



HAL
open science

Caractéristiques cliniques et facteurs pronostiques de récidive des néoplasies squameuses de la surface oculaire : une analyse de 110 yeux

Alexandra Santoni

► To cite this version:

Alexandra Santoni. Caractéristiques cliniques et facteurs pronostiques de récurrence des néoplasies squameuses de la surface oculaire : une analyse de 110 yeux. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-01838598>

HAL Id: dumas-01838598

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01838598v1>

Submitted on 13 Jul 2018

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.



HAL Authorization

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE
En vue de l'obtention du diplôme d'État de Docteur en Médecine

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET FACTEURS PRONOSTIQUES DE
RÉCIDIVE DES NÉOPLASIES SQUAMEUSES DE LA SURFACE OCULAIRE:
UNE ANALYSE DE 110 YEUX

Présentée et soutenue le Vendredi 8 Juin 2018 à Nice par

Alexandra SANTONI

Née le 15 aout 1989 à Colmar (68)

Interne en ophtalmologie

Membres du Jury :

Présidente du Jury :	Madame le Professeur Stéphanie BAILLIF
Directrice de Thèse :	Madame le Professeur Juliette THARIAT
Assesseurs :	Monsieur le Docteur Jean - Pierre CAUJOLLE
	Madame le Docteur Célia MASCHI
	Madame le Docteur Sandra MUSSO - LASSALLE

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

THÈSE D'EXERCICE DE MÉDECINE
En vue de l'obtention du diplôme d'État de Docteur en Médecine

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET FACTEURS PRONOSTIQUES DE
RÉCIDIVE DES NÉOPLASIES SQUAMEUSES DE LA SURFACE OCULAIRE:
UNE ANALYSE DE 110 YEUX

Présentée et soutenue le Vendredi 8 Juin 2018 à Nice par

Alexandra SANTONI

Née le 15 aout 1989 à Colmar (68)

Interne en ophtalmologie

Membres du Jury :

Présidente du Jury :	Madame le Professeur Stéphanie BAILLIF
Directrice de Thèse :	Madame le Professeur Juliette THARIAT
Assesseurs :	Monsieur le Docteur Jean - Pierre CAUJOLLE
	Madame le Docteur Célia MASCHI
	Madame le Docteur Sandra MUSSO - LASSALLE



UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

Liste des professeurs au 1^{er} septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent
M DELLAMONICA Jean
Mme BREUIL Véronique
M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc
M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CANIVET Bertrand
M. CASSUTO Jill-patrice
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
Mme CRENESSE Dominique
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DESNUELLE Claude
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves

M. GRELLIER Patrick
M. GRIMAUD Dominique
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. JOURDAN Jacques
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. ORTONNE Jean-Paul
M. PRINGUEY Dominique
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

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. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. PHILIP Patrick
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
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. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M. LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
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)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS PREMIÈRE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme BLANC-PEDEUTOUR	Florence Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
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)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
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)

PROFESSEURS DEUXIÈME CLASSE

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M. DELLAMONICA Jean	Réanimation médicale (48.02)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
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 (53.03)

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

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)
M. BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
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)
M. HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
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)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M. TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M. ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M. PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M. HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

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. ODIN Guillaume	Chirurgie maxillo-faciale
M. PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M. PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Stéphanie BAILLIF, présidente du Jury,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le Jury de cette thèse. Merci de la richesse de votre enseignement médical et de l'énergie consacrée au développement de notre service d'ophtalmologie. Merci de votre bienveillance envers notre équipe médicale et de votre implication dans notre formation. Je suis ravie de travailler dans votre équipe et vous suis très reconnaissante d'avoir été présente tout au long de ce travail de thèse.

A Madame le Professeur Juliette THARIAT, directrice de thèse,

Un grand merci pour ton aide et ton soutien dans ce travail. J'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi car tu es une personne que j'admire pour tes conseils, ton expérience dans les travaux de publication, le tout accompagné d'une grande sympathie. Un grand merci également pour ta disponibilité. J'espère que l'on aura l'occasion de travailler encore ensemble.

A Monsieur le Docteur Jean - Pierre CAUJOLLE,

Merci pour vos précieux enseignements tout au long de mon cursus, car comme dit à Paris vous êtes une bible en onco-ophtalmologie. Merci de m'avoir permis d'accéder aux dossiers de vos patients et pour vos conseils qui m'ont été très utiles dans ce travail de thèse. Nous avons une chance inestimable de vous compter à nos côtés.

A Madame le Docteur Célia MASCHI,

C'est un plaisir de pouvoir travailler avec toi et d'apprendre auprès de toi, car tu es une des personnes que j'admire notamment pour la force dont tu dois faire preuve dans cette spécialité d'onco-ophtalmologie. Merci de ta gentillesse, de ta bienveillance et de tes compétences médicales et chirurgicales. Je te suis très reconnaissante du soutien que tu m'as offert dans ma formation en ophtalmologie.

A Madame le Docteur Sandra MUSSO - LASSALLE,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de votre présence parmi ce Jury. Je vous remercie également d'avoir accepté de participer au travail de publication de cette thèse et de votre collaboration au quotidien avec l'équipe d'ophtalmologie.

A **Nicolas**, merci de me supporter. Je te vois déjà sourire devant ces premiers mots. Merci de ta bonne humeur et de ton insouciance qui me détendent au quotidien. Merci du travail que tu as essayé (parce qu'il fallait forcément que je te taquine) d'apporter dans cette thèse, mais surtout de ton soutien, ta présence et ta disponibilité. Merci pour ton amour.

A **ma mère**, que je remercie des sacrifices faits pour l'éducation de tes enfants. Merci de l'amour que tu nous portes et que tu nous témoignes tous les jours.

A **mon papa**, tu as été un modèle pour moi. J'espère que tu es fier de ce que nous sommes devenus. Ton humilité et ta bienveillance envers tes patients m'ont toujours impressionnée et j'espère être capable de suivre tes pas. Tu seras toujours à mes côtés dans mon cœur.

A **ma sœur**, dont je ne pourrais que taire le petit surnom... Je me remercie de te supporter ahah ! Parce que je t'aime et parce que bienvenue à Nice pour ces « cousinades » autour du barbecue près de la piscine en jouant à la famille dauphin !

A **mon frère**, parce que j'espère ta présence à ma thèse, mon petit Philou ! Merci pour tes blagues et ta joie de vivre.

A **Nana**, tu comptes énormément pour moi et les mots ne sont pas suffisants pour dire à quel point je tiens à toi. Je t'aime fort ma petite Nana.

A **mes grands-parents**, à papy, que je regrette de ne pouvoir voir que si peu, à Papoune qui aurait été fier de m'écouter ce soir, et à Mamy à qui je pense fort.

A **ma famille d'Alsace**, maintenant éparpillée entre Strasbourg, Nancy et Paris, pour ces souvenirs remplis de bonne humeur, de rires, de choucroutes et de petits plats indiens ; merci de votre gentillesse et d'être ou d'avoir fait de si adorables petits cousins.

A **ma famille de Corse**, pour ces souvenirs de soirées passées avec vous à Porticcio, à Boccognano, Petreto et à Capo et qui me donnent le sourire, et pour les futurs moments que j'espère passer à vos côtés, spécialement au mariage de Diane ;)

A **ma belle-famille**, merci pour ces séjours agréables, été comme hiver, merci pour votre accueil et votre gentillesse, à **Laura** une belle-sœur formidable, à **Alexis et Elodie**, pour ces moments passés avec vous, parce que je vous apprécie énormément et que je vous suis très reconnaissante de m'avoir permis de découvrir **mon bibi des bois...**

A **mes chérinettes Clara, Svetlana et Charlotte**, ou ma fefesse, ma bulle et mon coproto, pour tous ces inoubliables moments passés ensemble, même si l'on ne se souvient plus de certains... Parce que vous me manquez beaucoup, que je vous aime, et que je suis fier de contredire l'expression « loin des yeux, loin du cœur ».

A **Laeti et Cyril** dont je suis heureuse d'avoir vécu chaque étape de ce couple modèle maintenant accompagné de leur petite Emma.

A **Elodie et Lucile**, mes petites danseuses préférées et amies formidables.

A **Sarah** la niçoise de cœur et à **Lisa** au bon vieux temps des bancs de la fac de Marseille.

A **Marie**, mon petit champignon de Paris que j'espère voir redescendre dans le sud et avec lequel je ne passe que rarement des moments de lucidité, et à **Mélanie** que je suis très heureuse d'avoir retrouvée.

A **Sarah**, ma minus, mon petit coup de foudre niçois. Que je suis heureuse des intempéries de l'aéroport de Nice qui nous ont offert notre première soirée inoubliable, et à **Rominou** qui a intérêt de la mériter.

A **Perrine, Pascaline et Vic**, ma team cannoise puis niçoise puis ... quelque-soit votre âme globe-trotteuse vous serez toujours dans mon cœur. Et un peu à **Adri, Clément, Apolline et Vincent** aussi! A **Laura, Mathilde et Mel** pour leur joie de vivre !

A **Doudou**, plus qu'un co-interne, un véritable ami. Je suis très fier d'avoir l'exclusivité d'être ta co-interne et te remercie d'avoir été présent dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci d'être bienveillant envers tes proches... et de m'avoir mieux fait connaître la petite **Lorène** !

A **John**, pour ton sourire, ta bonne humeur, ces soirées parfois épuisantes et ces tentatives de rocks, et pour tes +1 bien sûr!

A **Emma et Damien**, des amis formidables. Merci de votre gentillesse et de votre spontanéité, merci pour ces bons moments passés avec vous et avec **Loulou**.

A **Alice et Sam**, une belle rencontre niçoise, pour nos soirées sushis, nos fous rires, et... pour la numérotation des pages ahah, et à toute la **bande de Blausasc** !

A **Elsa**, que j'ai mis du temps à découvrir, mais ton amitié valait bien ce temps. Je t'apprécie énormément et suis heureuse de t'avoir à mes côtés ! Hâte de notre futur binôme !

A **Benjamin, Arnaud et Sacha**, la team des employés du mois, et à mes co-internes **Alexis, Caroline, Louis, Barbara, Elsa, Jérémy et Walid**, au plaisir de travailler avec vous.

A **Momo** et sa petite famille, que j'apprécie énormément.

A **Anne-Laure**, merci pour ces mois de binôme qui m'ont offert une nouvelle amitié.

A **Cécilia**, pour ta bienveillance, ta disponibilité et ta gentillesse.

A **Elisa**, merci pour tes conseils au tout début de mon internat, et pour ta joie de vivre!

A **David**, pour ton savoir, ton aide précieuse dans les publications et aussi pour ta bonne humeur.

A **Valérie**, j'ai beaucoup apprécié de travailler avec toi, merci pour ton apprentissage et pour tes qualités humaines.

A **Cédric**, même si nous ne nous connaissions très peu, au plaisir d'approfondir cette rencontre.

Aux immanquables des soirées d'ophtalmo : **Jérôme** et **Fabien**, pour leur joie de vivre et leur bonne humeur, mais aussi pour leur compétence et leur enseignement.

A **Ghani**, merci de m'avoir accompagné dans mes premiers pas de chirurgie, merci pour les pauses passés au 6^{ème} et pour ta formation, tu es une personne formidable et un super pédagogue !

Merci au **Docteur Lagier**, pour sa sympathie toute en pédagogie.

