

Au défi du rétinoblastome, l'empereur de tous les cancers

Francis L. Munier
Maja Beck-Popovic
Francesco Puccinelli



Siddhartha
Mukherjee



L'EMPEREUR DE TOUTES
LES MALADIES

UNE BIOGRAPHIE DU CANCER

Flammarion

L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

- Descriptio princeps
- Tissu et cellule d'origine
- Les deux formes génétiques
- Signes d'appel cardinaux
- Histoire naturelle
- Voies métastatiques
- Incidence et fréquence relative

L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Descriptio princeps



38 PETRI PAVII

libras saniei effundebat. Præter magnum hunc abscessum plus quam 30; locis hinc inde exigua habebat apostomata vero ac cocto pure albo reserta. Tum & variis locis scirrhosus erat pulmo.

OBSERVATIO XXIII. *Tumor oculorum.*

Anno 1597. die 7. April. Præsentibus Chirurgis M. Johanne Simonis & Alberto, puerulo trienni aperui caput. Hic aliquot mensibus ingenti laborarat tumor ex oculo sinistro, adeo quidem ut integer bulbus ocularis cum musculis omnibus foras protuberaret, in tantamq; accrevisset molem ut duos pugnos protuberantia æquaret. Huic duabus ante mortem septimanis aliis tumor ortus fuerat, prope musculum temporalem sinistrum, quem ablata cuto vidimus peculiari (eaque crassa fatis) membra.

L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Descriptio princeps

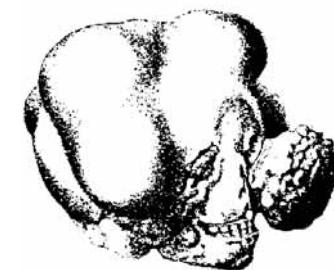


38 PETRI PAVII

libras saniei effundebat. Præter magnum hunc abscessum plus quam 30; locis hinc inde exigua habebat apostoma vero ac cocto pure albo referta. Tum & variis locis scirrhosus erat pulmo.

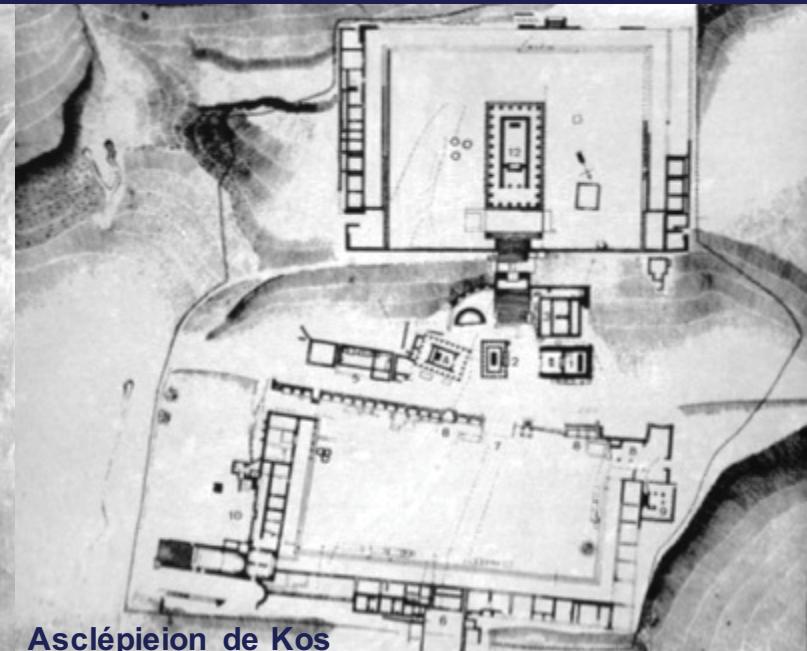
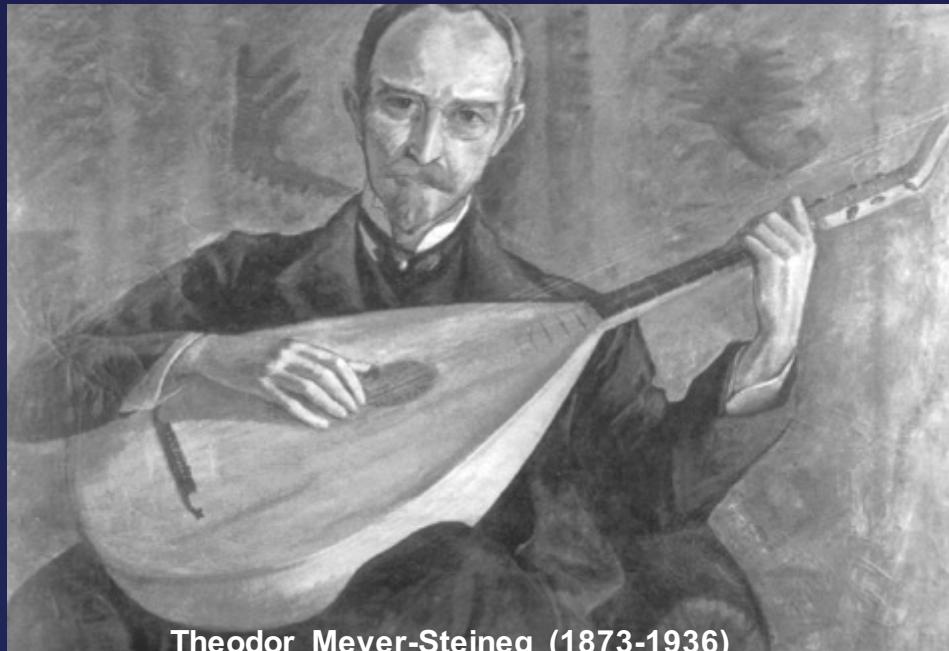
OBSERVATIO XXIII. *Tumor oculorum.*

ANNO 1597. die 7. April. Præsentibus Chirurgis M. Johanne Simonis & Alberto, puerulo trienni aperui caput. Hic aliquot mensibus ingenti laborarat tumor ex oculo sinistro, adeo quidem ut integer bulbus ocularis cum musculis omnibus foras protuberaret, in tantamq; accresisset molem ut duos pugnos protuberantia æquaret. Huic duabus ante mortem septimanis aliis tumor ortus fuerat, prope muscleum temporalem sinistrum, quem ablata cuto vidimus peculiaris (eaque crassa fatis) membra.



L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Descriptio princeps



L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Descriptio princeps



300 avant JC



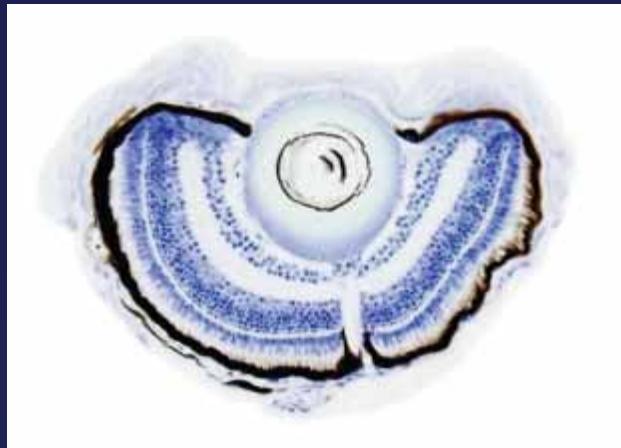
L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Descriptio princeps



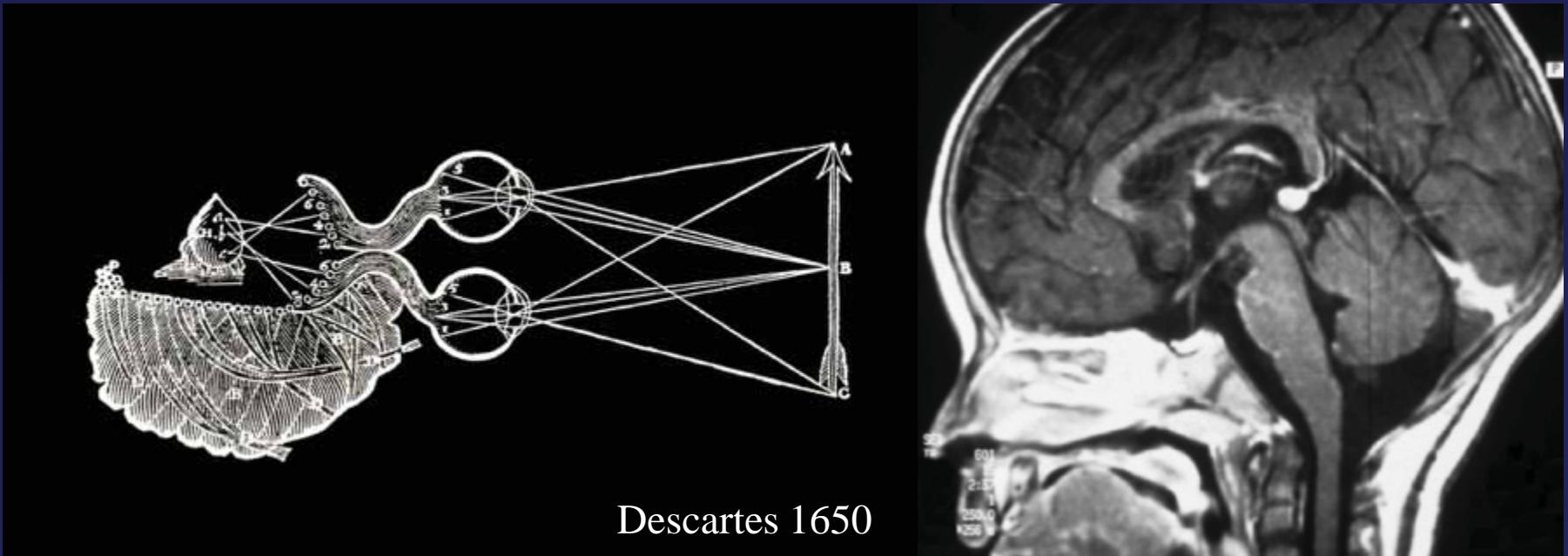
L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Tissu d'origine



