–3.99	<.01
Tumor thickness	1.35	1.23–1.50	<.01	1.28	1.15–1.53	<.01
Local recurrence	1.48	1.25–1.77	<.01	1.74	1.45–2.08	<.01
Neovascular glaucoma	14.84	4.24–51.92	<.01	28.54	3.30–246.72	<.01
Radiation-induced retinopathy	3.37	1.75–6.50	<.01	2.52	1.13–5.63	.02
Retinal detachment after treatment	11.35	3.29–39.14	<.01	10.17	1.19–87.33	.03

10 years, and 30.0% at 15 years in T3 patients, and 35.0% at 5 or 10 years and 43.0% at 15 years in T4 patients. The mean time to metastasis was 33.3 months (SD 36.5). Risk factors for the development of metastases were juxtapapillary location ($P < .01$), extrascleral extension ($P = .046$), and ciliary body extension ($P < .01$) (Table 7). Genomics are not available, as they have only been performed since 2013.

DISCUSSION

LARGE CHOROIDAL MELANOMAS, AS DEFINED BY THEIR thickness, diameter, and extrascleral extension in the AJCC or COMS classifications, have long been treated with enucleation. In consideration of the worldwide trend toward more conservative treatments in recent years, we evaluated our use of proton beam therapy as a primary eyeball-sparing treatment in large choroidal melanoma patients. We show that this strategy not only allows for eye preservation without deteriorating oncologic outcomes in a substantial proportion of patients but also can be used as a means of sparing some vision with increasingly manageable complications.

Enucleation used to be the gold standard in the treatment of large choroidal melanoma. However, in 1978,

Zimmerman and associates cast doubt on the benefits of enucleation and suggested that enucleation may actually promote tumor metastasis.¹⁸ Recent preclinical data in murine models suggested that proton therapy may indeed reduce the risk.¹⁹ The COMS clinical study did not show any increased risk of metastases with preoperative irradiation for large melanomas compared with enucleation.^{8,9} Knowing that median survival after the diagnosis of liver metastases is about 20 months, the relevance of eye removal and the detrimental effects of mutilation are questionable. Thus, large melanoma patients may benefit from a conservative approach provided that complications are manageable and do not significantly deteriorate the quality of life. With improved management of complications using various medical and surgical intraocular treatments in recent years,^{20–22} it is likely that local complications following proton beam therapy will be better managed.

The definition of large choroidal melanoma used in the studies available is very different. Mosci and associates¹¹ performed a comparative study between 132 patients undergoing enucleation and proton therapy for large choroidal melanomas. With the limitation of biases inherent to retrospective studies, there was no difference in regard to survival after proton beam therapy and enucleation. While Mosci, Semenova and Finger,¹⁵ and we used the latest AJCC classification, Shields and

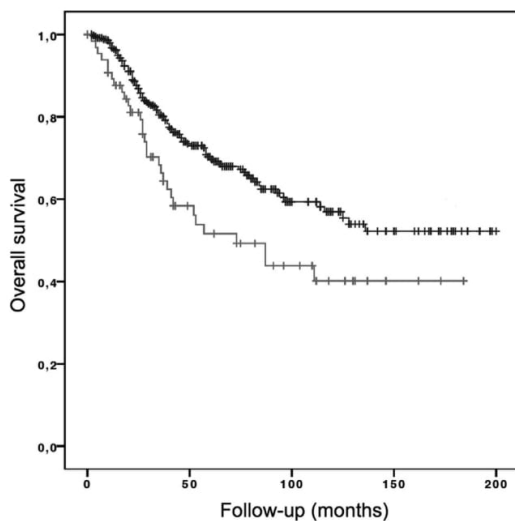


FIGURE 3. Kaplan-Meier curves for overall survival in patients with large choroidal melanoma after proton beam therapy. Separate results for patients with a T3 choroidal melanoma (black) and a T4 choroidal melanoma (gray).