Au **Docteur Chofflet**, merci pour ces mercredis après-midi d'OCT ponctués d'anecdotes culture gé, au **Docteur Perrotta**, au **Docteur Rocher**, au **Docteur JC Ramel** merci pour tes petits conseils.

Aux **secrétaires de la consultation**, la grande Flo, la petite Flo, Julie, les deux Cécilia, Nadine, Nicole, et toutes les autres, parce que votre sourire et votre bonne humeur sont une arme précieuse dans les petits coups de mou.

Aux **infirmières et aux soignants de la consultation et de l'hospitalisation**, Véro et Véro, Gis, Jeff, Marie-Angèle, Sido, Sandra, Marion, Cathy, Valérie, même si certaines d'entre vous sont parties, j'ai beaucoup apprécié nos échanges, le travail d'équipe et la complicité qui règne dans cette team, et à **Fabienne**, toujours souriante et merci pour tous tes petits coup de pouce.

A **l'équipe du bloc**, Davina, Aurélie et toute l'équipe, pour votre bonne humeur.

Au **service d'ophtalmologie de Cannes** : à **Jacques**, merci pour ton soutien et pour tes qualités tant humaines que professionnelles.

Au **service d'ophtalmologie de Lenval** : à **Alex et Marion** des orthoptistes hors pair, aux **Dr Fouret, Dr Costet, Dr Haddad, Dr Flores**.

A **l'équipe Varoise, Mr Maurin et Stéphane**, merci de m'avoir accueillie pendant les temps libres de la chirurgie viscérale.

Au **Professeur Touboul**, à **Antoine**, à **toute l'équipe de chefferie et de co-internes bordelais**, ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Au **Docteur Claude Maschi**, à **Marie Jeanne** et à **toute l'équipe d'ORL de Lenval**, j'ai passé de très bons moments à vos côtés et vous remercie de votre accueil et de votre bienveillance.

Merci **Laetitia** de ta confiance et de tes compétences qui me font apprécier notre travail.

TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	13
II.	Matériel et méthodes	15
	a. Population étudiée	15
	b. Recueil des données	15
	c. Modalités thérapeutiques	16
	d. Suivi des patients	16
	e. Analyses statistiques	17
III.	Résultats	18
	a. Description de la population	18
	b. Caractéristiques cliniques et histologiques	19
	c. Traitements	20
	d. Complications des traitements	21
	e. Contrôle local	22
	f. Facteurs pronostiques de récurrence	22
	g. Métastases et survie	27
IV.	Discussion	28
V.	Conclusion	31
VI.	Références bibliographiques	32
VII.	Article	36

I. Introduction

Les néoplasies squameuses de la surface oculaire (Ocular Surface Squamous Neoplasia, OSSN) représentent un spectre de lésions s'étendant de la dysplasie au carcinome invasif, en passant par les carcinomes in situ. Ces lésions sont marquées par leur hétérogénéité, aussi bien sur le plan de leur potentielle agressivité locale, que sur celui de leur taux de récurrence.

Les études portant sur les OSSN ont souvent traité de l'ensemble de ce spectre tumoral afin de proposer une approche adaptée au type histologique. Elles ont ainsi exposé des avancées thérapeutiques récentes qui pourraient promettre des espoirs de réduction du taux de récurrence des OSSN. Parmi ces avancées, figurent la standardisation des techniques chirurgicales, les traitements topiques adjuvants ainsi que la radiothérapie.

Malgré une croissance lente, les carcinomes invasifs de la surface oculaire engagent les pronostics visuel et vital : ils peuvent s'étendre aux structures intraoculaires et orbitaires, et plus rarement se compliquer de métastases ganglionnaires et systémiques [1-5]. Ils représentent par ailleurs l'une des plus fréquentes tumeurs malignes de la surface oculaire [6-8]; leur incidence varie de 0.3 à 35 par million d'habitants en fonction de la population géographique étudiée [1; 9], avec les incidences les plus faibles aux Etats-Unis et en Europe, et les plus élevées en Afrique.

Les carcinomes invasifs peuvent survenir *de novo* ou se développer à partir de lésions préexistantes de l'épithélium conjonctival, c'est-à-dire de stades plus précoces de néoplasie squameuse de la surface oculaire.

Leurs principaux facteurs de risque sont le sexe masculin, l'âge, le phénotype clair, l'exposition aux rayonnements ultraviolets et aux produits chimiques, l'infection par *Human Papilloma Virus*, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine et le tabagisme [9-14]. Les anomalies génétiques avec altération des mécanismes de réparation de l'ADN tels que le xeroderma pigmentosum sont également associés à une augmentation du risque de carcinome conjonctival [15; 16].

Les récurrences des carcinomes in situ et des dysplasies sont le plus souvent locales, mais ces lésions peuvent évoluer vers des formes invasives d'OSSN.

Initialement, la prise en charge des OSSN reposait sur une simple résection chirurgicale et était associée à un risque de récurrence élevé [1]. La technique chirurgicale du "no touch" a modifié le pronostic de ces tumeurs. Elle consiste en une résection tumorale complète avec des marges

d'exérèse saines à distance de la lésion [17; 18]; et est largement reconnue comme l'approche thérapeutique standard actuelle [19]. Elle est souvent complétée d'une destruction épithéliale à l'alcool absolu en cas d'envahissement cornéen et d'une cryothérapie des berges de résection conjonctivale selon la technique de double congélation [20]. La chimiothérapie locale adjuvante est également de plus en plus utilisée [21], reposant sur la mitomycine C (MMC) [22-24], le 5-fluoracile [25; 26] ou l'interféron alpha-2b seul [27-29] ou associé à l'acide tout-trans-rétinoïque 0.01% [30]. En cas de carcinome invasif, le recours à la radiothérapie adjuvante basée sur la protonthérapie [31; 32], la brachythérapie [33; 34] ou la radiothérapie par faisceau d'électrons [35] pourrait aussi améliorer le pronostic tumoral [36].

Cependant, les taux de récurrences des OSSN s'étendent de 5 à 53% [4; 37]. Les patients sont souvent adressés à un centre hospitalier de référence spécialisé en onco-ophtalmologie après une prise en charge initiale non optimale.

Nous avons réalisé cette étude afin d'évaluer le taux de récurrence chez des patients avec OSSN adressés à notre hôpital à différentes étapes de la prise en charge tumorale diagnostique et thérapeutique. Notre objectif était d'identifier les facteurs pronostiques de récurrence locale et de survie. Les stratégies thérapeutiques et les complications après traitement étaient également évaluées.

II. Matériel et méthodes

a. Population étudiée

Cette étude observationnelle rétrospective monocentrique était réalisée dans le respect des principes de la Déclaration d'Helsinki. L'autorisation du Comité d'Examen Institutionnel était obtenue. Les dossiers médicaux des patients consécutifs avec OSSN histologiquement prouvée traités dans le service d'ophtalmologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice, du 1^{er} Janvier 2002 au 31 Janvier 2017 étaient analysés.

b. Recueil des données

Les données cliniques incluait l'âge, le sexe, l'ethnie, la latéralité, les signes fonctionnels, et l'éventuelle prise en charge tumorale diagnostique et thérapeutique précédant notre prise en charge hospitalière.

Les caractéristiques cliniques tumorales à l'examen clinique initial incluait : la localisation conjonctivale (conjonctive bulbaire avec ou sans envahissement limbique, conjonctive tarsale et caroncule), l'extension aux tissus adjacents (envahissement cornéen et scléral, extension à la chambre antérieure et à l'orbite), la localisation conjonctivale en terme de quadrants (nasal, temporal, supérieur ou inférieur), la taille de la tumeur en degrés de circonférence limbique correspondante (moins de 90°, entre 90° et 180°, et plus de 180°) et l'épaisseur maximale mesurée en tomographie par cohérence optique ou en biomicroscopie ultrasonore.

Parmi les types histologiques, les carcinomes in situ (CIS) sans micro-invasion étaient distingués de ceux avec micro-invasion, et figuraient entre les dysplasies épithéliales et les carcinomes invasifs. La classification tumorale utilisée était celle de la huitième édition du Manuel de Stadification du Cancer de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) [38]. L'analyse histologique était réalisée par un docteur en anatomopathologie expert spécialisé en ophtalmo-pathologie. Les prélèvements étaient inclus en totalité, analysés sur plusieurs niveaux de coupe en série et de façon perpendiculaire au grand axe du prélèvement, afin de suivre l'épithélium et le chorion sur la totalité du prélèvement. La micro-invasion était définie comme une invasion focale de la membrane basale épithéliale inférieure à 0.2mm dans les comptes rendus histologiques, et le caractère invasif comme un franchissement de la membrane basale au-delà de 0.2mm d'épaisseur.

Concernant l'éventuelle prise en charge tumorale diagnostique et thérapeutique précédant notre prise en charge hospitalière, trois situations étaient distinguées : adressé immédiatement à un ophtalmologiste spécialisé en onco-ophtalmologie au sein de notre hôpital, adressé secondairement après une prise en charge extrahospitalière diagnostique et/ou thérapeutique de la lésion initiale, ou adressé à la récurrence tumorale.

Les modalités thérapeutiques, la qualité des marges chirurgicales et les complications des traitements étaient aussi recueillies.

c. Modalités thérapeutiques

L'exérèse chirurgicale était réalisée par un ophtalmologiste spécialisé en onco-ophtalmologie, selon la technique du "no touch", associée à une destruction épithéliale à l'alcool absolu en cas d'envahissement cornéen clinique et à une cryothérapie des berges de résection conjonctivale à la mesure du chirurgien. Les procédures chirurgicales autres que l'exérèse étaient également recueillies, parmi lesquelles la reconstruction conjonctivale par des greffes conjonctivales (autogreffe conjonctivale, greffe de membrane amniotique et greffe de muqueuse buccale) et l'exentération.

En cas de recours à la mitomycine C, les concentrations utilisées (0.02% ou 0.04%) étaient recueillies. Cette chimiothérapie locale était administrée en préopératoire ou en postopératoire selon le protocole suivant : une goutte quatre fois par jour, quotidiennement pendant deux semaines, renouvelée après une semaine d'interruption.

La dose d'irradiation de protonthérapie utilisée en cas de carcinome invasif était de 52 Grays RBE (dose efficace radiobiologique). En cas de double traitement adjuvant, l'administration de MMC postopératoire débutait un mois après la fin de la protonthérapie afin de minimiser la toxicité locale de ces traitements. Enfin, la radiothérapie stéréotaxique était utilisée en cas d'extension orbitaire.

d. Suivi des patients

La récurrence était définie par l'apparition d'une nouvelle lésion clinique, avec ou sans confirmation histologique selon que le traitement était chirurgical ou médical. Les modalités thérapeutiques de ces récurrences étaient recueillies.

Les métastases régionales (c'est-à-dire au niveau de la chaîne ganglionnaire cervico-faciale) et /ou les métastases systémiques, leur siège et leur délai de survenue (c'est-à-dire le délai entre le diagnostic de l'OSSN et la survenue de la métastase) étaient décrites.

Quand la durée de suivi après notre prise en charge hospitalière était inférieure à six mois, le statut (vivant ou décédé) à la fin de l'étude était actualisé grâce à un appel téléphonique aux patients ou à leur personne de confiance. Le secret médical était strictement respecté.

e. Analyses statistiques

Les statistiques étaient analysées avec les logiciels Social Sciences software version 17 et Statistical Analysis System software version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Les données qualitatives étaient exprimées en fréquence et en pourcentage, et les données quantitatives en moyenne et en intervalle. La récurrence était présentée en incidence cumulée et les facteurs pronostiques étaient analysés selon le modèle de Fine et Gray afin de prendre en compte le décès et la rechute métastatique en tant que facteurs compétitifs.