- La rétine immature oculaire gauche et droite

3ème œil vestigial: la glande pinéale



L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

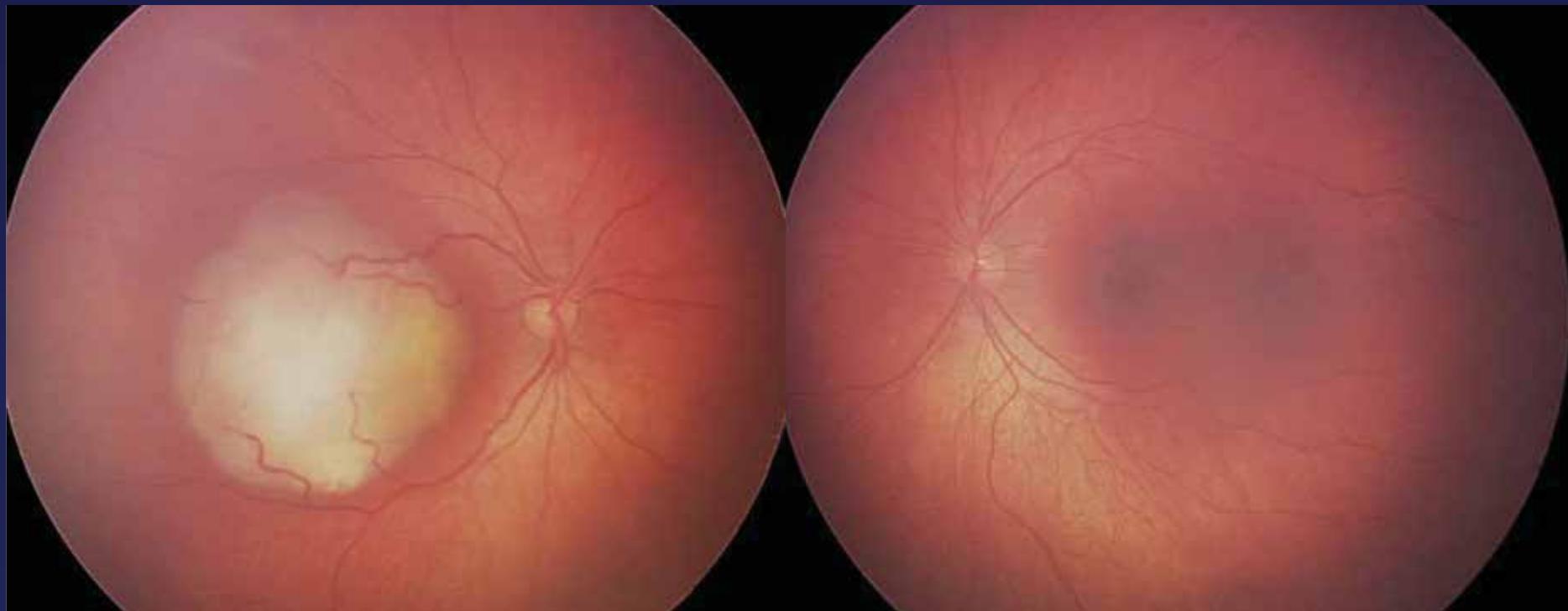
Tissu d'origine



- La rétine immature oculaire des deux yeux
- Le tissu rétinien immature de la glande pinéale