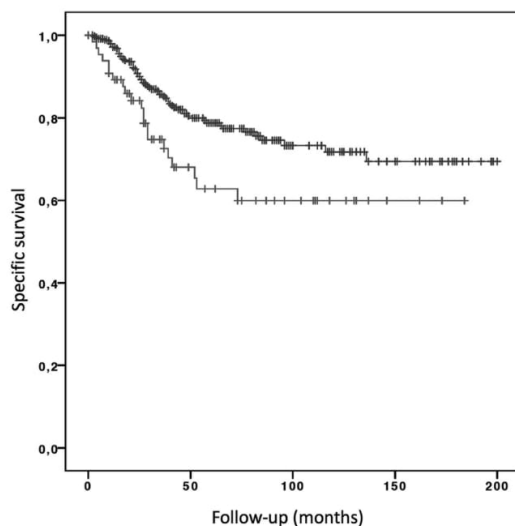


FIGURE 4. Kaplan-Meier curves for specific survival in patients with large choroidal melanoma after proton beam therapy. Separate results for patients with a T3 choroidal melanoma (black) and a T4 choroidal melanoma (gray).

associates²³ and Bechrakis and associates²⁴ used tumor thickness only (with an 8 mm and 7.5 mm threshold, respectively) as a definition of large melanomas and Conway and associates²⁵ and Fuss and associates²⁶ used

the COMS definition (thickness ≥ 10 mm or diameter ≥ 20 mm). Fuss and associates²⁶ evaluated medium and large choroidal melanomas. Direct comparisons can thus be difficult. Nevertheless, the AJCC 2009 classification accurately reports tumors of any size and thickness and is now quite consensual.^{16,27,28}

With 492 patients treated over 24 years, our study is the largest study published to date treating large choroidal melanomas with any modality (brachytherapy or proton beam therapy) of irradiation (Table 8). The COMS study included 1003 patients, but all underwent systematic enucleation either up front or following brachytherapy.⁵ The second-largest is Shields's study²³ with 354 large choroidal melanoma patients treated with brachytherapy over 21 years. Owing to the capacity of proton beam therapy to treat large volumes homogeneously within the whole tumor volume, to treat melanomas near the optic nerve and strengthened by our 25-year experience in such treatments, we could treat all consecutive patients with proton beam therapy. In contrast, brachytherapy can be particularly challenging with respect to plaque placement and tumor coverage in large and/or parapapillary melanomas.^{15,23,24,29,30} The insertion of large plaques includes the necessity to perform extensive ocular muscle sections. It also requires several days of hospitalization. Plaques are removed while tantalum fiducials can be left in place. Tumor coverage is also compromised with plaques in thick and parapapillary melanomas, sometimes requiring additional treatments, which, however, do not appear to fully compensate for the heterogeneous and insufficient dose at the tumor apex. The smaller numbers of patients in the other large melanoma studies might thus reflect more stringent patient selection criteria. In addition, some centers advocate enucleation in patients with large choroidal melanomas with no light perception.¹⁵ However, we believe that eyeball preservation may still be important for cosmesis and social life in these patients, regardless of their vision.

It is common belief that brachytherapy yields fewer severe complications than proton therapy in the ophthalmology community. Brachytherapy has been more ubiquitous (requires cheaper equipments compared to cyclotrons necessary for proton beam therapy) worldwide and has generated about twice the number of publications done with eye proton therapy. However, brachytherapy delivers high scleral doses, which can lead to scleral melting, a complication not present after proton beam therapy. Shields²³ and Semenova's¹⁵ studies using plaque radiotherapy for large choroidal melanomas and ours using proton therapy yielded rates of radiation retinopathy, radiation neuropathy, cataract, and intravitreal hemorrhage of 43.0% and 66.0% vs 23.4%, 22.0% and 51.0% vs 8.3%, 66.0% and 36.0% vs 39.8%, and 23.0% and 13.0% vs 17.1%, respectively. Conway and associates' study²⁵ of extra-large melanomas (thickness ≥ 10 mm or diameter ≥ 20 mm) using PBT found rates of radiation-induced

TABLE 6. Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Consecutive Cases: Factors Predictive for Overall Survival

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P Value	HR	95% CI	P Value
T stage	1.69	1.13–2.53	.01	2.69	0.99–7.34	.05
Abutting the optic disc	1.58	1.07–20.34	.02	1.61	1.06–2.44	.03
Initial metastasis	9.74	3.94–24.04	<.01	2.69	0.00–7.34	.05
Metastasis during follow-up	6.16	4.27–8.88	<.01	6.78	4.60–1.00	<.01
Older age	1.04	1.02–1.05	<.01	1.04	1.02–1.05	<.01