Les facteurs pronostiques avec une valeur de p inférieur ou égal à 0.05 en analyse univariée étaient inclus dans le modèle multivarié. L'analyse multivariée était basée sur la régression logistique de Wald. Une valeur de p inférieur ou égal à 0.05 était considérée comme cliniquement significative. Une analyse en sous-groupe était réalisée pour étudier l'impact des thérapies adjuvantes sur la récurrence. Cette analyse comparait la chirurgie seule à la chirurgie associée aux thérapies adjuvantes, en excluant les patients qui n'avaient pas bénéficié de chirurgie dans notre centre hospitalier. La corrélation entre deux variables catégorielles était étudiée avec le chi-2 test de Pearson.

III. Résultats

a. Description de la population

Cent dix yeux de 109 patients avec OSSN histologiquement prouvée étaient inclus. Les caractéristiques démographiques et cliniques sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques, histopathologiques et thérapeutiques chez les 109 patients avec un diagnostic d'OSSN.

<i>Facteurs analysés</i>	<i>Nb (%)</i>
Age en année, moyenne (intervalle)	67 (30-93)
Sexe (n=109)	
Homme	72 (66%)
Femme	37 (34%)
Ethnie (n=109)	
Caucasien	106 (97%)
Non Caucasiens	3 (3%)
Latéralité de la lésion OSSN (n=109)	
Bilatérale	1 (1%)
Unilatérale	108 (99%)
œil droit	59 (55%)
œil gauche	49 (45%)
Symptômes ou signes physiques au diagnostic (n=110)	
Absent	78 (71%)
Présent	32 (29%)
Irritation oculaire: rougeur, gêne, kératite ponctuée superficielle	27 (25%)
Ulcère cornéen	2 (2%)
Scléromalacie	2 (2%)
Rétraction conjonctivale: symblépharon et déformation palpébrale	5 (5%)
Masse tumorale inesthétique	4 (4%)
Baisse d'acuité visuelle	3 (3%)
Siège initial de la lésion OSSN (n=110)	
Conjonctive bulbaire sans envahissement limbique	19 (17%)
Conjonctive bulbaire avec envahissement limbique	79 (72%)
Conjonctive tarsale	7 (6%)
Caroncule	5 (5%)
Extension aux tissus adjacents (n=110)	
Extension cornéenne	56 (51%)
Extension sclérale	16 (15%)
Extension en chambre antérieure	1 (1%)
Extension orbitaire	1 (1%)
Quadrant conjonctival initialement atteint (n=110)	
Temporal	56 (51%)
Nasal	51 (46%)
Supérieur ou inférieur	3 (3%)
Taille de la tumeur en degrés de circonférence limbique correspondante (n=110)	
Moins de 90°	71 (64%)
Entre 90° et 180°	34 (31%)
Plus de 180°	5 (5%)

<i>Épaisseur maximale mesurée en tomographie par cohérence optique (n=110)</i>	
Moins de 1mm	23 (21%)
Entre 1 et 2mm	3 (3%)
Plus de 2mm	4 (3%)
Données manquantes	80 (73%)
<i>Type histologique de la lésion OSSN et stade selon la classification AJCC (n=110)</i>	
Dysplasie	14 (13%)
Carcinome in situ (CIS)	56 (51%)
CIS non micro-invasif	40 (36%)
CIS micro-invasif	16 (15%)
Carcinome invasif	40 (36%)
T1	9 (8%)
T2	7 (6%)
T3	24 (22%)
T4	0 (0%)

Abréviations: OSSN= Ocular Surface Squamous Neoplasia= Néoplasie squameuse de la surface oculaire, AJCC= American Joint Committee on Cancer, CIS= Carcinome In Situ

L'âge moyen au diagnostic était de 67 ans (médiane 70 ans ; intervalle 30-93 ans). Soixante-douze (66%) patients étaient des hommes et 106 (97%) étaient Caucasiens. L'œil droit était atteint dans 60 (55%) cas ; un patient présentait une OSSN bilatérale. Les signes fonctionnels ou physiques aboutissaient au diagnostic de 32 (29%) néoplasies.

Parmi les 109 patients, 55 (50%) se présentaient à notre centre hospitalier pour réalisation du diagnostic d'OSSN et étaient donc naïfs de traitement avant notre prise en charge. Vingt-neuf (26%) patients nous étaient adressés après une exérèse chirurgicale extrahospitalière aboutissant au diagnostic histologique d'OSSN. Vingt-six (24%) patients nous étaient adressés après récurrence tumorale. Dans ce dernier groupe, 19 (17%) et 7 (6%) patients étaient adressés après la première et la deuxième récurrence respectivement, avec un délai moyen de survenue de 17 mois (intervalle 1-106 mois) entre la lésion initiale et la première récurrence, et de 19 mois (intervalle 4-58 mois) entre la première et la deuxième récurrence.

b. Caractéristiques cliniques et histologiques

Concernant les caractéristiques cliniques (Tableau 1), l'OSSN était située sur la conjonctive bulbaire avec envahissement limbique dans 79 (72%) yeux et sur la conjonctive tarsale et la caroncule dans 7 (6%) et 5 (5%) yeux, respectivement (Figure 1). L'envahissement secondaire cornéen, scléral, de la chambre antérieure et de l'orbite était présent dans 56 (51%), 16 (15%), 1 (1%) et 1 (1%) cas, respectivement. Le quadrant temporal était atteint dans 56 (51%) yeux. Le quadrant nasal dans 51 (46%) yeux, et le quadrant supérieur ou inférieur dans 3 (3%) yeux.

La lésion conjonctivale s'étendait macroscopiquement sur moins de 90° de circonférence limbique correspondante dans 71 (64%) cas, entre 90° et 180° dans 34 (31%) cas, et sur plus de 180° dans 5 (5%) cas. Les données sur l'épaisseur tumorale maximale étaient disponibles dans 30 (26%) yeux. L'épaisseur était inférieure à un millimètre dans 23 (77%) cas, comprise entre un et deux millimètres dans 3 (10%) cas, et supérieure à 2 millimètres dans 4 (13%) cas.

Parmi les 110 lésions, 14 (13%) étaient des dysplasies, 56 (51%) étaient des CIS, et 40 (36%) étaient des carcinomes invasifs. Les CIS sans micro-invasion représentaient 40 (71%) des 56 CIS, tandis qu'une composante micro-invasive était présente dans 16 (29%) CIS. Parmi les 40 carcinomes invasifs, 9 (22%) était classés en T1, 7 (18%) en T2, 24 (60%) en T3, et aucun n'était classé en T4.

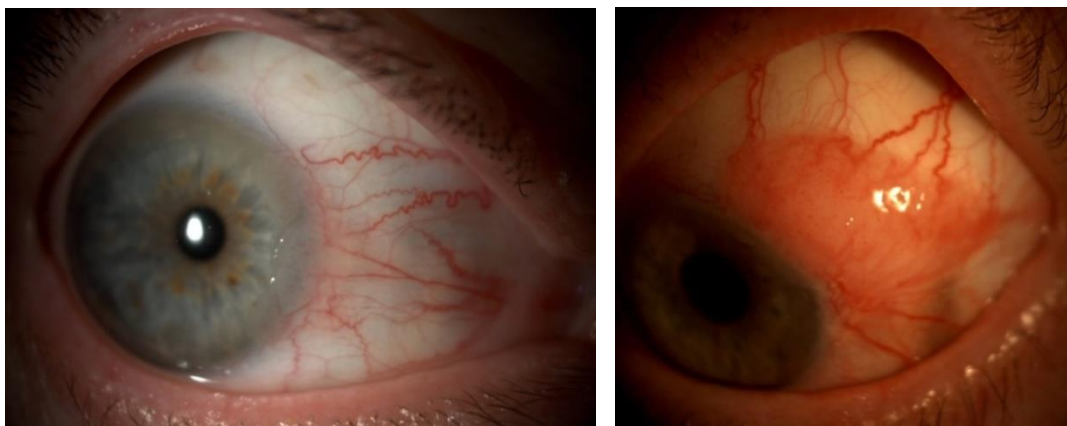


Figure 1: Photographies de deux carcinomes in situ conjonctivaux d'aspect clinique typique : petites tumeurs de la conjonctive bulbaire interpalpébrale avec atteinte limbique, envahissement cornéen et vaisseaux sentinelles dilatés.

c. Traitement

Toutes les OSSN bénéficiaient d'une résection chirurgicale utilisant la technique "no touch" dans notre hôpital, sauf 6 (5%) yeux présentant une récurrence tumorale traitée par MMC seule.

La première chirurgie à visée thérapeutique respectant les règles carcinologiques d'exérèse complète avec marges macroscopiques saines ("no touch") était réalisée dans notre centre hospitalier pour 67 yeux. Parmi eux, 55 étaient naïfs de chirurgie, et 12 avaient bénéficié d'une première résection chirurgicale à visée diagnostique. Ces 12 derniers yeux présentaient en effet un reliquat tumoral imposant donc une reprise chirurgicale réalisée par nos onco-ophtalmologistes.

Parmi les 104 exérèses chirurgicales, 40 (38%) étaient associées à une greffe conjonctivale, notamment dans les situations de larges défauts conjonctivaux après résection de carcinomes invasifs. Une autogreffe conjonctivale était utilisée dans 29 (28%) cas, et une greffe de membrane amniotique ou une greffe de muqueuse buccale dans 11 (11%) cas. Un patient, adressé pour deuxième récurrence après chirurgie et irradiation conformationnelle, a été traité par exentération. Les marges d'exérèse après chirurgie à visée carcinologique présentaient des cellules tumorales dans 37 (34%) des 110 pièces opératoires.

Un traitement adjuvant était utilisé dans 34 (92%) yeux avec marges d'exérèse positives.

Concernant les traitements adjuvants, la mitomycine C était administrée dans 63 yeux présentant une lésion OSSN, préférentiellement en cas de lésion carcinomateuse (59%) et en cas de marge d'exérèse positive (65%). Seulement 6 (43%) dysplasies en bénéficiaient. Cette chimiothérapie adjuvante était administrée en préopératoire à visée de réduction tumorale dans un œil, et en postopératoire pour diminuer le risque de récurrence tumorale dans 56 (51%) yeux. Elle était enfin utilisée seule pour traiter une récurrence locale dans les 6 (5%) cas de patients adressés après récurrence. La concentration de MMC était de 0.02% dans 48 cas et de 0.04% dans 15 cas. La concentration de 0.04% était préférentiellement utilisée quand un reliquat tumoral était suspecté sur des yeux disposant d'une bonne surface oculaire.