NB L'immaturité de ces tissus n'est présente que jusqu'à 4 ans

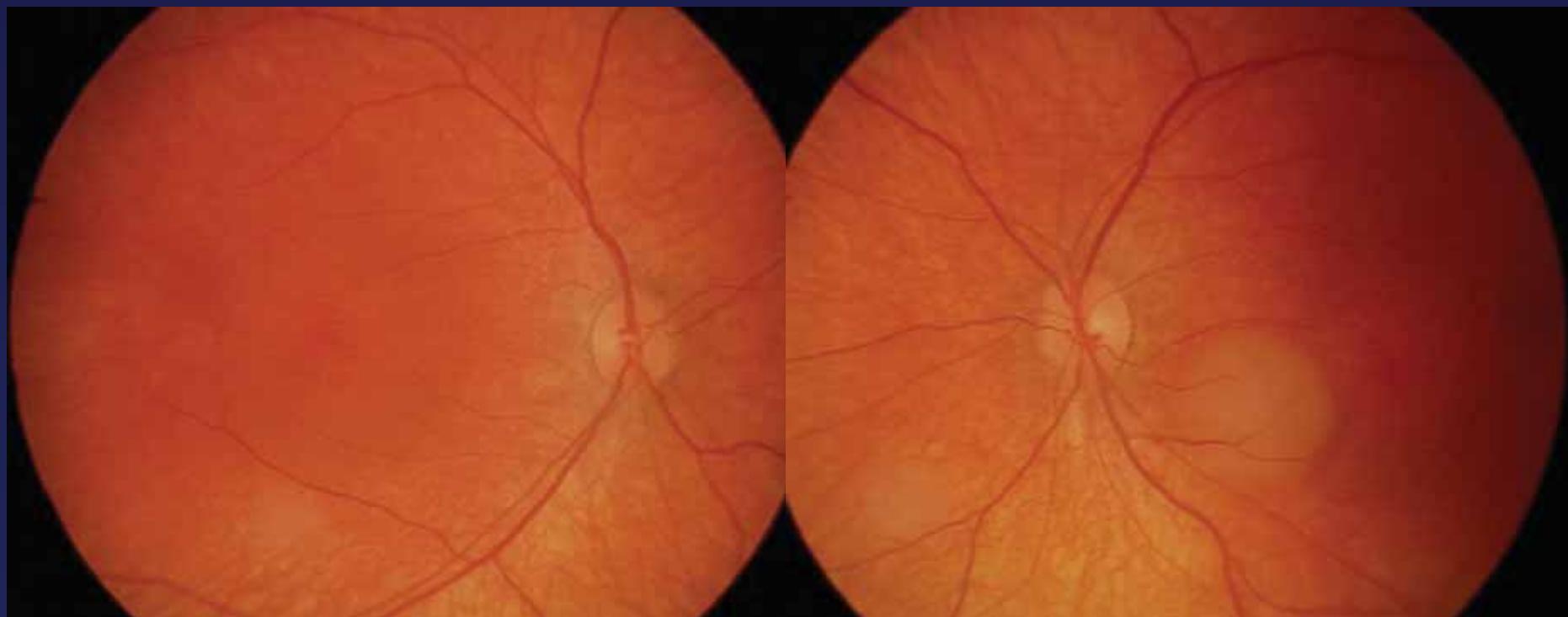
Rétinoblastome unilatéral



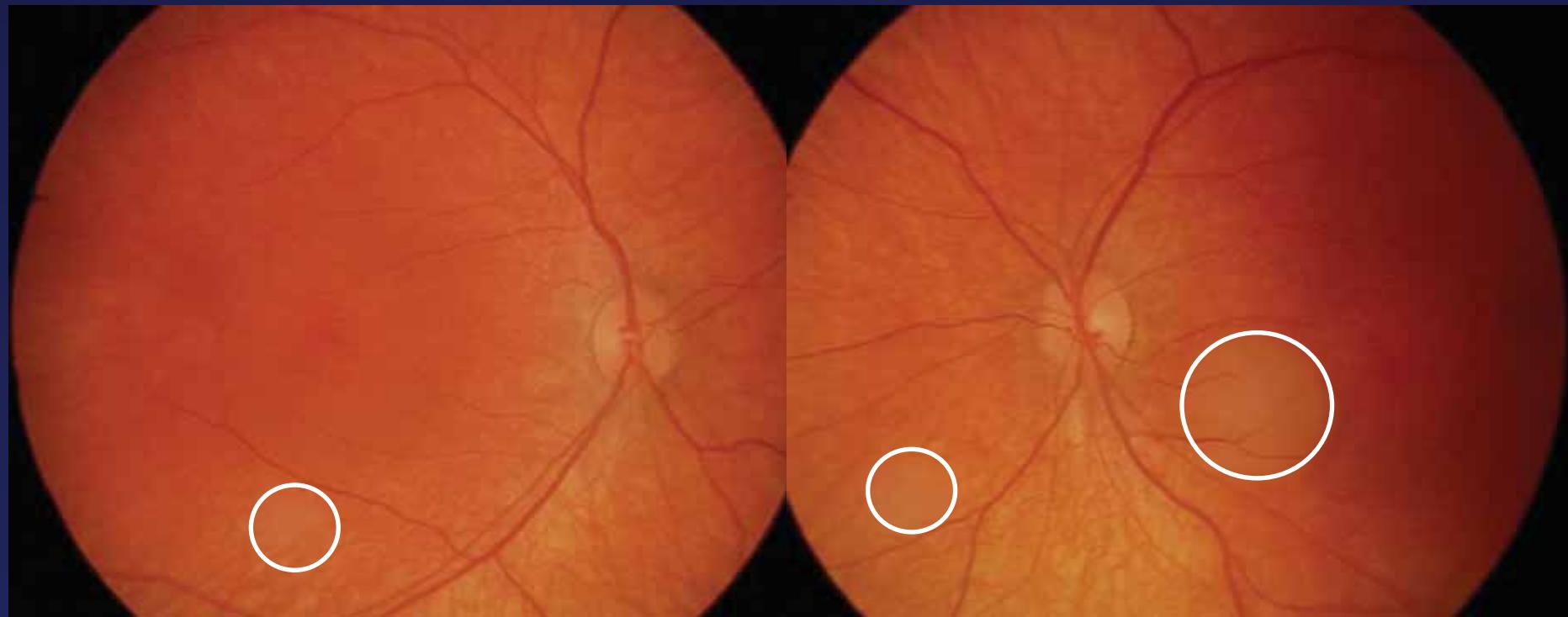
Rétinoblastome bilatéral



Rétinoblastome bilatéral



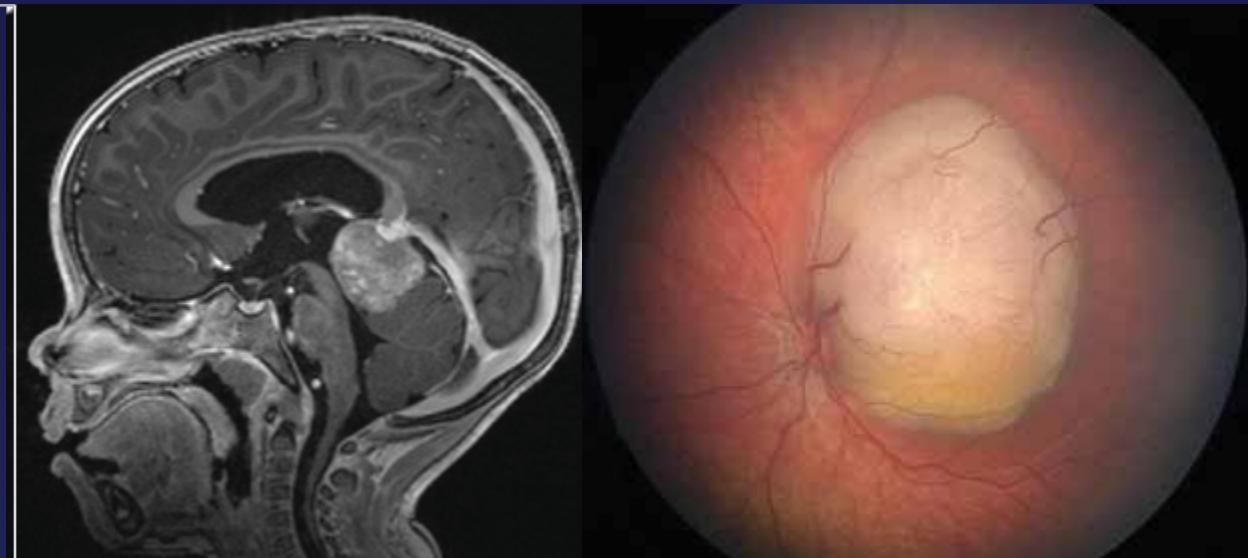
Rétinoblastome bilatéral



Rétinoblastome trilatéral

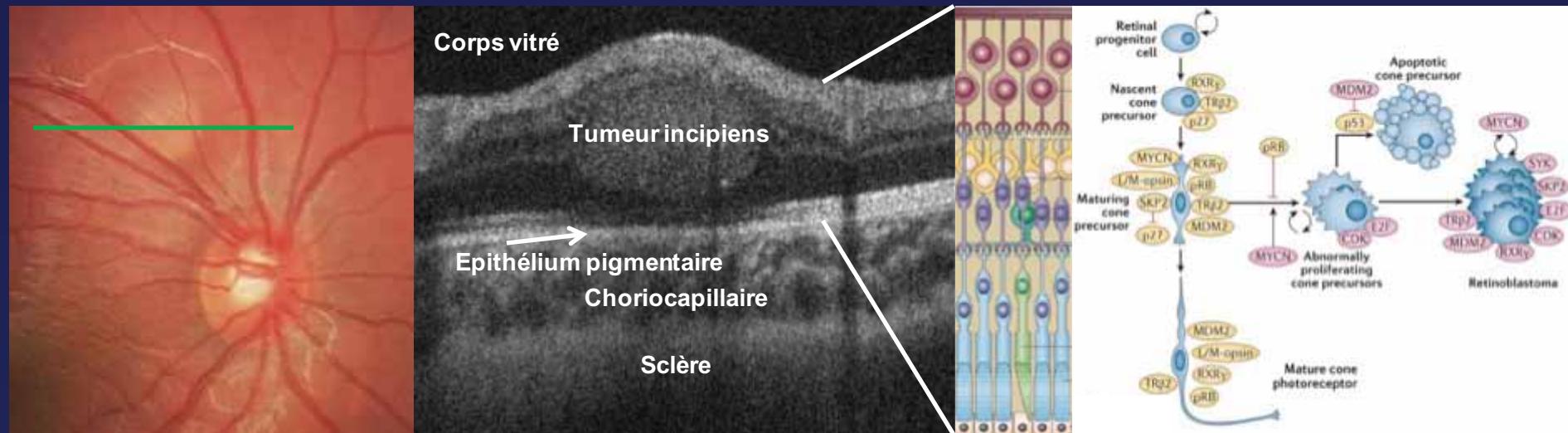


Nous ne pouvons pas afficher cette image pour l'instant.



L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Cellule d'origine

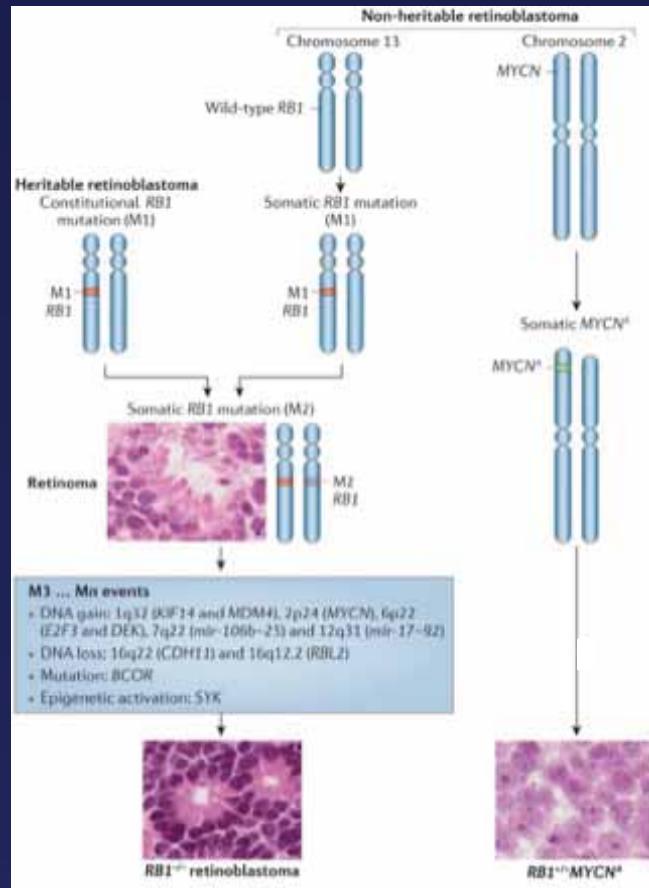


Précurseur des cônes rouges/verts

L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Origine génétique

- Héréditaire (40%)
le plus souvent bilatéral
- Non héréditaire (60%)
toujours unilatéral



L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Signes cardinaux

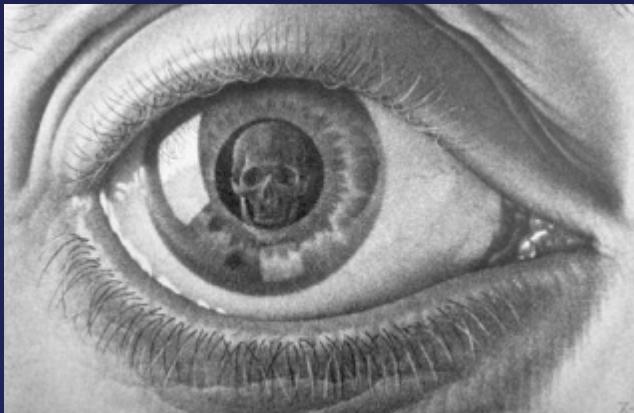
- Leucocorie ou œil de chat amaurotique (60%)



L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Signes cardinaux

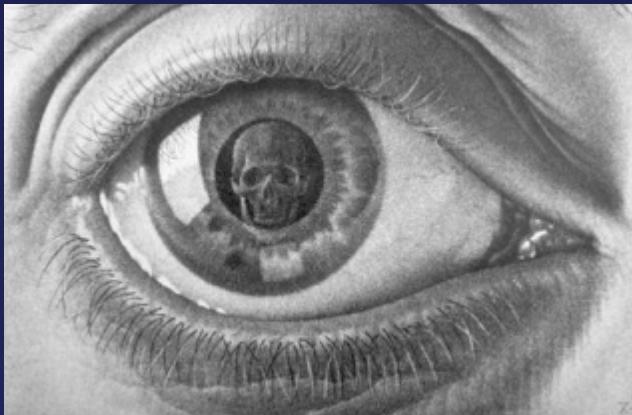
- Strabisme monoculaire permanent (20%)