TABLE 7. Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Consecutive Cases: Factors Predictive for Metastasis

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	P Value	HR	95% CI	P Value
Abutting the optic disc	1.48	1.04–2.17	.048	1.86	1.25–2.78	<.01
Extrascleral extension	1.90	1.09–3.30	.02	1.82	1.03–3.72	.046
Ciliary body extension	1.89	1.34–2.65	<.01	1.90	1.31–2.75	<.01
Local recurrence	1.26	1.05–1.50	.01	1.20	0.99–1.43	.05

TABLE 8. Proton Beam Therapy for Large Choroidal Melanomas in 492 Consecutive Cases: Data on Large Choroidal Melanoma Studies Compared With Other Published Studies

	Number of patients	Mean tumor thickness mm (range)	Mean basal diameter mm (range)	Treatment type	NVG rate	Enucleation rate	Retinopathy and neuropathy rate	Tumor local control rate
Present study	492	8.8 (2–15)	14.9 (7–24.1)	PBRT	27%	19.5%	23.4% 8.3%	94%
Semenova et al ¹⁵	47	8.6 (3.8–12.3)	15.8 (12.1–19.9)	¹⁰³ P	17%	11%	66% 51%	91%
Shields et al ²³	354	9.0 (9.8–16.0)	14 (5.0–20.0)	¹²⁵ I	21%	24%	43% 24%	91%
Fuss et al ²⁶	78	6.4	12.2	PBRT	17.9%	15.4%	-	90.5%
Mosci et al ¹¹	132	9.8 (6.2–13.5)	15.2 (8.3–21.3)	PBRT	-	26%	-	86%
Conway et al ²⁵	21	8.6	18.7	PBRT	38.1%	46%	9.5% 9.5%	67%
Bechrakis et al ²⁴	152	9.0	14.6	¹²⁵ I	33%	6%	-	88.8%

¹²⁵I = iodine 125; ¹⁰³P = palladium 103; PBRT = proton beam radiotherapy.

retinopathy of 9.5%, neuropathy of 9.5%, and cataract of 28.6%. Knowing that our patients tended to have tumor closer to the optic nerve than those in brachytherapy studies, such historical comparisons may only be hypothesis-generating in showing fewer posterior radiation complications with PBT than brachytherapy for large melanomas.

Another major complication of radiation treatments is NVG as NVG can compromise ocular preservation. Our crude rate of NVG was quite important, as it reached

27.0% with a mean follow-up of about 5 years. In comparison, Shields' study¹⁶ found a 21.0% 5-year rate of NVG and Semenova's¹⁵ 17.0%. Bechrakis et al²⁴ found 6.0% with plaque brachytherapy and transcleral resection. In Fossand associates' PBT study,³¹ 34% of the 127 large melanoma patients developed rubeosis. In Char and associates' study, 34.9% of the patients had NVG after helium therapy.³² Although the risk of NVG may appear slightly increased in patients treated with PBT, compared to plaque brachytherapy,²³ our rate (27.0%) was one of the lowest

following PBT. This might be due, at least partially, to the use of intravitreal VEGF inhibitors for the treatment of NVG after 2008. This was despite increasing rates of NVG after 2008, which probably reflects a trend toward irradiation of even larger tumors over time. However, it is interesting to note that enucleation rates decreased over the same period. This can be explained by a better management of complications.