Le recours à la protonthérapie concernait 36 (33%) yeux présentant un carcinome invasif, avec une dose d'irradiation de 52 GyRBE. Parmi eux, six bénéficiaient d'une thérapie adjuvante combinée par MMC. Le délai moyen entre la chirurgie et la protonthérapie était de 50 jours. Enfin, les CIS micro-invasifs n'étaient pas traités par protonthérapie, mais par exérèse chirurgicale associée à la chimiothérapie locale adjuvante. Quatre cas de carcinomes invasifs n'avaient donc pas bénéficié de protonthérapie du fait d'un état général altéré.

d. Complications des traitements

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les symptômes de toxicité locale tels que l'hyperhémie, l'œdème palpébrale et la kératite ponctuée superficielle dans 31 (28%) yeux après MMC. Les complications post-irradiation comprenaient : le développement d'une cataracte dans 14 (13%), l'alopecie ciliaire dans 11 (10%), la dermatite palpébrale dans 5 (5%), le glaucome néovasculaire secondaire à une rétinopathie d'irradiation dans 3 (3%), les rétractions cutanées dans 2 (2%), la sténose du canal lacrymal 2 (2%), l'occlusion de veine rétinienne dans 2 (2%) et le

développement d'un cancer secondaire dans 1 (1%) des 110 yeux. Ce dernier était un carcinome basocellulaire développé au niveau palpébral cinq ans après l'irradiation.

e. Contrôle local

Le suivi moyen était de 36.4 mois (intervalle 2-177 mois). La récurrence d'OSSN après notre prise en charge hospitalière était de 14.5% (intervalle de confiance à 95% [IC], 7.4%-21.2%) à 12 mois et 21.5% (95% IC, 12.8%-29.3%) à 24 mois. Elle était traitée par MMC seule ($n=14$), exérèse chirurgicale seule ($n=4$), chirurgie et MMC ($n=3$), chirurgie et protonthérapie ($n=1$) ou irradiation orbitaire stéréotaxique ($n=1$). Après cette prise en charge secondaire, quatre patients présentaient une autre récurrence, dont un avec cinq récurrences ultérieures de dysplasie épithéliale conjonctivale. Un envahissement orbitaire au cours des récurrences était notée chez deux patients, et deux autres yeux avec CIS micro-invasifs récidivaient sous forme de carcinome invasif.

f. Facteurs pronostiques de récurrence

Les facteurs pronostiques de récurrence après analyse univariée sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Risque relatif proportionnel en analyse univariée des facteurs prédictifs de récurrence d'OSSN.

<i>Facteurs analysés</i>	<i>Nb (%) d'yeux /patients</i>	<i>Nb (%) de récurrences</i>	<i>HR</i>	<i>Analyse univariée</i>	
				<i>95% IC</i>	<i>valeur P</i>
<i>Age (n=109)</i>					
Moins de 70 ans	53 (49%)	11	1		
Plus de 70 ans	56 (51%)	12	1.15	0.51-2.59	0.732
<i>Sexe (n=109)</i>					
Homme	72 (66%)	14 (19%)	1		
Femme	37 (34%)	9 (24%)	1.28	0.57-2.90	0.553
<i>Histoire de la maladie de l'OSSN (n=110)</i>					
Pas de diagnostic/traitement préalable	55 (50%)	14 (25%)	1		
Chirurgie préalable: adressé au diagnostic	29 (26%)	4 (14%)	0.47	0.16-1.42	0.181
Chirurgie préalable avec ou sans traitement médical : adressé à la récurrence	26 (24%)	5 (19%)	0.91	0.33-2.51	0.854
<i>Chirurgie no touch par un ophtalmologiste spécialisé en onco-ophtalmologie (n=110)</i>					
Non	43 (39%)	8 (19%)	1		
Oui	67 (61%)	15 (22%)	1.05	0.45-2.44	0.917
<i>Lateralité (n=110)</i>					
Oeil droit	60 (55%)	11 (18%)	1		
Oeil gauche	50 (45%)	12 (24%)	1.33	0.59-2.98	0.490
<i>Signes fonctionnels au diagnostic (n=110)</i>					
Absent	78 (71%)	12 (15%)	1		
Présent	32 (29%)	11 (34%)	2.31	1.04-5.13	0.040

<i>Siège initial de la lésion OSSN (n=110)</i>					
Conjonctive bulbaire seule	19 (17%)	3 (16%)	1		
Conjonctive bulbaire avec atteinte limbique	77 (72%)	17 (22%)	1.14	0.35-3.74	0.834
Conjonctive tarsale ou caroncule	12 (11%)	3 (25%)	1.48	0.28-7.86	0.648
<i>Extension aux tissus adjacents (n=110)</i>					
Extension cornéenne					
Non	54 (49%)	9 (17%)	1		
Oui	56 (51%)	14 (25%)	1.37	0.60-3.12	0.462
Extension sclérale					
Non	34 (85%)	19 (56%)	1		
Oui	16 (15%)	4 (25%)	1.19	0.39-3.63	0.766
<i>Taille de la tumeur en degrés de circonférence limbique correspondante (n=110)</i>					
Moins de 90°	71 (64%)	9 (13%)	1		
Plus de 90°	39 (36%)	14 (36%)	3.06	1.33-7.03	0.009
<i>Type histologique de la lésion OSSN (n=110)</i>					
Dysplasie	14 (13%)	6 (43%)	1		
CIS	56 (51%)	12 (21%)	0.47	0.19-1.19	0.111
Carcinome invasif	40 (36%)	5 (13%)	0.24	0.08-0.75	0.014
<i>CIS (n=56)</i>					
CIS non micro-invasif	40 (71%)	8 (20%)	1		
CIS micro-invasif	16 (29%)	4 (25%)	1.44	0.42-4.91	0.556
<i>Carcinome invasif (n=40)</i>					
T1	9 (22%)	0 (0%)	1		
T2	7 (18%)	0 (0%)	1.09	0.09-13.61	0.946
T3	24 (60%)	5 (21%)	2.85	0.42-19.26	0.281
<i>Marges d'exérèse de la chirurgie no touch (n=110)</i>					
Négative	64 (58%)	10 (16%)	1		
Positive	37 (34%)	13 (35%)	2.44	1.09-5.49	0.031
<i>Traitement (n=104)</i>					
Chirurgie seule	17 (16%)	5 (29%)	1		
Chirurgie avec traitement adjuvant	87 (84%)	16 (18%)	0.58	0.21-1.61	0.296
<i>Chirurgie (n=103)</i>					
Exérèse chirurgicale sans greffe	63 (61%)	12 (19%)	1		
Exérèse chirurgicale avec greffe	40 (39%)	9 (23%)	1.23	0.53-2.86	0.634
<i>Chirurgie et MMC (n=104)</i>					
Exérèse chirurgicale sans MMC	53(51)	8 (15%)	1		
Exérèse chirurgicale avec MMC 0.02%	38 (37%)	9 (24%)	1.77	0.69-4.50	0.232
Exérèse chirurgicale avec MMC 0.04%	13 (12%)	4 (31%)	2.06	0.62-6.88	0.239

Abréviations: HR= Hazard Ratio, IC= Intervalle de confiance, OSSN=Ocular Squamous Surface Neoplasia= Néoplasie squameuse de la surface oculaire, CIS= Carcinome In Situ, MMC= Mitomycine C

Le risque de récurrence était significativement corrélé à la présence de marges d'exérèse positives (95% IC, 1.09-5.49; $P=0.031$). Une grande taille tumorale (95% IC, 1.33-7.03; $P=0.009$) et la présence de symptômes au diagnostic (95% IC, 1.04-5.13; $P=0.040$) étaient aussi associées à une augmentation du risque de récurrence. Concernant le type histologique, la dysplasie était associée à un risque plus élevé de récurrence comparativement au carcinome (95% IC, 0.08-0.75; $P=0.014$).

Quatorze (43%) dysplasies, 8 (20%) CIS non micro-invasifs, 4 (25%) CIS micro-invasifs et 5 (13%) carcinomes invasifs présentaient une récurrence.

L'envahissement de la chambre antérieure ou de l'orbite, et la localisation au quadrant conjonctival supérieur ou inférieur n'étaient pas inclus dans l'analyse univariée de facteurs pronostiques de récurrence en raison d'un nombre insuffisant d'évènements.

Les facteurs pronostiques de récurrence identifiés en analyse univariée restaient significatifs en analyse multivariée, à l'exception de la présence de symptômes au diagnostic (Tableau 3). Une grande taille tumorale (95% IC, 1.66-9.92; $P=0.002$), la présence de marges d'exérèse positives (95% IC, 1.13-7.23; $P=0.026$) et la dysplasie (95% IC, 0.03-0.66; $P<0.001$) étaient en effet associées à un risque plus élevé de récurrence en analyse multivariée.

Tableau 3. Risque relatif proportionnel en analyse multivariée des facteurs prédictifs de récurrence d'OSSN.

<i>Facteurs analysés</i>	<i>Nb (%) d'yeux /patients</i>	<i>Nb (%) de récurrences</i>	<i>Analyse multivariée</i>		
			<i>HR</i>	<i>95%IC</i>	<i>valeur P</i>
<i>Taille de la tumeur en degrés de circonférence limbique correspondante (n=110)</i>					
Moins de 90°	71 (64%)	9 (13%)	1		
Plus de 90°	39 (36%)	14 (36%)	4.05	1.66-9.92	0.002
<i>Type histologique de la lésion OSSN (n=110)</i>					
Dysplasie	14 (13%)	6 (43%)	1		
CIS	56 (51%)	12 (21%)	0.26	0.11-0.66	0.004
Carcinome invasif	40 (36%)	5 (13%)	0.10	0.03-0.66	<0.001
<i>Marges d'exérèse de la chirurgie no touch (n=110)</i>					
Négative	64 (58%)	10 (16%)	1		
Positive	37 (34%)	13 (35%)	2.86	1.13-7.23	0.026

Abréviations: HR= Hazard Ratio, IC= Intervalle de confiance, OSSN=Ocular Squamous Surface Neoplasia= Néoplasie squameuse de la surface oculaire, CIS= Carcinome In Situ

Les incidences cumulées sont présentées dans les Figures 2–4.

Figure 2: Incidence cumulée du taux de récurrence d'OSSN en fonction de la taille tumoral clinique.

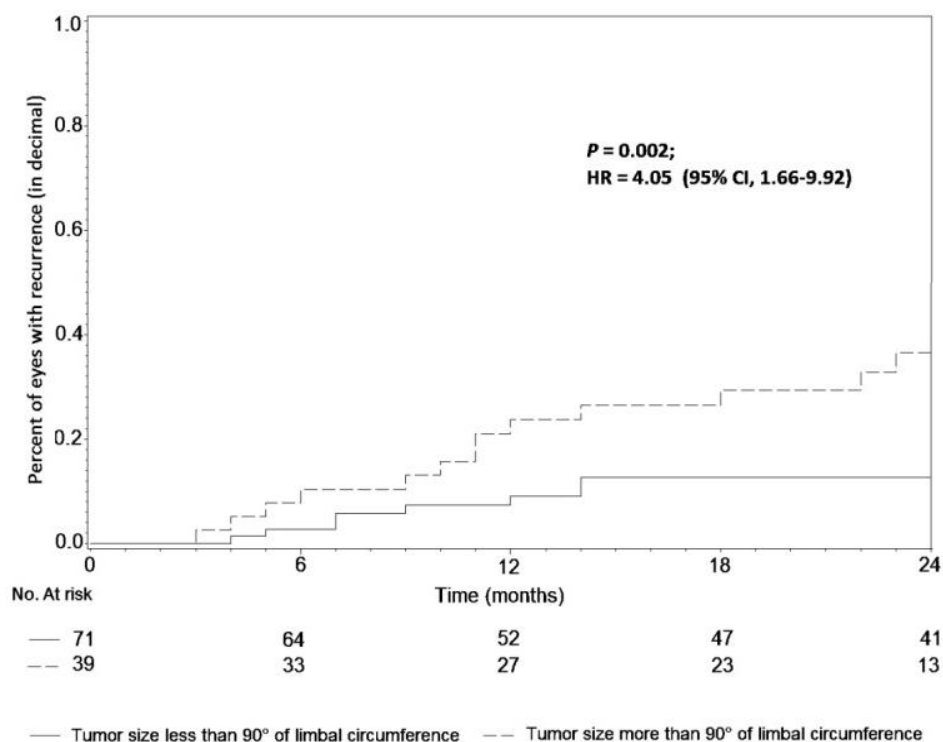


Figure 3: Incidence cumulée du taux de récurrence d'OSSN en fonction du type histologique.