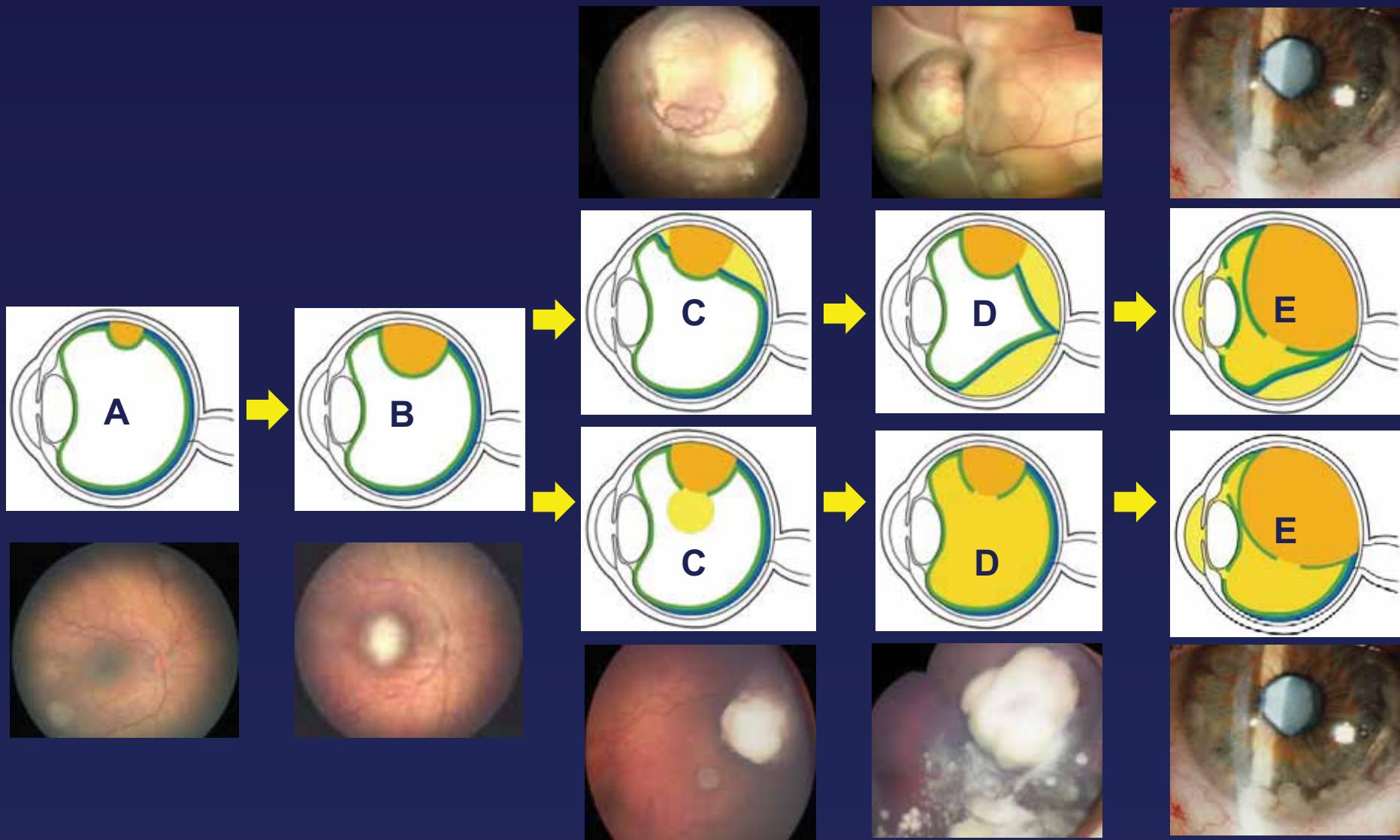
L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Signes cardinaux

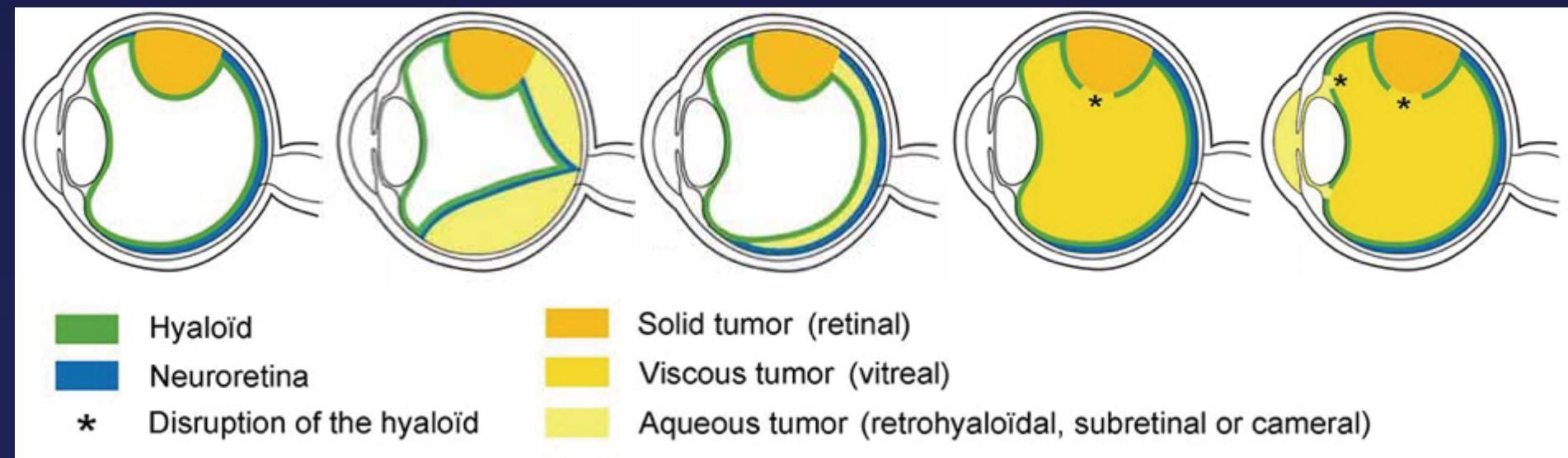
- Signes atypiques inflammatoire ou hémorragique (20%)



Histoire naturelle du rétinoblastome

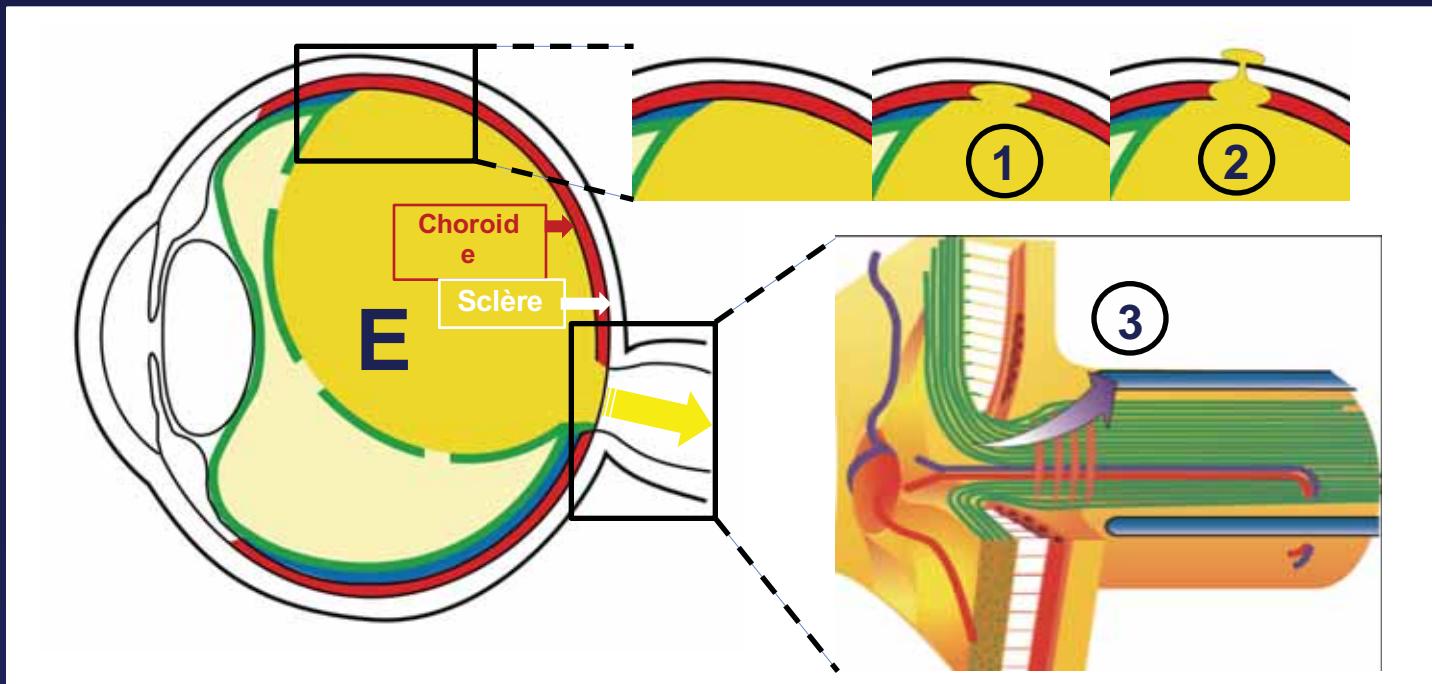


Les 4 compartiments d'essaimage



Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma
Ophthalmic Genetics, 2014; 35(4): 193–207