Enucleation can be used either as uncontrolled NVG or as salvage treatment after tumor recurrence. In the COMS trial, 11% of the patients undergoing the brachytherapy arm ultimately underwent enucleation.⁵ Thus, an impressive proportion of patients could avoid up-front enucleation. In a recent study of small to large melanomas,³³ 19% of the patients underwent secondary enucleation after brachytherapy as a first-intent treatment in most patients. Secondary enucleation was performed for lack tumor response in 18%, tumor recurrence in 61%, and NVG in 21%. In Shields and associates' study of large choroidal melanoma, the 15-year rate of enucleation reached 41% after plaque radiotherapy,²³ and in Conway and associates' study²⁵ the rate was 46% after PBT for extra-large uveal melanomas. In our study, the enucleation rate was 19.5%, again suggesting a benefit of new surgical techniques such as endoresection and intravitreal therapeutics. While Egan and associates³⁴ identified involvement of the ciliary body as one of the risk factors for enucleation, several studies, like ours, have consistently identified radiation-induced retinopathy and post-PBRT retinal detachment as other major factors for enucleation. While NVG (30%) tends to be less frequent because of its better management, local recurrence (32%) might decrease in future years with optimized definition of the tumor borders, with more systematic use of ultrabiomicroscopy for ciliary body melanomas and wide-field retinographies for posterior pole tumors extending toward the equator.

Five-year local control rates were similar in other major studies and ours, with 91% in Shields and associates,²³ 91% in Fuss and associates,²⁶ 91% in Semenova and associates,¹⁵ 89% in Bechrakis and associates,²⁴ 86% in Mosci and associates,¹¹ and 94% in ours. In even larger tumors (mean diameter 18.7 mm), like in Conway's study,²⁵ the local control may drop to 67% at 2 years. Our mean tumor thickness and maximal tumor diameter were similar to the other large melanoma studies. Recurrence was primarily treated with enucleation (65.5%), but about one third of patients could still undergo PBT-based reirradiation. Tumor stage was associated with a significant risk

of enucleation, metastasis and poorer overall survival ($P = .05$). However, 5-year specific survival was still as high as 75%. This compares with 53% and 43% 5-year mortality rates in a meta-analysis³⁵ and the COMS⁸ after enucleation for large melanomas, respectively. Our strategy thus appears to yield favorable survival rates. Further, in consideration of the high mortality risk of large melanoma patients, it may be considered even more important to preserve the eye and its function.

Another conservative treatment approach, first described by Peyman and associates,^{36,37} is called endoresection, in which internal resection is performed via the pars plana using vitrectomy instruments. Endoresection is performed following PBRT of large choroidal melanoma to prevent the risk of radiation-induced retinal detachment and neovascular glaucoma, which represent the toxic tumor syndrome.³⁸ New therapies such as intravitreal antiangiogenic inhibitors will allow us to limit the toxic tumor syndrome in patients with large choroidal melanoma involving the ciliary body.³⁹ Exoresection is also used for patients who are unlikely to do well with the other principal forms of conservative treatment, but it requires a profound hypotensive anesthesia to reduce the risk of intraoperative hemorrhage.

Tumor size is one of the strongest risk factors for the loss of vision in irradiated eyes.^{40,41} In our series, BCVA at last visit was 20/200 or better in 20% of patients. In Shields and associates' plaque study about large choroidal melanoma,²³ 89% of their patients had $\leq 20/200$. Pusaari and associates²⁹ reported a 42% 1-year probability of having $\geq 20/200$ visual acuity after brachytherapy of large choroidal melanoma. Visual outcomes are heterogeneous among studies and correlate with tumor location and the distance to the macula and optic disc. Initial poor visual acuity is another important determinant of ultimate visual acuity that is itself related to tumor size and location,^{42,43} and in that sense our patients had unfavorable initial characteristics compared to other study patients.

Finally, proton beam therapy may be considered as a safe and efficient alternative to enucleation in patients with large choroidal melanomas (defined as AJCC stage T3 and T4) with respect to survival rates, local control, and visual acuity. With the development of such techniques as surgical endoresection and intravitreal injections or laser therapies, eyeball-threatening complications are increasingly manageable. PBT may thus increasingly be a treatment of choice in patients with large choroidal melanomas.

FUNDING/SUPPORT: NO FUNDING OR GRANT SUPPORT. FINANCIAL DISCLOSURES: THE FOLLOWING AUTHORS HAVE NO financial disclosures: Elsa Bensoussan, Juliette Thariat, Célia Maschi, Jérôme Delas, Elie Dan Schouver, Joël Héralut, Stéphanie Baillif, and Jean-Pierre Caujolle. All authors attest that they meet the current ICMJE criteria for authorship.