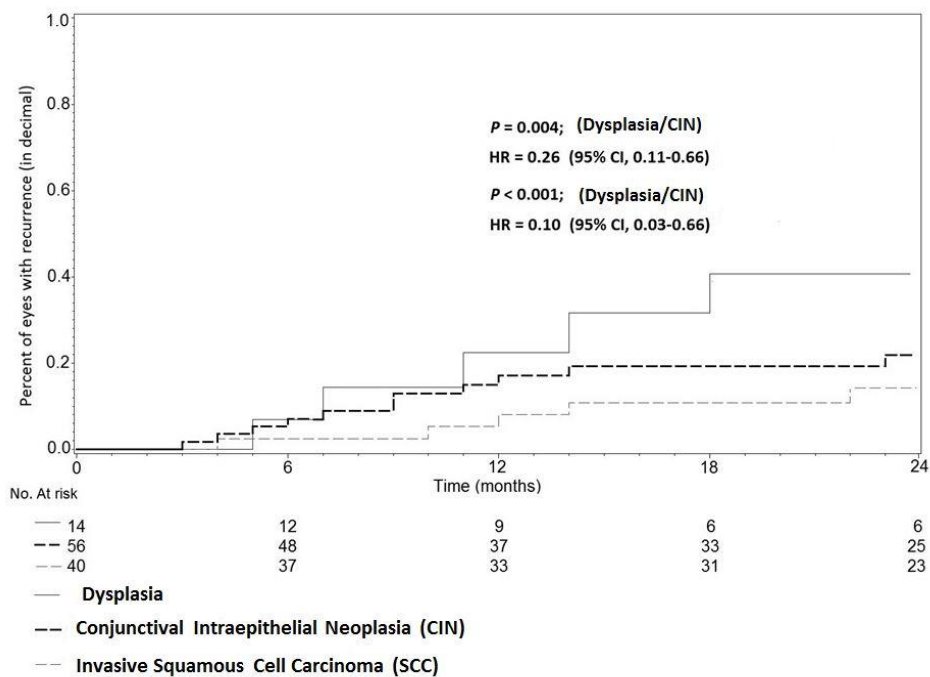
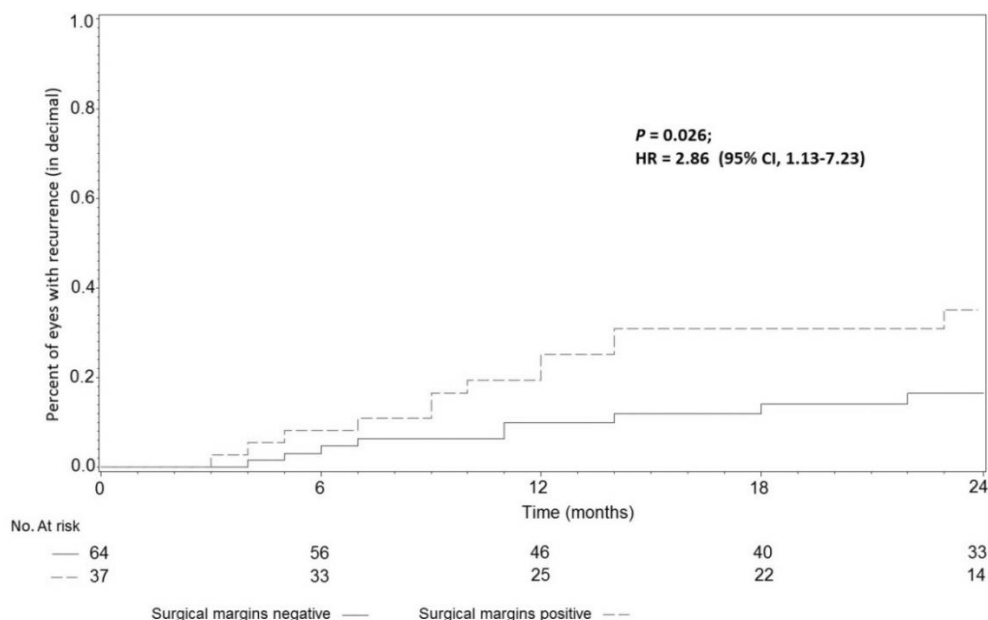


Figure 4: Incidence cumulée du taux de récurrence d'OSSN en fonction de l'atteinte tumorale des marges d'exérèse chirurgicale.



Dans l'analyse en sous-groupe, la protonthérapie adjuvante diminuait significativement le risque de récurrence chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie (95% IC, 0.08-0.90; $P=0.033$) (Tableau 4). Ce résultat n'était pas significatif dans l'analyse multivariée qui incluait les facteurs pronostiques de récurrence issus de l'analyse sur les 110 patients. La réalisation de l'exérèse tumorale par les ophtalmologistes spécialisés en onco-ophtalmologie au sein de notre centre hospitalier était corrélée à un taux plus élevé de marges d'exérèse saines, comparativement aux chirurgies réalisées ailleurs ($P=0.005$, chi-2 test de Pearson).

Tableau 4. Risque relatif proportionnel en analyse univariée des facteurs prédictifs de récurrence d'OSSN sur les 110 yeux ayant bénéficié de chirurgie dans notre centre hospitalier.

Facteurs analysés	Nb (%) d'yeux /patients	Nb (%) de récurrences	HR	Analyse univariée 95%IC	valeur P
<i>Chirurgie et mitomycine (n=104)</i>					
Chirurgie seule	53 (51%)	8 (15%)	1		
Chirurgie et mitomycine adjuvante	51 (49%)	13 (26%)	1.85	0.77-4.41	0.166
<i>Chirurgie et protonthérapie (n=104)</i>					
Chirurgie seule	68 (65%)	18 (27%)	1		
Chirurgie et protonthérapie adjuvante	36 (35%)	3 (8%)	0.27	0.08-0.90	0.033

Abréviations: HR= Hazard Ratio, IC= Intervalle de confiance

g. Métastases et survie

Quatre (4%) patients présentaient des métastases régionales lymphatiques, avec un délai moyen de survenue de 41.0 mois : deux étaient situées au niveau des ganglions cervicaux et deux à la fois au niveau des ganglions cervicaux et de la parotide.

Les métastases systémiques survenaient dans deux (2%) cas, avec un délai moyen de 40.6 mois.

Elles étaient hépatiques et osseuses dans un cas, et pulmonaires dans l'autre.

Au moment du recueil de données, 18 (16%) patients étaient décédés. Deux (2%) décès étaient dus au carcinome conjonctival métastatique et survenaient à 21 mois et à 67 mois du diagnostic initial d'OSSN.

IV. Discussion

Dans cette étude, les caractéristiques cliniques des OSSN étaient comparables à celles décrites dans la littérature [2; 39], avec une atteinte de la conjonctive bulbaire interpalpébrale fréquemment associée à une invasion cornéenne. Cette atteinte cornéenne était en effet présente dans plus de la moitié des 110 OSSN. Conformément aux données issues de la littérature, l'extension tumorale aux structures intraoculaires et à l'orbite était rares, tout comme les métastases ganglionnaires et systémiques [1-5].

L'évolution des OSSN est principalement marquée par la récurrence après résection chirurgicale, dont les taux atteignent les 5 à 53% selon les études, avec un délai moyen de 24 mois [4; 37; 40].

Dans notre étude, le taux de récurrence après traitement carcinologique était de 21.5% à deux ans.

Nous pouvons noter que notre population de patients est très exposée aux rayonnements ultraviolets, et que le tabagisme est plutôt fréquent [10-14]. Ce sont des facteurs de risque reconnus d'OSSN qui pourraient indirectement être responsable de l'augmentation de l'incidence mondiale des OSSN. Cependant, des études sont nécessaires pour analyser et quantifier la relation entre ces facteurs de risque et la récurrence tumorale.

Contrairement à plusieurs autres études [2; 37; 39], les taux de récurrence étaient plus élevés chez les patients atteints de dysplasie que chez ceux présentant une lésion carcinomateuse. Une hypothèse expliquant cette différence de résultats pourrait être que notre stratégie thérapeutique des dysplasies conjonctivales était moins agressive. En effet, la protonthérapie adjuvante n'était utilisée qu'en cas de carcinome invasif, et était associée à une diminution significative du risque de récurrence dans l'analyse en sous-groupe. Le recoupement entre les patients présentant un carcinome invasif et ceux ayant bénéficié de protonthérapie pourrait avoir lissé l'effet protecteur de la protonthérapie en analyse multivariée. Nous pourrions ainsi penser que le risque de récurrence plus faible chez les patients présentant un carcinome était dû à l'efficacité de notre stratégie thérapeutique multimodale comprenant la protonthérapie. Une étude randomisée serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse. D'autres traitements adjuvants étaient également utilisés : la chimiothérapie locale à base de mitomycine C et la cryothérapie des berges d'exérèse chirurgicale. En raison d'un recours plus fréquent à la MMC dans les cas de carcinomes conjonctivaux (59% contre 43% des dysplasies), nous pouvons également penser que l'efficacité de cette chimiothérapie locale a contribué à la différence de

risque de récurrence observée en fonction du type histologique, mais cette hypothèse n'était pas soutenue par l'analyse en sous-groupe.

Une autre explication possible à la fréquence relativement faible et au taux de récurrence plus élevé des dysplasies de la surface oculaire est que les ophtalmologistes libéraux orientent davantage les cas sévères de dysplasies vers une prise en charge hospitalière, tandis que les cas de carcinomes invasifs de la surface oculaire sont plus systématiquement adressés aux onco-ophtalmologistes de notre centre hospitalier. Ce résultat pourrait également être expliqué par la difficulté de l'analyse histologique face à de petites pièces opératoires fragiles, et par le caractère parfois suggestif de la définition de la récurrence puisque la confirmation histologique n'était pas nécessaire au diagnostic de récurrence: l'apparition d'une nouvelle lésion clinique suffisait au diagnostic et pouvait donc conduire à des erreurs diagnostiques.

Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative du risque de récurrence tumorale entre les CIS micro-invasifs et les CIS non micro-invasifs, malgré l'absence de recours à la protonthérapie dans les cas de CIS, même avec composante micro-invasive. En revanche, les CIS micro-invasifs bénéficiaient systématiquement d'un traitement adjuvant par mitomycine C, une thérapie locale qui agit sur la surface conjonctivale et sur la composante micro-invasive grâce à sa pénétration en profondeur. A l'opposé de notre prise en charge, d'autres équipes médicales recommandent une irradiation adjuvante systématique en cas de micro-invasion. Ainsi, la place de la radiothérapie adjuvante dans la stratégie thérapeutique des CIS micro-invasifs nécessite d'autres investigations. Les autres facteurs de risque de récurrence tumorale des OSSN retrouvés significatifs dans notre étude concordent avec les données de la littérature. Ainsi, l'importance des marges d'exérèse saines [1; 4; 37; 39] et de la taille tumorale [1; 2] en tant que facteurs pronostiques de récurrence tumorale suggère que la prise en charge des OSSN serait optimale dans des centres spécialisés en onco-ophtalmologie. En effet, les marges d'exérèse saines étaient significativement corrélées à la réalisation de la chirurgie d'exérèse selon les règles carcinologiques par des onco-ophtalmologistes du centre hospitalier. Indirectement, ce type de prise en charge pourrait donc aboutir à une augmentation des chances de survie sans maladie dans de plus grandes séries de patients atteints d'OSSN [2].