Les 3 voies d'invasion extra-oculaire



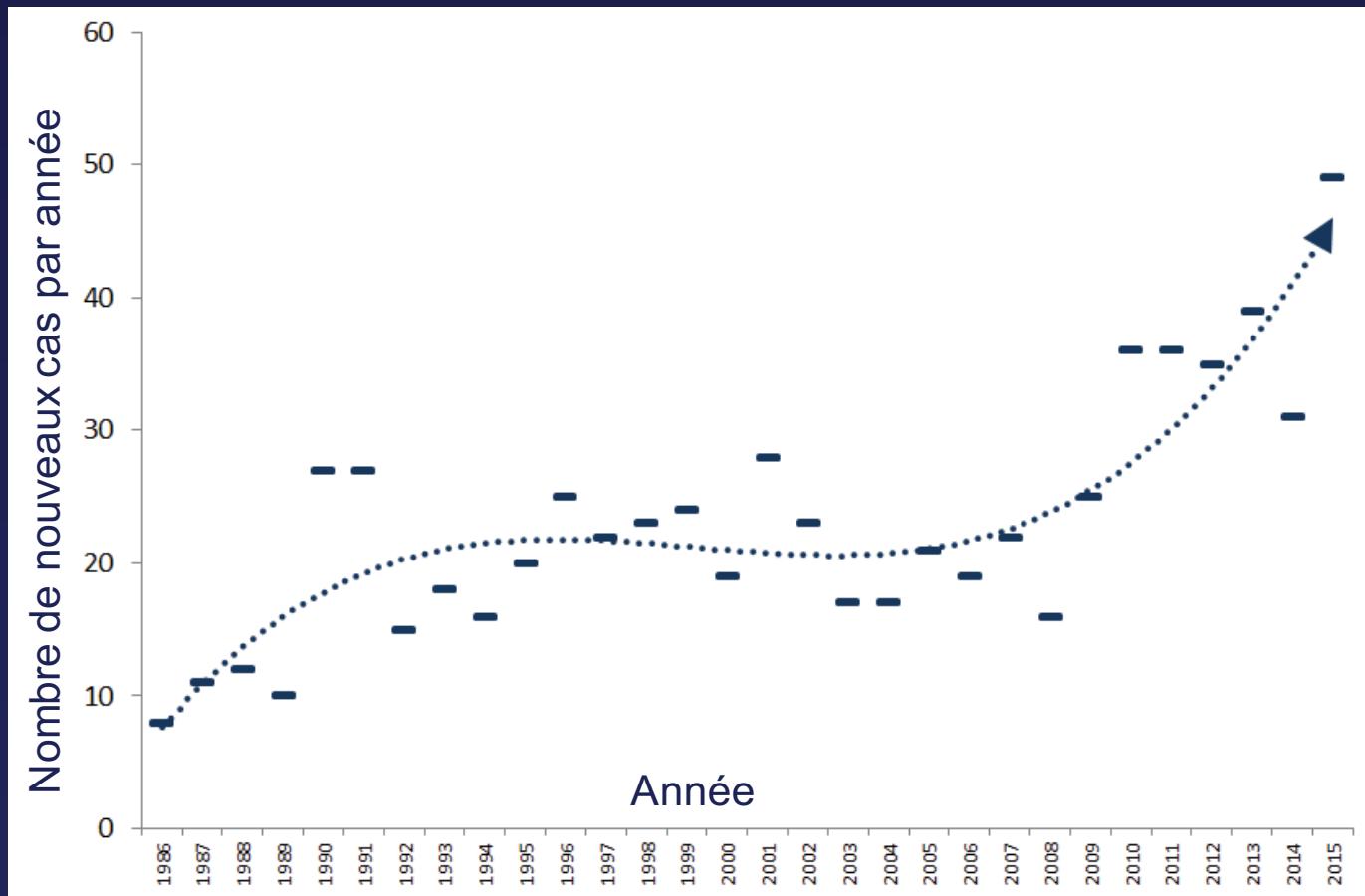
- 1 Métastases hématogènes via la choroïde
- 2 Métastases lymphogènes via l'orbite
- 3 Contamination méningée via le nerf optique

L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

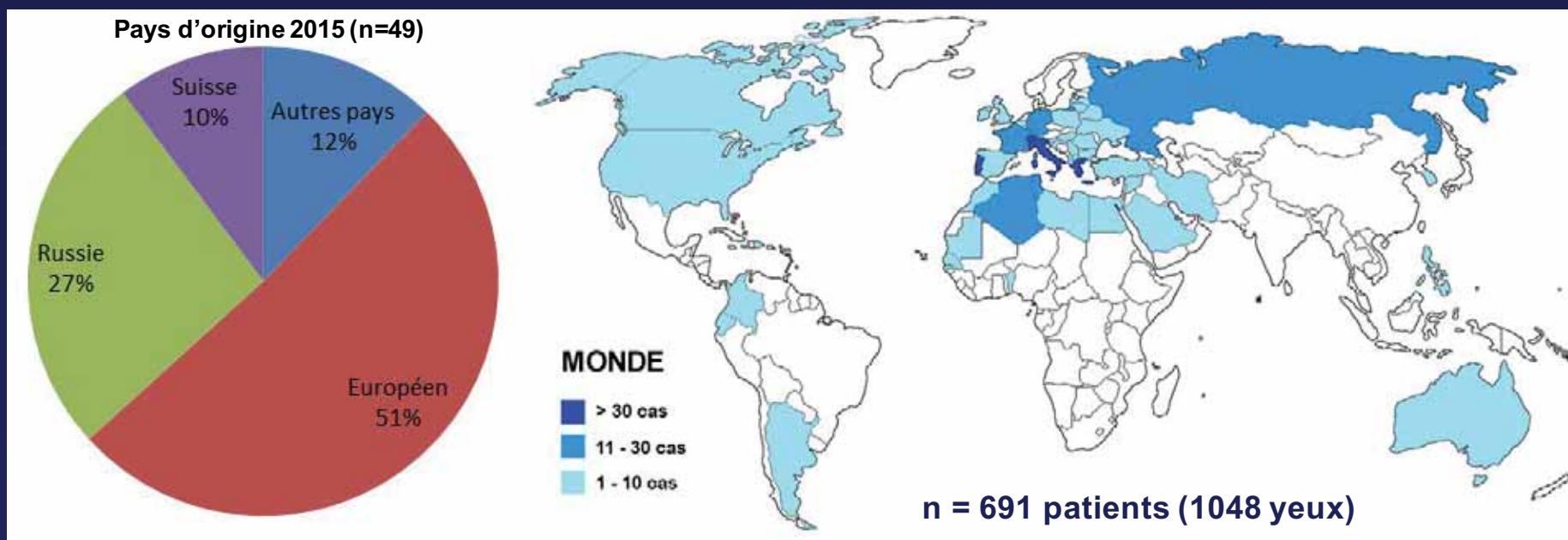
Incidence et fréquence relative

- 1/20'000 naissances vivantes
- 17% des cancers néonataux
- 6.5% des cancers infantiles
- La tumeur oculaire la plus
fréquente dans le monde

Evolution du recrutement



Origine des patients 1986-2015 (49 pays)



L'empereur de tous les cancers: une biographie du rétinoblastome

Quelles stratégies pour vaincre ce monstre ?



Rétinoblastome: buts thérapeutiques

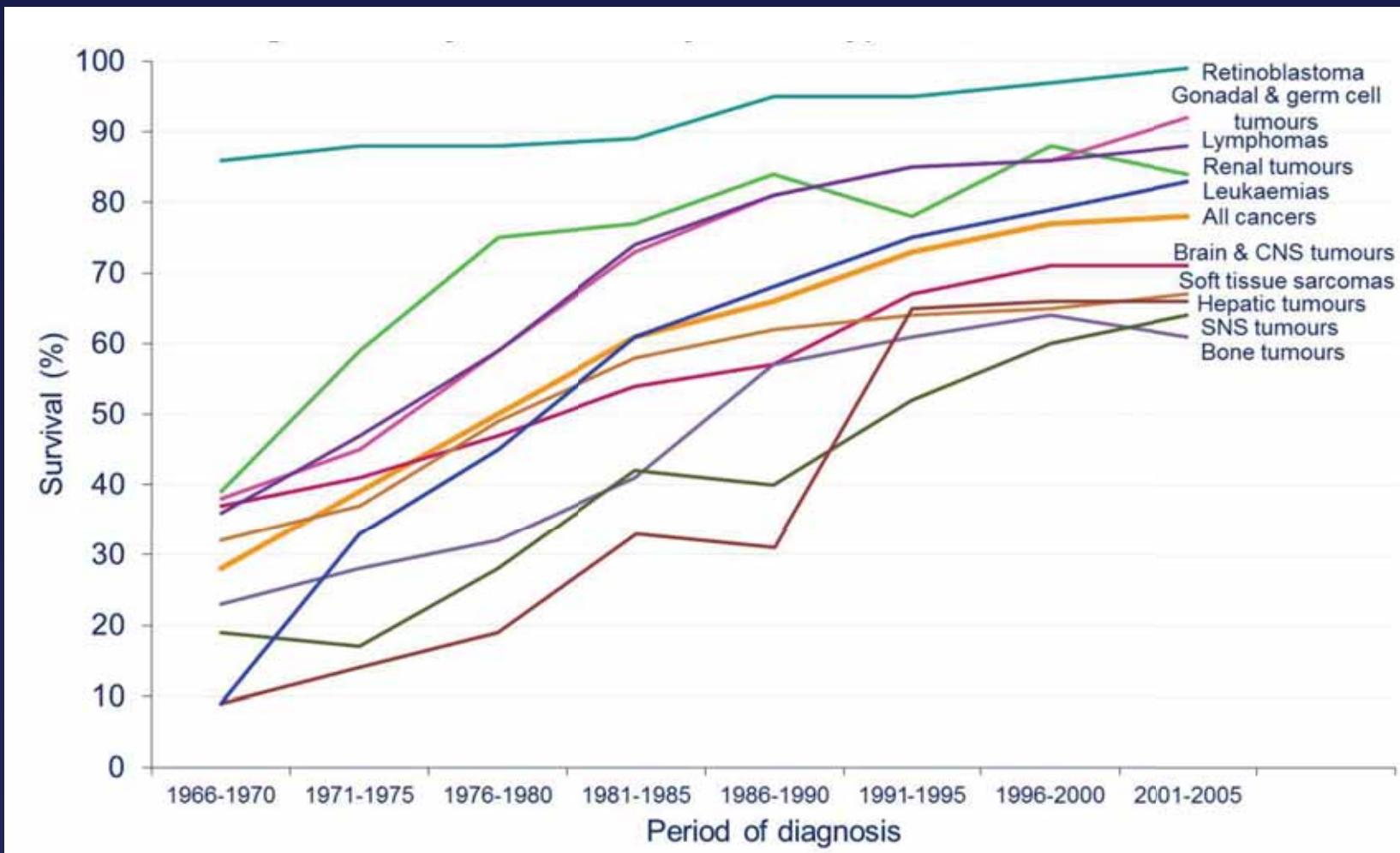
- 1. Sauver la vie**
- 2. Conserver les yeux**
- 3. Préserver la fonction visuelle**
- 4. Maintenir une qualité de vie normale**