REFERENCES

- Vidal JL, Bacin F, Albuissou E, et al. ["Melanoma 92" epidemiological study of uveal melanoma in France]. *J Fr Ophthalmol* 1995;18(8-9):520-528.
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118(9):1881-1885.
- Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1988;32(4):239-251.
- Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1997;42(3):215-232.
- Collaborative Ocular Melanoma Study G. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124(6):1684-1693.
- Nag S, Quivey JM, Earle JD, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(2):544-555.
- Gragoudas ES, Goitein M, Verhey L, Munzenreider J, Suit HD, Koehler A. Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas. *Ophthalmology* 1980;87(6):571-581.
- The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol* 1998;125(6):779-796.
- The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma III: local complications and observations following enucleation COMS report no. 11. *Am J Ophthalmol* 1998; 126(3):362-372.
- Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(4):867-880.
- Mosci C, Lanza FB, Barla A, et al. Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy. *Ophthalmologica* 2012;227(4):190-196.
- Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol* 2005;123(12):1639-1643.
- Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N. An alternative hypothesis for observed mortality rates due to metastasis after treatment of choroidal melanomas of different sizes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:54-60.
- Mooy CM, De Jong PT. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. *Surv Ophthalmol* 1996;41(3):215-228.
- Semenova E, Finger PT. Palladium-103 plaque radiation therapy for American Joint Committee on Cancer T3- and T4-staged choroidal melanomas. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132(2):205-213.
- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of uveal melanoma (anatomic stage) predicts prognosis in 7,731 patients: the 2013 Zimmerman Lecture. *Ophthalmology* 2015;122(6):1180-1186.
- Maschi C, Thariat J, Herault J, Caujolle JP. Tumour response in uveal melanomas treated with proton beam therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016;28(3):198-203.
- Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol* 1978;62(6):420-425.
- Romanowska-Dixon B, Elas M, Swakon J, et al. Metastasis inhibition after proton beam, beta- and gamma-irradiation of melanoma growing in the hamster eye. *Acta Biochim Pol* 2013;60(3):307-311.
- Garcia-Arumi J, Zapata MA, Balaguer O, Fonollosa A, Boixadera A, Martinez-Castillo V. Endoresection in high posterior choroidal melanomas: long-term outcome. *Br J Ophthalmol* 2008;92(8):1040-1045.
- Yeung SN, Paton KE, Waite C, Maberley DA. Intravitreal bevacizumab for iris neovascularization following proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2010;45(3):269-273.
- Baillif S, Maschi C, Gastaud P, Caujolle JP. Intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant for radiation macular edema after proton beam therapy for choroidal melanoma. *Retina* 2013; 33(9):1784-1790.
- Shields CL, Naseripour M, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology* 2002;109(10): 1838-1849.
- Bechrakis NE, Bornfeld N, Zoller I, Foerster MH. Iodine 125 plaque brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2002;109(10):1855-1861.
- Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra-large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 2006;124(6):838-843.
- Fuss M, Loreda LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):1053-1059.
- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology* 2013; 120(10):2066-2071.
- Kujala E, Damato B, Coupland SE, et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol* 2013;31(22):2825-2831.
- Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 2003; 110(11):2223-2234.
- Kreusel KM, Bechrakis N, Riese J, Krause L, Wachtlin J, Foerster MH. Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1575-1580.
- Foss AJ, Whelehan I, Hungerford JL, et al. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1997;81(9): 748-754.