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, le spectre d'OSSN étudié incluait aussi bien les patients dès la première consultation ophtalmologique aboutissant au diagnostic d'OSSN, que ceux adressés spécifiquement pour la prise en charge de lésions sévères ou carcinomateuses. Notre population de patients pourrait ainsi ne pas être représentative de la population générale

atteinte d'OSSN. De plus, cette étude rétrospective souffre de données manquantes, notamment concernant l'envahissement des marges d'exérèse (8% de données manquantes). Cependant, cette limite ne semblait pas impacter la robustesse de nos résultats, et l'omission de cette information dans les comptes rendus anatomopathologiques pourrait implicitement signifier que les marges d'exérèse étaient saines.

V. Conclusion

Pour conclure, cette étude a exposé une corrélation entre plusieurs facteurs cliniques, histopathologiques et thérapeutiques, et le risque de récurrence des OSSN, une des plus fréquentes tumeurs de la surface oculaire.

Les lésions néoplasiques les moins agressives, à savoir les dysplasies, traitées moins agressivement que les carcinomes, récidivaient plus. L'évolution globale chez les patients atteints de carcinomes invasifs et bénéficiant d'une stratégie thérapeutique multimodale était favorable, et le recours à la protonthérapie pourrait contribuer à la diminution du risque de récurrence chez ces patients. Ces résultats sont à mettre en balance avec la iatrogénie des thérapies adjuvantes. Une autre observation importante était que les carcinomes in situ avec et sans micro-invasion avaient un pronostic semblable après traitements identiques, suggérant que l'indication d'une stratégie thérapeutique plus agressive des carcinomes micro-invasifs devrait être réévaluée. Ainsi, cette étude soulève la question d'une utilisation raisonnée de ces thérapies adjuvantes, face à leur iatrogénie et face au bon pronostic des carcinomes micro-invasifs n'ayant pas bénéficié de protonthérapie. Des études de cohorte prospectives multicentriques pourraient être réalisées afin de renforcer ces résultats et d'établir une stratégie de prise en charge standardisée des OSSN.

VI. Références bibliographiques

1. McKelvie PA, Daniell M, McNab A, Loughnan M, Santamaria JD. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):168-73.
2. Yousef YA, Finger PT. Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea: an analysis of 101 cases. *Ophthalmology*. 2012;119(2):233-40.
3. Cervantes G, Rodríguez AA Jr, Leal AG. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: clinicopathological features in 287 cases. *Can J Ophthalmol*. 2002;37(1):14-19; discussion 19-20.
4. Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology*. 1986;93(2):176-83.
5. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):98-103.
6. Nanji AA, Mercado C, Galor A, Dubovy S, Karp CL. Updates in Ocular Surface Tumor Diagnostics. *Int Ophthalmol Clin*. 2017;57(3):47-62.
7. Shields CL, Demirci H, Karatza E, Shields JA. Clinical survey of 1643 melanocytic and nonmelanocytic conjunctival tumors. *Ophthalmology*. 2004;111(9):1747-54.
8. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(1):3-24.
9. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, Sioufi K, Lally SE, Shields JA. Conjunctival Tumors: Review of Clinical Features, Risks, Biomarkers, and Outcomes - The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(2):109-20.
10. Hamam R, Bhat P, Foster CS. Conjunctival/corneal intraepithelial neoplasia. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(1):63-70.
11. Naylor C, Cohen EJ, Genvert GI, Presson AC, Arentsen JJ, Eagle RC, et al. Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study. *Ophthalmic Surg*. 1990;21(1):27-30.
12. Waddell K, Kwehangana J, Johnston WT, Lucas S, Newton R. A case-control study of ocular surface squamous neoplasia (OSSN) in Uganda. *Int J Cancer*. 2010;127(2):427-32.

13. Nagaiah G, Stotler C, Orem J, Mwanda WO, Remick SC. Ocular surface squamous neoplasia in patients with HIV infection in sub-Saharan Africa. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(5):437-42.
14. Padma PD, Padma Mi, Kavitha. Ocular Surface Squamous Neoplasia (OSSN): A Retrospective Study. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(11):NC10-13.
15. Karcioğlu ZA, Wagoner MD. Demographics, etiology, and behavior of conjunctival squamous cell carcinoma in the 21st century. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2045-46.
16. Kalamkar C, Radke N, Mukherjee A, Radke S. Xeroderma pigmentosum with bilateral ocular surface squamous neoplasia and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2016.
17. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors: The 1994 Lynn B McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:808-15.
18. Ihab Saad O. Ocular surface tumors. *Oman J Ophthalmol.* 2009; 2(1):3-14.
19. Honavar SG, Manjandavida FP. Tumors of the ocular surface: A review. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(3):187-203.
20. Peksayar G, Soyuturk MK, Demiryont M. Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol.* 1989;107:337-40.
21. Sayed-Ahmed IO, Palioura S, Galor A, Karp CL. Diagnosis and Medical Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Expert Rev Ophthalmol.* 2017;12(1):11-19.
22. Lee JH, Kim YH, Kim MS, Kim EC. The effect of surgical wide excision and amniotic membrane transplantation with adjuvant topical mitomycin C treatment in recurrent conjunctival--corneal intraepithelial neoplasia. *Semin Ophthalmol.* 2014;29(4):192-95.
23. Birkholz ES, Goins KM, Sutphin JE, Kitzmann AS, Wagoner MD. Treatment of ocular surface squamous cell intraepithelial neoplasia with and without mitomycin C. *Cornea.* 2011;30(1):37-41.
24. Hirst LW. Randomized controlled trial of topical mitomycin C for ocular surface squamous neoplasia: early resolution. *Ophthalmology.* 2007;114(5):976-82.
25. Parrozzani R, Lazzarini D, Alemany-Rubio E, Urban F, Midena E. Topical 1% 5-fluorouracil in ocular surface squamous neoplasia: a long-term safety study. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(3):355-59.
26. Al-Barrag A, Al-Shaer M, Al-Matary N, Al-Hamdani M. Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the conjunctiva, and cornea. *Clin Ophthalmol.* 2010;30(4):801-08.

27. Shields CL, Kaliki S, Kim HJ, Al-Dahmash S, Shah SU, Lally SE, et al. Interferon for ocular surface squamous neoplasia in 81 cases: outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification. *Cornea*. 2013;32(3):248-56.
28. Kim HJ, Shields CL, Shah SU, Kaliki S, Lally SE. Giant ocular surface squamous neoplasia managed with interferon alpha-2b as immunotherapy or immunoreduction. *Ophthalmology*. 2012;119(5):938-44.
29. Shah SU, Kaliki S, Kim HJ, Lally SE, Shields JA, Shields CL. Topical interferon alfa-2b for management of ocular surface squamous neoplasia in 23 cases: outcomes based on American Joint Committee on Cancer classification. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(2):159-64.
30. KrilisM, Tsang H, CoroneoM. Treatment of conjunctival and corneal epithelial neoplasia with retinoic acid and topical interferon alfa-2b: long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2012;119(10):1969-73.
31. El-Assal KS, Salvi SM, Rundle PA, Mudhar HS, Rennie IG. Treatment of invasive ocular surface squamous neoplasia with proton beam therapy. *Eye (Lond)*. 2013; 27(10):1223-24.
32. Caujolle JP, Maschi C, Chauvel P, Herault J, Gastaud P. Surgery and additional protontherapy for treatment of invasive and recurrent squamous cell carcinomas: technique and preliminary results. *J Fr Ophtalmol*. 2009;32(10):707-14.
33. Arepalli S, Kaliki S, Shields CL, Emrich J, Komarnicky L, Shields JA. Plaque radiotherapy in the management of scleral-invasive conjunctival squamous cell carcinoma: an analysis of 15 eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(6):691-96.
34. Kearsley JH, Fitchew RS, Taylor RG. Adjunctive radiotherapy with strontium-90 in the treatment of conjunctival squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(3):435-43.
35. Graue GF, Tena LB, Finger PT. Electron beam radiation for conjunctival squamous carcinoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2011;27(4):277-81.
36. Ndlovu N, Ndarukwa S, Kadzatsa W, Rusakaniko S. Evaluation of the radiotherapy management of ocular surface squamous neoplasia in a high HIV prevalence setting- a retrospective review. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:18.
37. Galor A, Karp CL, Oellers P, Kao AA, Abdelaziz A, Feuer W, Dubovy SR. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology*. 2012;119(10):1974-81.

38. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Switzerland: Springer. 2017;787-93.
39. Yin VT, Merritt HA, Sniegowski M, Esmali B. Eyelid and ocular surface carcinoma: diagnosis and management. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):159-69.
40. Miller CV, Wolf A, Klingenstein A, Decker C, Garip A, Kampik A, et al. Clinical outcome of advanced squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Eye (Lond)*. 2014;28(8):962-67.

ARTICLE

Title : Clinical features and prognostic factors of ocular surface squamous neoplasia recurrence: an analysis of 110 cases

Running title : ocular surface squamous neoplasia

Key words : ocular surface squamous neoplasia, recurrence, conjunctival tumors

Abstract :

Purpose: To evaluate clinical features and prognostic factors of Ocular Surface Squamous Neoplasia (OSSN) recurrence.

Design: Retrospective observational case series.

Setting: Single-center study.

Study population: One hundred nine consecutive patients (110 eyes) with histology-proven OSSN.

Intervention Procedure: Surgical excision with or without adjuvant therapy including topical chemotherapy and/or proton therapy.

Main Outcome Measures: Recurrence, treatment complications and global survival. Prognostic factors of OSSN recurrence were statistically analyzed.

Results: OSSN lesions were most commonly seen in males at a mean age of 67 years, as small lesions (64%), located on bulbar conjunctiva with limbal involvement (72%). Corneal invasion was found in 51% of the eyes. There were 51%, 36% and 13% of conjunctival intraepithelial neoplasia, invasive squamous cell carcinoma and dysplasia, respectively. Surgical margins were positive in 34%. With a mean follow-up of 36.4 months, recurrence occurred in 21.5% of the eyes within a mean time of 12 months. Prognostic factors of recurrence on multivariate analysis were large tumor size (95% confidence interval [CI], 1.66-9.92; $P=0.002$) and positive surgical margins (95% CI, 1.13-7.23; $P=0.026$). Dysplasia portended a higher risk of recurrence (95% CI, 0.03-0.66; $P<0.001$). Regional and systemic metastases were rare. Two deaths (2%) were attributable to OSSN.

Conclusions: Several clinical, histopathological and therapeutic features are associated with higher risk of OSSN recurrence. Initial management by onco-ophthalmologists is preferable, and aggressive multimodal local treatment of carcinoma could be effective in decreasing this risk, raising the question of the rational use of adjuvant therapies face to seriousness of side effects induced, and face to good prognosis of microinvasive carcinomas treated without proton therapy. Multicenter prospective studies should be conducted to support these results and to establish management strategies for OSSN lesions.