Rétinoblastome: buts thérapeutiques

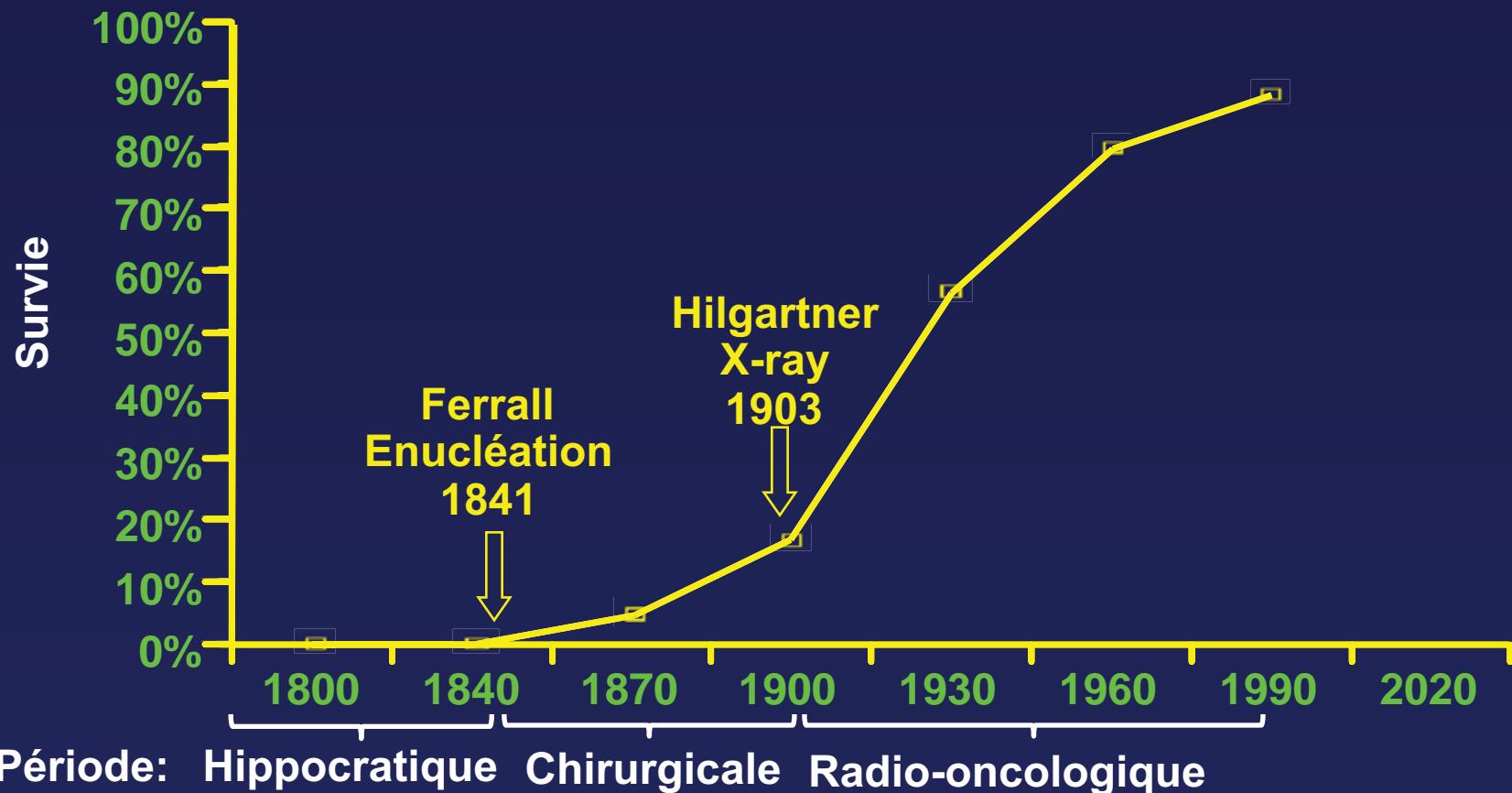
«Vivant, avec une bonne vision et sans co-morbidité»

- 1. Sauver la vie**
- 2. Conserver les yeux**
- 3. Préserver la fonction visuelle**
- 4. Maintenir une qualité de vie normale**

Survie à 5 ans par type de cancer pédiatrique (0-14 ans)

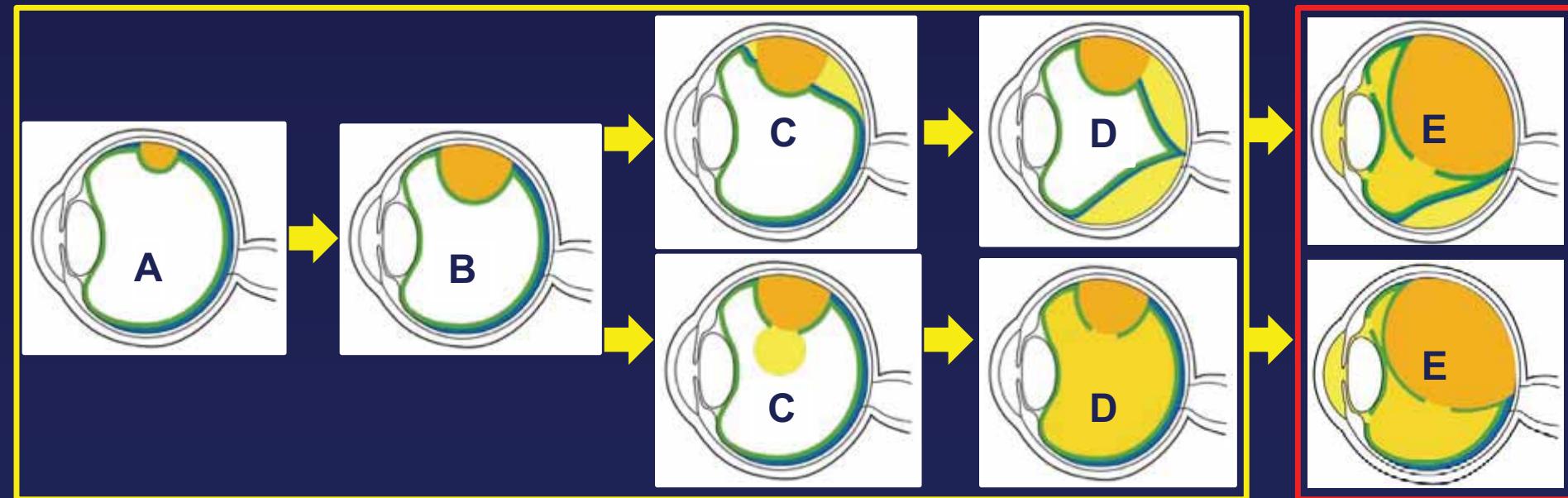


Rétinoblastome: survie à 5 ans



Traitement conservateur du rétinoblastome

«période de grâce métastatique»



Périmètre du traitement conservateur
à condition de respecter l'intégrité du globe

Enucléation

Enucléation et reconstruction



Radiothérapie externe (28 fractions)