32. Char DH, Kroll S, Phillips TL. Uveal melanoma. Growth rate and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1997;115(8):1014–1018.
33. Fabian ID, Tomkins-Netzer O, Stoker I, Arora AK, Sagoo MS, Cohen VM. Secondary enucleations for uveal melanoma: a 7-year retrospective analysis. *Am J Ophthalmol* 2015;160(6):1104–1110.e1.
34. Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, et al. The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1989;96(9):1377–1383.
35. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992;110(2):245–250.
36. Lee KJ, Peyman GA, Raichand S. Internal eye wall resection for posterior uveal melanoma. *Jpn J Ophthalmol* 1993;37(3):287–292.
37. Peyman GA, Cohen SB. Ab interno resection of uveal melanoma. *Int Ophthalmol* 1986;9(1):29–36.
38. Bechrakis NE, Foerster MH. Neoadjuvant proton beam radiotherapy combined with subsequent endoresection of choroidal melanomas. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(1):95–107.
39. Houston SK, Shah NV, Decatur C, et al. Intravitreal bevacizumab combined with plaque brachytherapy reduces melanoma tumor volume and enhances resolution of exudative detachment. *Clin Ophthalmol* 2013;7:193–198.
40. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1219–1228.
41. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, et al. Collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years COMS report no. 16. *Ophthalmology* 2001;108(2):348–366.
42. Seddon JM, Gragoudas ES, Polivogianis L, et al. Visual outcome after proton beam irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology* 1986;93(5):666–674.
43. Gragoudas ES, Seddon JM, Egan K, et al. Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. *Ophthalmology* 1987;94(4):349–353.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate :

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis à l'intérieur des maisons mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate proton beam therapy (PBT) as a mean to preserve the eye and spare some vision while not deteriorating survival in patients with large choroidal melanomas.

Design: This is a retrospective, consecutive cohort study of patients with T3-4 choroidal melanomas according to the 7th edition of the American Joint Cancer Classification treated with PBT over a 24-year period.

Results: 492 patients were included. Mean tumor thickness and diameter were 8.77 (2-15) mm and 14.91(7-24.1) mm, respectively. Mean macular and optic disc distance were 4.56 (0-19.9) mm and 4.59 (0-22.1) mm, respectively. Mean follow-up was 61.9 months. Rates of neovascular glaucoma (NVG) and enucleation (mainly for local recurrence or NVG) were 27.0% and 19.5%, respectively. Enucleation rates decreased over time. The five-year local control was 94%. Mean baseline visual acuity was 20/63, and visual acuity \geq 20/200 was preserved in 20% of patients. At five years, 25% of T3 patients presented with metastasis, overall and specific survival rates were 65% and 75%, respectively.

Conclusion: local control after PBT remained good with increasingly manageable complications and fewer secondary enucleations over time for these large melanomas. As PBT does not seem to deteriorate survival in these patients having a high risk of metastasis, PBT may be considered as a safe and efficient alternative to enucleation in patients with large choroidal melanoma, and may help to spare some vision.

AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY®

ISSN 0002-9394 • VOL. 165 MAY 2016

RESUME

Objectif : Evaluer le traitement des mélanomes choroïdiens de grande taille par protonthérapie, dans le but de préserver la fonction visuelle et l'esthétique de l'œil, sans déteriorer la survie des patients.

Matériel et Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective ayant inclus les patients présentant un mélanome choroïdien de grande taille classés T3-T4 selon la 7^{ème} édition de l'American Joint Cancer Classification traités par protonthérapie, sur une période de 24 ans.

Résultats : 492 patients ont été inclus. L'épaisseur tumorale moyenne était de 8,7 (2-15) mm et le diamètre tumoral moyen était de 14,91 (7-24,1) mm. Les distances moyennes à la macula et au nerfs optique étaient de 4,56 (0-19,9) mm et de 4,59 (0-22,1) mm, respectivement. Le suivi moyen était de 61,9 mois. Les taux de glaucome néovasculaire (GNV) et d'énucléation (surtout pour récurrence locale ou GNV) étaient de 27,0% et 19,5%, respectivement. Les taux d'énucléation ont diminué au cours du temps. Le taux de contrôle local à 5 ans était de 94%. L'acuité visuelle initiale moyenne était de 20/63, et une acuité visuelle \geq 20/200 était préservée chez 20% des patients. A 5 ans, 25% des patients présentant une tumeur T3 ont présenté des métastases, et les taux de survie globale et spécifique étaient de 65% et 75%, respectivement.

Conclusion : La protonthérapie peut être considérée comme une alternative efficace et sûre à l'énucléation chez les patients présentant des mélanomes choroïdiens de grande taille avec des résultats prometteurs en terme de taux de survie, de taux de contrôle local, et d'acuité visuelle finale. L'utilisation complémentaire de nouveaux traitements adjuvants, comme l'endoresection ou l'injection intravitréenne d'anti-VEGF, permettra un meilleur contrôle des complications radio-induites.