INTRODUCTION

Ocular surface squamous neoplasia (OSSN) is a spectrum of diseases ranging from dysplasia to invasive squamous cell carcinoma (SCC), with conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN) in between. These diseases are heterogeneous with respect to histological aggressiveness and recurrence rates. The rare OSSN studies available to date have evaluated these diseases together to propose a tailored histology-based approach. In these studies, recent advances in the management of OSSN appear promising in the attempt to reduce the risk for recurrence. Such advances include, but are not limited to, standardized modalities of surgery, topical adjuvant treatments and radiotherapy. Despite its slow growth, SCC can be both sight- and life-threatening: it can spread into intraocular and orbital structures, more rarely to regional lymph nodes. SCC may lead to systemic metastases [1-5]. This carcinoma is one of the most common malignant tumors of the ocular surface [6-8]; its incidence varies geographically from 0.3 to 35 per million inhabitants [1; 9] with lowest incidence in United-States and Europa and greatest one in Africa [9]. SCC can occur *de novo* or from pre-existing disorders of the conjunctival epithelium, i.e., earlier stages of OSSN. The main risk factors for the development of SCC are male gender, fair skin, advanced age, ultraviolet light and chemical exposure, human papilloma virus infection, human immunodeficiency virus infection and tobacco smoking [9-14]. Genetic disorders with dysfunctional DNA repair such as xeroderma pigmentosum are also associated with an increased risk of conjunctival carcinoma [15; 16]. Conjunctival intraepithelial neoplasia and dysplasia are more likely to recur only locally but may theoretically evolve into a more aggressive form of OSSN, such as SCC.

Historically, OSSN has been treated with a simple surgical excision and was associated with a high risk of recurrence [1]. The radical “no touch” excision has changed the prognosis of these tumors. It consists of complete excision with clear margins without touching the tumor [17;18]. This surgical technique is now widely regarded as the standard approach [19]. It is often reinforced with absolute alcohol corneal epitheliectomy in case of corneal involvement and with cryotherapy of the cut conjunctival edge with a double-freeze slow-thaw technique [20]. Adjuvant topical chemotherapy is also increasingly used [21], consisting of mitomycin C (MMC) [22-24], 5-fluoracil [25; 26] or Interferon alpha-2b alone [27-29] or in combination with all-trans retinoic acid 0.01% [30]. In case of SCC, adjuvant radiotherapy using proton therapy [31; 32], brachytherapy [33; 34] or electron beam radiation therapy [35] could also improve the tumor prognosis [36]. However, recurrence rates of OSSN range from 5 to 53% [4; 37]. Patients are often referred to tertiary-care hospitals specialized in onco-ophthalmology after a first nonoptimal management. We conducted a study to evaluate recurrence rates in patients with OSSN referred to our institution at different times in their OSSN history. We aimed to identify prognostic factors for local recurrence and survival. Therapeutic strategies and post-therapeutic complications were also evaluated.

METHODS

Study population

This single-center retrospective observational case series was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. Institutional Review Board retrospective approval was obtained to conduct the study. The medical records of consecutive patients with histology-proven OSSN treated at the Nice University Hospital Department of Ophthalmology, from 1 January 2002 to 31 January 2017, were reviewed.

Data collection

Clinical data included age, gender, ethnicity, laterality, functional signs and previous history of OSSN. Tumor characteristics at first presentation included: conjunctival location (bulbar conjunctiva with or without involvement of the limbus, tarsal conjunctiva and caruncle), spread into adjacent tissues (corneal and scleral involvement, anterior chamber and orbital extension), conjunctival location in quadrants (nasal, temporal, superior or inferior), tumor size on physical examination in degrees (less than 90°, between 90° and 180°, and more than 180° of corresponding limbal circumference) and maximum thickness measured by optical coherence tomography or ultrasound biomicroscopy. Histology was either dysplasia, CIN with or without microinvasion or invasive SCC. Tumors were staged according to the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, 8th Edition [38]. Histological analysis was made by a senior

pathologist (L.S.) who was used to work with the ophthalmologists expert in oncology of the Nice University Hospital Department of Ophthalmology. Marker silk suture wires on excised tissues indicated their orientation. Several serial cutting lengths of paraffin-embedded tissue were analyzed perpendicular to the major tissue axis in order to analyze epithelium and chorion on the whole excised tissue. Microinvasion was defined as a focal invasion of epithelial basement membrane that was lower than 0.2 mm on histological reports and invasive criteria was defined by a genuine breaching of the epithelial basement membrane. Previous OSSN lesions and their treatment before referral to our hospital for OSSN were recorded. Three situations were identified: immediate referral to an onco-ophthalmologist at our hospital, delayed referral after the diagnosis and/or initial management of the primary lesion at an outside facility, or late referral after a recurrence.

Therapeutic modalities, quality of the surgical margins and complications of treatments were also recorded. An ophthalmologist expert in oncology performed the surgical excision, using the no-touch technique, associated with absolute alcohol corneal epitheliectomy in case of clinical corneal involvement. Cryotherapy of the excision margins was performed at the discretion of the surgeon. Surgical techniques other than excision alone were recorded, including conjunctival reconstruction with a conjunctival graft (conjunctival autograft, amniotic membrane graft and mucous membrane graft) and orbital exenteration. When MMC was used, concentrations of MMC (0.02% or 0.04%) were recorded. This antimetabolic agent was used preoperatively or postoperatively with the following protocol: 1 drop four times daily for 2 weeks, repeated after 1 week of interruption. A radiation dose of proton therapy used in case of invasive SCC was 52 Grays RBE (radiobiologically effective dose). Postoperative MMC was started 1 month after proton therapy to alleviate the toxic irritative effects of irradiation. At least, stereotactic orbital irradiation was used in case of orbital invasion.

A recurrence was defined as the appearance of a new clinical lesion which was not present on immediately postoperative slit lamp photography, with or without histopathological confirmation depending on whether surgical excision or medical treatment was used. Salvage treatments of recurrence were reported. Regional (i.e., the presence of metastatic nodes in the cervicofacial area) and/or systemic metastases, their location and occurrence time (i.e., the time between the diagnosis of OSSN and the occurrence of metastases) were also recorded. When follow-up was shorter than 6 months, status at last follow-up was updated by telephone call to patients or their close family members. Medical confidentiality was strictly ensured.

Statistical analysis

Statistics were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences software version 17 and Statistical Analysis System software version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The qualitative parameters were described by frequency and percentage, the quantitative parameters by mean and ranges. Recurrence was described by the cumulative incidence function and prognostic factors were investigated by the Fine and Gray model in order to take into account death and metastasis relapse as competing risks. Prognostic factors with a *p*-value of 0.05 or less on univariate analyses were entered in a multivariate model. Multivariate analysis was based on a backward Wald step-wise approach. A *p*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. A subgroup analysis was realized to study the impact of adjuvant therapies on recurrence. This analysis compared surgery alone with surgery associated with adjuvant therapies, by excluding patients who were not treated by surgery at our institution. Correlation between categorical variables was analyzed using the Pearson chi-2 test.

RESULTS

One hundred ten eyes of 109 patients with a histology-proven diagnosis of OSSN were included. Their demographic characteristics and clinical features are shown in Table 1. Mean age at diagnosis was 67 years (median, 70 years; range, 30–93 years). Seventy-two (66%) patients were male and 106 (97%) patients were Caucasians. The right eye was affected in 60 (55%) cases; one patient presented OSSN on both eyes. The diagnosis was first made on physical signs or symptoms in 32 (29%) eyes.

Among the 109 patients, 55 (50%) patients were sent for diagnosis to our center and were treatment-naive. Twenty-nine (26%) patients were referred to our center after excisional surgery performed elsewhere and showed histologically proven OSSN. Twenty-six (24%) patients were referred to our center for a relapse of a

histologically proven OSSN. In the latter group, 19 (17%) and 7 (6%) patients were referred after a first or second recurrence, respectively, with a mean time of 17 months (range, 1–106 months) between the initial lesion and its first recurrence, and of 19 months (range, 4–58 months) between the first and second recurrence.

Regarding clinical features (Table 1), OSSN was located on the bulbar conjunctiva with limbal involvement in 79 (72%) eyes and on the tarsal conjunctiva and caruncle in 7 (6%) eyes and 5 (5%) eyes, respectively (Figure 1). Secondary invasion of the cornea, sclera, anterior chamber and orbit was present in 56 (51%), 16 (15%), 1 (1%) and 1 (1%) cases, respectively. The temporal quadrant was affected in 56 (51%) eyes, nasal quadrant in 51 (46%) eyes and superior or inferior quadrant in 3 (3%) eyes. Clinically apparent tumor affected less than 90° of the corresponding limbal circumference in 71 (64%) cases, between 90° and 180° in 34 (31%) cases and more than 180° in 5 (5%) cases. Data on maximum thickness were available for 30 (26%) eyes. It was less than 1 mm in 23 (77%) cases, between 1 and 2 mm in 3 (10%) cases and over 2 mm in 4 (13%) cases. Of 110 OSSN lesions, 14 (13%) were dysplasia, 56 (51%) were CIN and 40 (36%) were SCC. Pure CIN accounted for 40 (71%) of the 56 CIN, and a microinvasive component was present in 16 (29%) of these cases. Of the 40 invasive SCC patients, 9 (22%) were classified as T1, 7 (18%) were T2, 24 (60%) were T3 and none was classified as T4.

All OSSN lesions at presentation were treated surgically using the no-touch technique, except for 6 (5%) eyes treated for relapse with MMC alone. First-hand oncological surgery using a no-touch technique was performed at our institution in 67 eyes: these included 55 eyes with no history of surgery, and 12 out of 29 eyes referred to our department at diagnosis after a first excisional surgery. These 12 lesions had residual tumor and were surgically revised by onco-ophthalmologists at our institution. Of 104 surgical excisions, 40 (38%) were associated with a conjunctival graft, including a conjunctival autograft in 29 (28%) cases and an amniotic membrane or mucous membrane in 11 (11%) cases. Grafts were used in case of large excisions, especially in invasive carcinomas. One patient, referred for a second recurrence after surgery and conformal irradiation, was treated with exenteration. Surgical margins after surgery at our hospital were positive for tumor cells in 37 (34%) of the 110 specimens. Adjuvant therapy was used in 34 (92%) eyes of these with positive surgical margins..

Regarding adjuvant therapy, MMC was used in 63 eyes with OSSN lesions: 57 (59%) of the 96 carcinomas and 24 (65%) of the 37 eyes with positive surgical margins. Only 6 (43%) dysplasia patients underwent this treatment. This antimetabolic agent was administered preoperatively to obtain tumor shrinkage in one eye. It was used as adjuvant therapy to decrease the recurrence risk after treatment in 56 (51%) cases and as chemotherapy alone to treat a recurrence in the 6 (5%) cases of patients referred at relapse. MMC was delivered with a concentration of 0.02% in 48 cases and 0.04% in 15 cases. The concentration of 0.04% was preferably used when residual neoplasia was clinically suspected in eyes with a good ocular surface. Proton therapy was used in 36 (33%) eyes with invasive carcinomas, with a radiation dose of 52 GyRBE. Six of them underwent combined MMC adjuvant therapy. The mean time between surgery and proton therapy was 50 days. Microinvasive CINs were not treated with proton therapy, but by surgical resection associated with adjuvant MMC. Four SCC were not treated with proton therapy because of deteriorated general status in three cases, and because of denial of radiotherapy treatment from one patient.