Traitemen^t de 1^{ère} ligne jusqu'en 1990

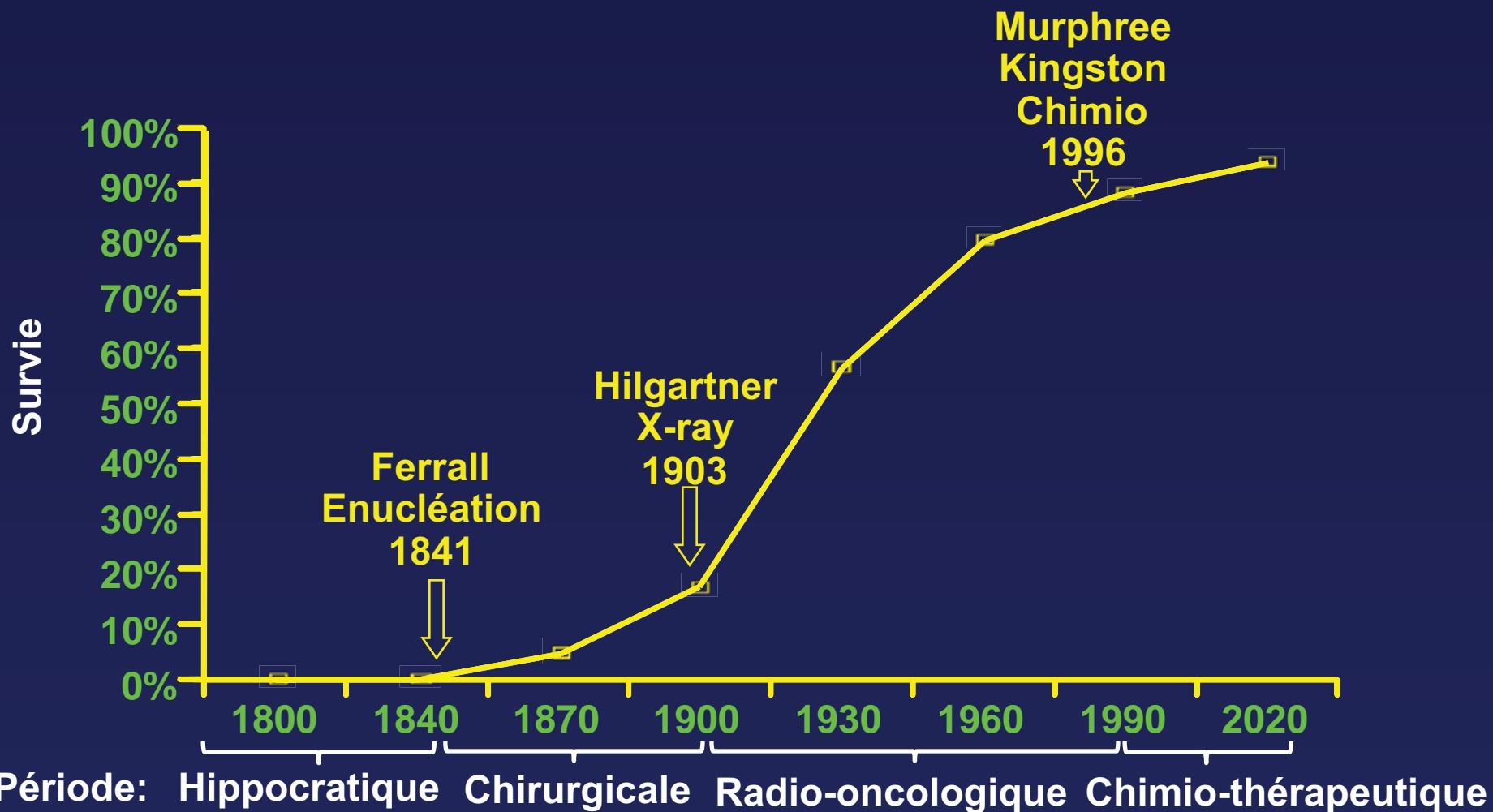


Morbidité et mortalité radio-induites:

- Hypoplasie médio-faciale, œil sec, cataracte, rétinopathie
- Néoplasies non-oculaires létales (30% à 50 ans)



Rétinoblastome: survie à 5 ans



Radiothérapie stéréotactique conformale et protonthérapie pour la récidive

- Masque stéréotactique pour l'immobilisation de la tête
- Lentille de contact sous vide avec bras articulé pour le positionnement de l'oeil
- Dose: 45-50 Gy
- Fraction: 1.8 Gy / f



Clinical and Experimental Ophthalmology 2008; 36: 78-89
doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01602.x

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 81, No. 5, pp. 1389-1396, 2011
© 2011 American Society for
Treatment in the USA. All rights reserved
0360-630B/11 - see front matter



CLINICAL INVESTIGATION

PRELIMINARY EXPERIENCE IN TREATMENT OF PAPILLARY AND MACULAR RETINOBLASTOMA: EVALUATION OF LOCAL CONTROL AND LOCAL COMPLICATIONS AFTER TREATMENT WITH LINEAR ACCELERATOR-BASED STEREOTACTIC RADIOTHERAPY WITH MICROMULTILEAF COLLIMATOR AS SECOND-LINE OR SALVAGE TREATMENT AFTER CHEMOTHERAPY

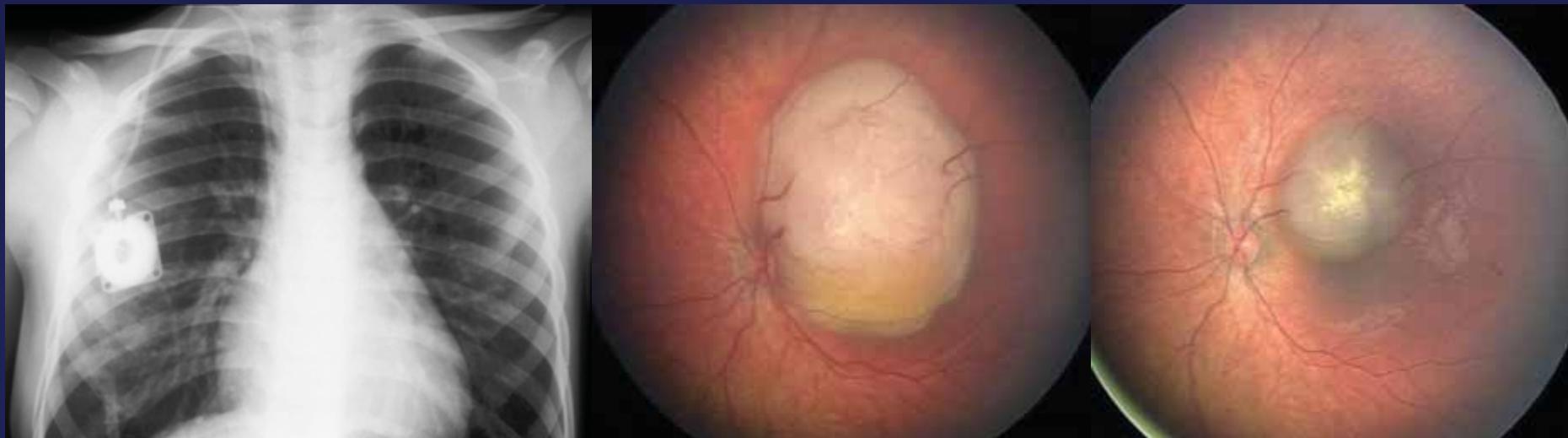
ALESSIA PICA, M.D.,^a RAPHAEL MOECKLI, PH.D.,^b AUBIN BALMER, M.D.,^c MAJA BECK-POPOVIC, M.D.,^c MADELEINE CHOLLET-RIVIERE, M.D.,^c HUU-PHUOC DO, PH.D.,^d DAMIEN C. WEBER, M.D.,^c AND FRANCIS L. MUNIER, M.D.^a

New developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: from lens to normal tissue-sparing techniques

Francis L. Munier MD,¹ Jorn Verwey PhD,² Alessia Pica MD,³ Aubin Balmer MD,⁴ Leonidas Zografos MD,¹ Hana Abouzeid MD,¹ Beate Timmerman MD,⁵ Gudrun Goitein MD² and Raphaël Moeckli PhD MER⁴

Chimioréduction

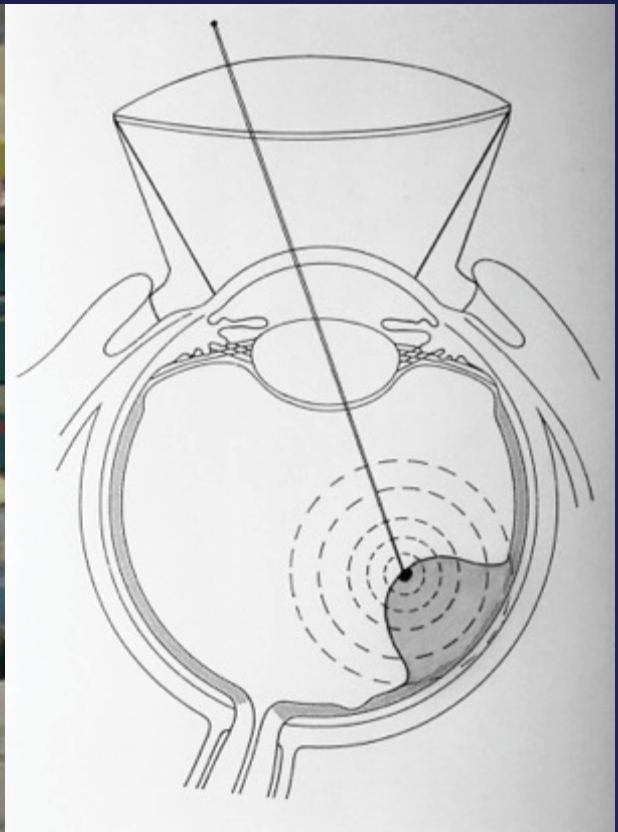
2-5 infusions mensuelles de
carboplatine et étoposide