Regarding complications of treatments, the most common side effects were allergic symptoms such as hyperemia, slight eyelid swelling and superficial punctate keratitis in 31 (28%) eyes after MMC. Radiation-induced complications consisted of cataracts in 14 (13%), ciliary alopecia in 11 (10%), eyelid dermatitis in 5 (5%), neovascular glaucoma induced by radiation retinopathy in 3 (3%), cutaneous retraction in 2 (2%), lacrimal duct stenosis in 2 (2%), retinal vein occlusion in 2 (2%) and secondary cancer in 1 (1%) of the 110 eyes, which was a basal cell carcinoma of the inner eyelid, occurring 5 years after irradiation.

Mean follow-up was 36.4 months (range, 2–177 months). OSSN recurrence after treatment at our institution was 14.5% (95% confidence interval [CI], 7.4%-21.1%) at 12 months and 21.5% (95% CI, 12.8%-29.3%) at 24 months. In such cases, salvage treatment consisted of MMC alone ($n=14$), surgical excision alone ($n=4$), surgery and MMC ($n=3$), surgery and proton therapy ($n=1$) or stereotactic orbital reirradiation ($n=1$). Of patients undergoing salvage treatment for relapsed OSSN, four had another recurrence, including one patient with five consecutive recurrences presenting as dysplasia. Ocular structure involvement at relapse was noted in three eyes: one case of microinvasive CIN with scleral invasion and two of SCC with

orbital invasion. One more eye with microinvasive CIN relapsed as SCC: it was treated with surgical resection associated with conjunctival autograft and adjuvant proton therapy.

The prognostic factors of OSSN recurrence on univariate analysis are listed in Table 2. Recurrence risk was significantly correlated with the presence of positive margins (95% CI, 1.09-5.49; $P=0.031$). A larger tumor size (95% CI, 1.33-7.03; $P=0.009$) and the presence of symptoms at presentation (95% CI, 1.04-5.13; $P=0.040$) were also associated with relapse. Regarding histology, dysplasia portended a higher risk of recurrence compared with carcinoma (95% CI, 0.08-0.75; $P=0.014$). Recurrence affected 6 (43%) of the 14 dysplasia cases, 8 (20%) of the 40 non-microinvasive CIN cases, 4 (25%) of the 16 microinvasive CIN cases, and 5 (13%) of the 40 SCC cases. Orbital invasion, anterior chamber invasion and involvement of superior/inferior quadrants at diagnosis were not analyzed as potential risk factors of recurrence because the numbers of patients and events were too low. The prognostic factors of recurrence identified on univariate analysis remained significant in multivariate analysis, except for symptoms at diagnosis (Table 2). Large tumor size (95% CI, 1.66-9.92; $P=0.002$), positive surgical margins (95% CI, 1.13-7.23; $P=0.026$) and dysplasia (95% CI, 0.03-0.66; $P<0.001$) were indeed associated with higher risk of recurrence on multivariate analysis. Cumulative incidences are shown in Figures 2–4. In the subgroup analysis, only adjuvant proton therapy was shown to decrease the recurrence risk in eyes treated by surgery (95% CI, 0.08-0.90; $P=0.033$) (Table 4). This result was not significant in the multivariate analysis including the three prognostic factors of recurrence which were significant in the analysis on 110 eyes. Tumor excision at our institution correlated with a higher rate of clear tumor margins compared to surgeries performed elsewhere ($P=0.005$, Pearson chi-2 test).

Regional lymph node metastasis occurred in 4 (4%) patients, within a mean time of 41.0 months: two were located in cervical lymph nodes and two in both cervical lymph nodes and the parotid gland. Systemic metastases occurred in two (2%) cases, within a mean time of 40.6 months. Liver and bones were both affected in one case, and lungs alone in the other. At the time of data collection, 18 (16%) patients had died. Two (2%) deaths were due to a metastatic conjunctival carcinoma and occurred within a mean time of 21 months and 67 months.

DISCUSSION

In this study, clinical features were similar to those reported in the literature [2; 39], with an involvement of the interpalpebral bulbar conjunctiva frequently associated with corneal invasion. Corneal involvement was indeed present in more than half of the 110 OSSN lesions. Spread into the intraocular structures and orbit was rare, as were regional nodal and systemic metastases, which is consistent with data from the literature [1-5].

Outcomes of OSSN lesions are mainly marked by recurrences after surgical excision, with relapse rates varying from 5 to 53%, and an average time to recurrence of 24 months [4; 37; 40]. In the present series, the relapse rate was 21.5% at 2 years after oncological treatment at our institution. It should be noted that our population of patients is highly exposed to ultraviolet light, and tobacco smoking [10-14] is quite frequent. These factors are well known risk factors for OSSN and could be indirectly responsible for the increasing incidence of OSSN worldwide. However, further studies are needed to investigate and quantify the link between these risk factors and tumor recurrence.

In contrast to several other studies [2; 37; 39], the recurrence rates reported herein were higher in dysplasia than in carcinoma. One hypothesis may be that dysplasia was treated less aggressively. Indeed, adjuvant proton therapy was delivered in invasive carcinomas only, and significantly decreased the recurrence risk in the subgroup analysis. The overlap between patients affected by invasive carcinomas and those treated by proton therapy could have smoothed the protective effect of proton therapy in the multivariate analysis. We could therefore speculate that the effectiveness of a multimodal therapeutic strategy including adjuvant proton therapy contributed to the lower risk of recurrence in carcinomas. A randomised study could be required to support this hypothesis. Other adjuvant treatments used in OSSN include MMC and cryotherapy. Because of a more frequent use of MMC in cases of carcinoma (59% versus 43% dysplasia), we could also hypothesize that the effectiveness of MMC contributed to a lower recurrence risk in carcinoma compared with those in dysplasia, but this hypothesis was not supported by the subgroup

analysis. Another possible explanation for the lower frequency and higher recurrence rate of dysplasia is that ophthalmologists from outside institutions mostly referred their severe dysplastic cases, while referral of SCC to our tertiary-care institution was probably more systematic. This result could also be due to a lack of accuracy regarding histological diagnosis: tissues containing squamous carcinoma of the conjunctiva are difficult to process for histopathologic evaluation. The specimens are often quite small and fragile and adequate sampling is difficult. Moreover, definition of recurrence in our study was partially based on suggestive judgement, since histopathological confirmation was not necessary to establish the recurrence diagnosis: the appearance of a new clinical lesion was sufficient and could also so led to misdiagnosis.

This study did not identify significant differences in the recurrence risk between non-microinvasive CIN and microinvasive CIN, despite a therapeutic strategy with no adjuvant proton therapy, even in case of microinvasive CIN. However, microinvasive CIN patients were systematically treated with MMC, a topical therapy that spreads from the conjunctival surface at least to the depth of microinvasion. Other institutions recommend systematic adjuvant irradiation of microinvasive CIN. Therefore, the role of adjuvant irradiation in microinvasive CIN deserves further investigation.

This series disclosed risk factors of OSSN recurrence that are in accordance with the literature, notably positive surgical margins and larger size. The importance of clear margins [1; 4; 37; 39] and tumor size [1; 2] as risk factors of OSSN recurrence suggests that OSSN may be best treated in onco-ophthalmology centers with an onco-ophthalmologic management. Indeed, clear margins are more likely to be obtained at a tertiary care specialized hospital. This might translate to better disease-free survival in larger series of OSSN patients [2].

This study presents several limitations. It included a spectrum of OSSN either seen at presentation by our onco-ophthalmologists or specifically referred to them for the management of severe and carcinomatous diseases. The population of patients might not be representative of a typical OSSN population. This retrospective study suffered from missing data, in particular concerning tumor involvement of surgical margins (8% missing data). However, this limitation did not impact the robustness of the results. This suggests that omission of medicolegal information such as clear margin status on pathology reports implicitly meant that operative margins were clear.

To conclude, this study found a correlation between several clinical histopathological and therapeutic features and recurrence of OSSN, one of the most common neoplastic lesions of the ocular surface. It showed that less aggressive OSSN, with dysplasia treated much less aggressively than invasive carcinomas, recurred more. Outcomes of invasive carcinoma patients using primary multimodal treatment were good, and proton therapy could contribute to the decrease of tumoral recurrence risk. These findings have to be balanced against the serious side effects induced by adjuvant therapies. In this sense, one other important observation was that CIN with or without microinvasive carcinoma had a similar prognosis after similar treatment modalities, suggesting that more aggressive treatment of microinvasive CIN with adjuvant proton therapy might not be mandatory. Hence, this study raises the question of the rational use of adjuvant therapies, face to seriousness of side effects induced, and face to good prognosis of microinvasive carcinomas treated without proton therapy. Larger multicenter and prospective cohort studies should be conducted to support these results and to establish management strategies for OSSN lesions.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Résumé

Les OSSN sont une des plus fréquentes tumeurs de la surface oculaire et peuvent engager les pronostics visuel et vital. L'évolution de ce spectre tumoral est caractérisée par un risque élevé de récurrence.

Objectif : évaluer les caractéristiques cliniques et les facteurs pronostiques de récurrence des OSSN.

Méthodes : étude rétrospective monocentrique sur 110 yeux atteints d'OSSN histologiquement prouvée inclus entre le 1^{er} Janvier 2002 et le 31 Janvier 2017 dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital de Nice. Une exérèse chirurgicale avec ou sans traitement adjuvant incluant chimiothérapie locale et / ou protonthérapie était réalisée. Les facteurs pronostiques de récurrence étaient analysés.

Résultats : les OSSN étaient plus fréquents chez les hommes avec un âge moyen de 67 ans. Les symptômes étaient présents dans 29% des cas. La présentation clinique typique était une petite lésion (64%), située sur la conjonctive bulbaire interpalébrale avec envahissement limbique (72%) et cornéen (51%). Il y avait 51%, 36% et 13% de carcinome in situ, carcinome invasif et dysplasie, respectivement. 34% des marges d'exérèse chirurgicale étaient envahies. Avec un suivi moyen de 36.4 mois, la récurrence survenait chez 21.5% des patients. Le délai moyen de récurrence était de 12 mois. Les facteurs de risque de récurrence tumorale en analyse multivariée étaient la grande taille tumorale (95% IC, 1.66-9.92; $P=0.002$) et la positivité des marges d'exérèse (95% IC, 1.13-7.23; $P=0.026$). Les dysplasies étaient associées à un risque plus élevé de récurrence (95% IC, 0.03-0.66; $P<0.001$). Les métastases régionales et systémiques étaient rares, et seulement deux décès (2%) étaient attribuables à l'OSSN.

Conclusion : Plusieurs facteurs cliniques, histopathologiques et thérapeutiques sont associés à une augmentation du risque de récurrence. Une prise en charge initiale par des onco-ophtalmologistes semble optimale. Un traitement local multimodal des carcinomes pourrait participer à un meilleur contrôle local, soulevant la question d'une utilisation raisonnée de ces thérapies adjuvantes, face à leur iatrogénie et face au bon pronostic des carcinomes micro-invasifs n'ayant pas bénéficié de protonthérapie. Des études de cohorte prospectives multicentriques pourraient être réalisées afin de renforcer ces résultats et d'établir une stratégie de prise en charge standardisée des OSSN.