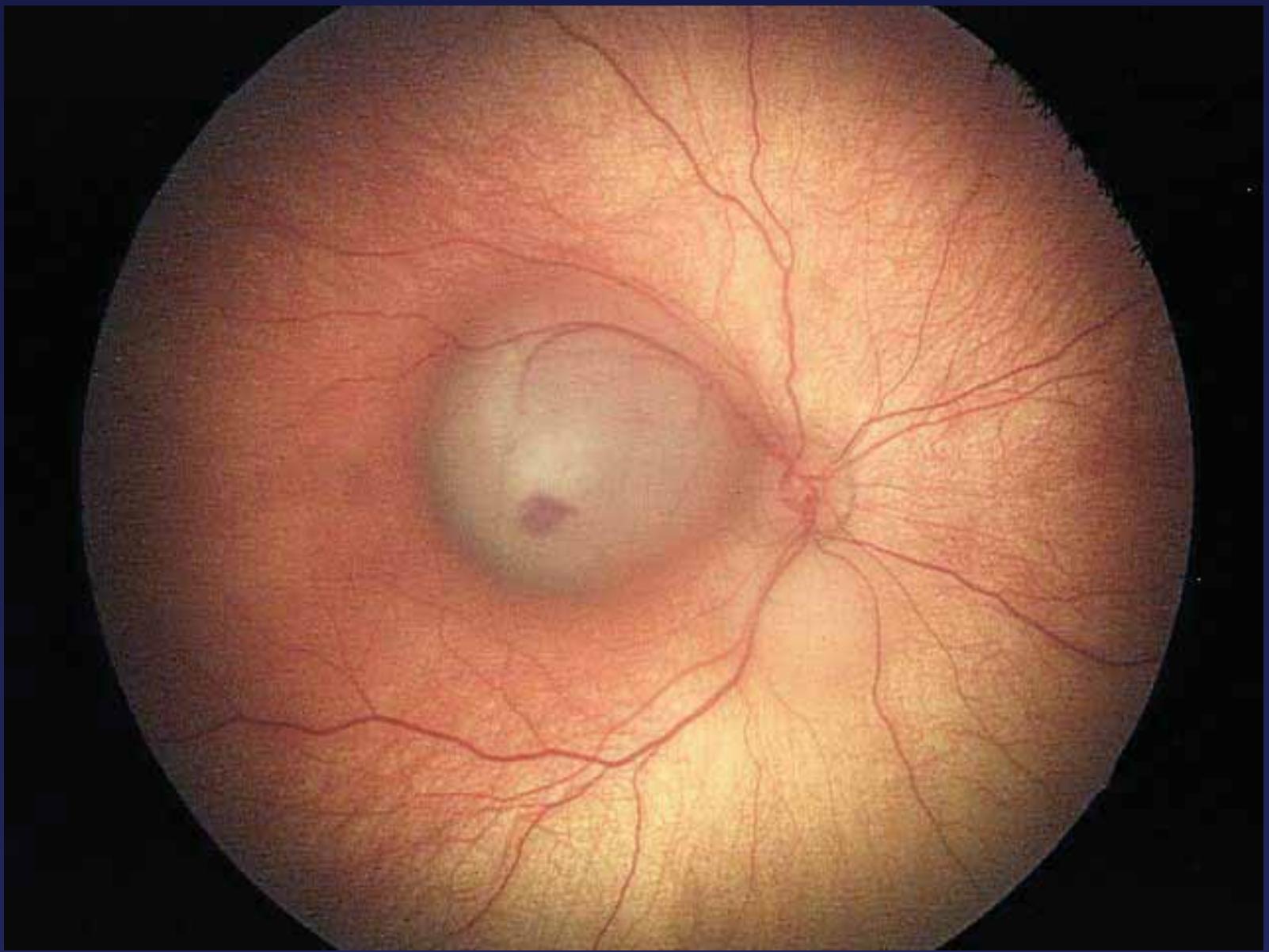


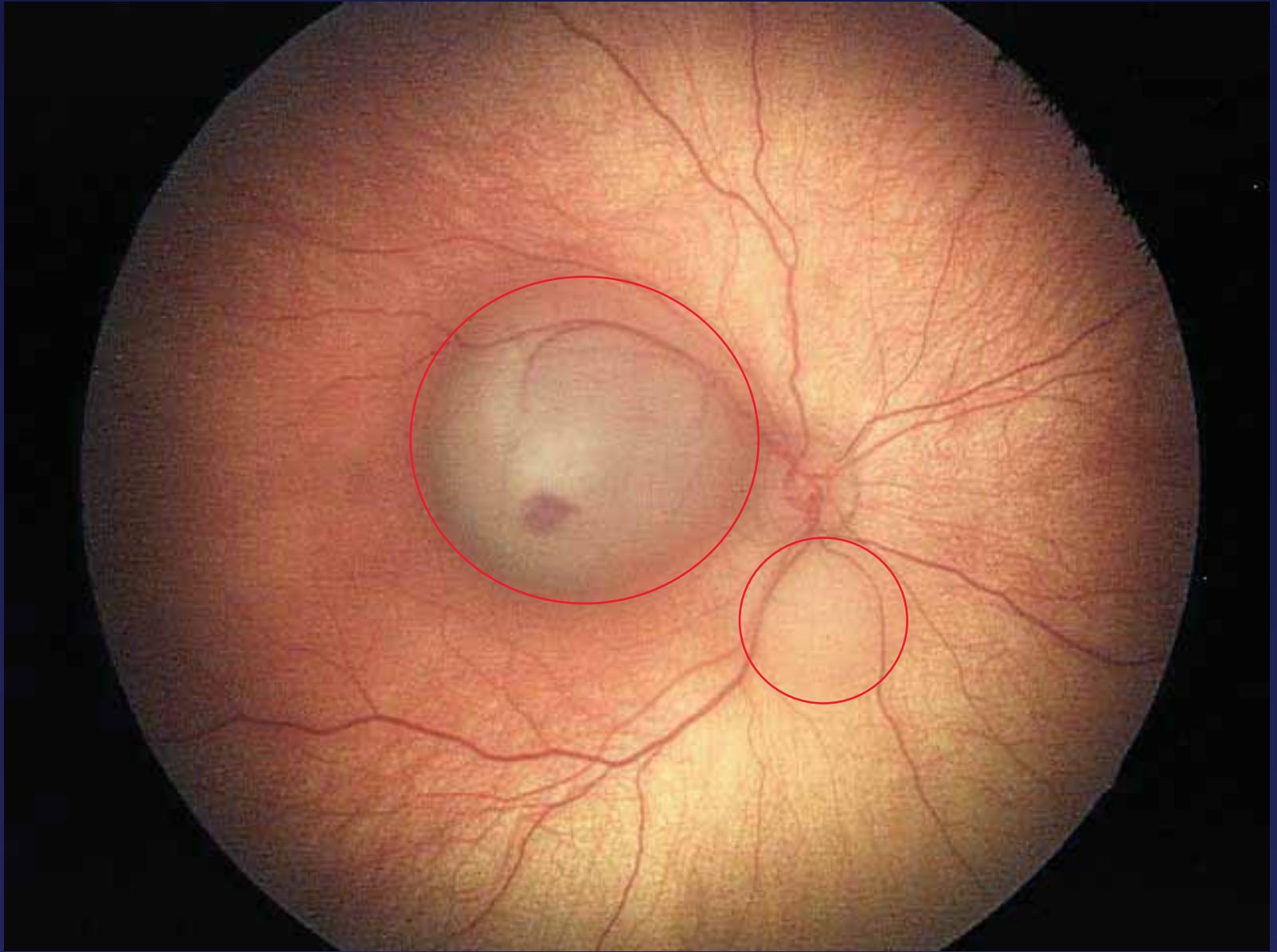
Chimioréduction combinée aux traitements focaux

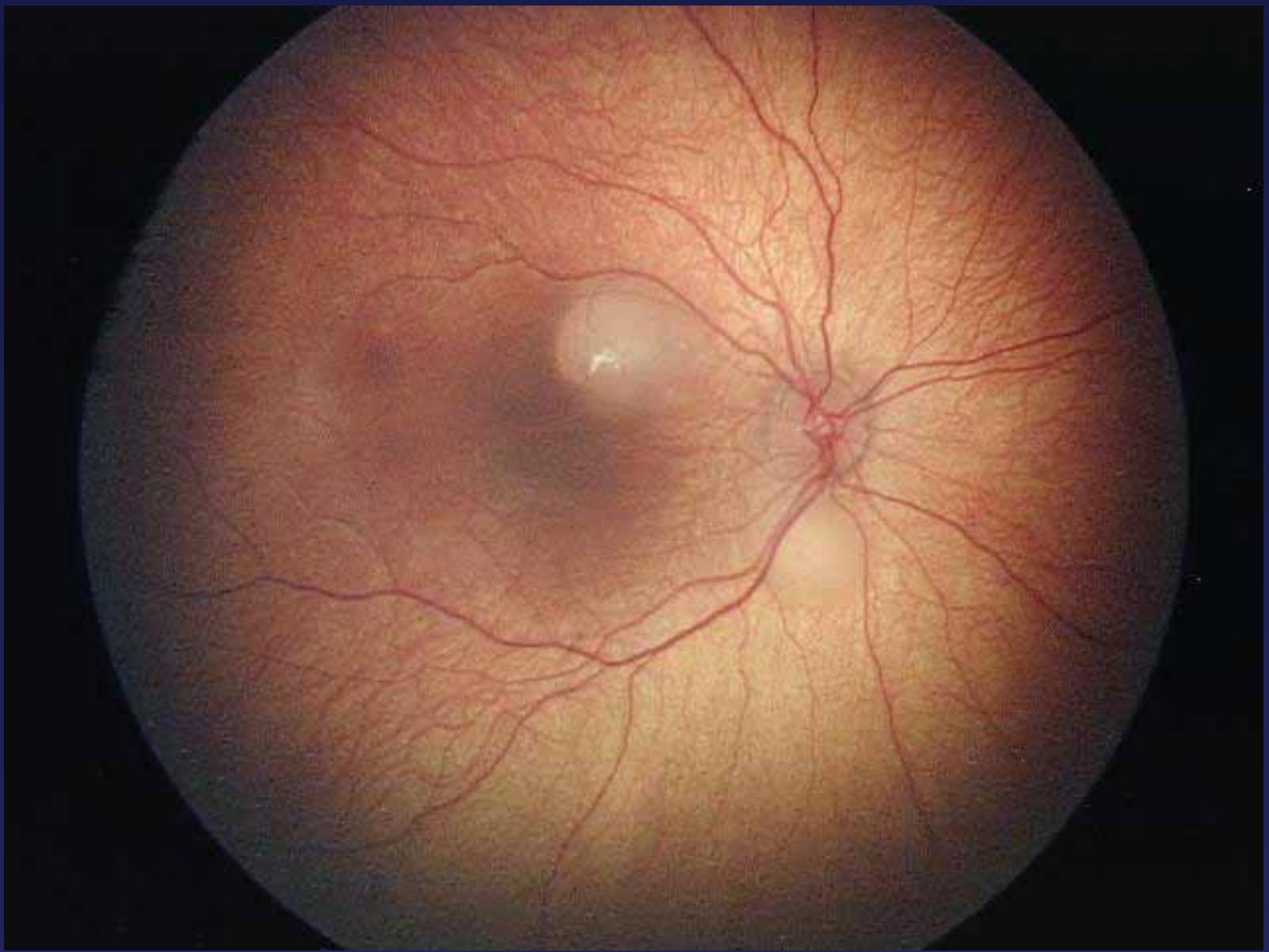
- Hyperthermie
- Photocoagulation
- Cryocoagulation
- Brachythérapie

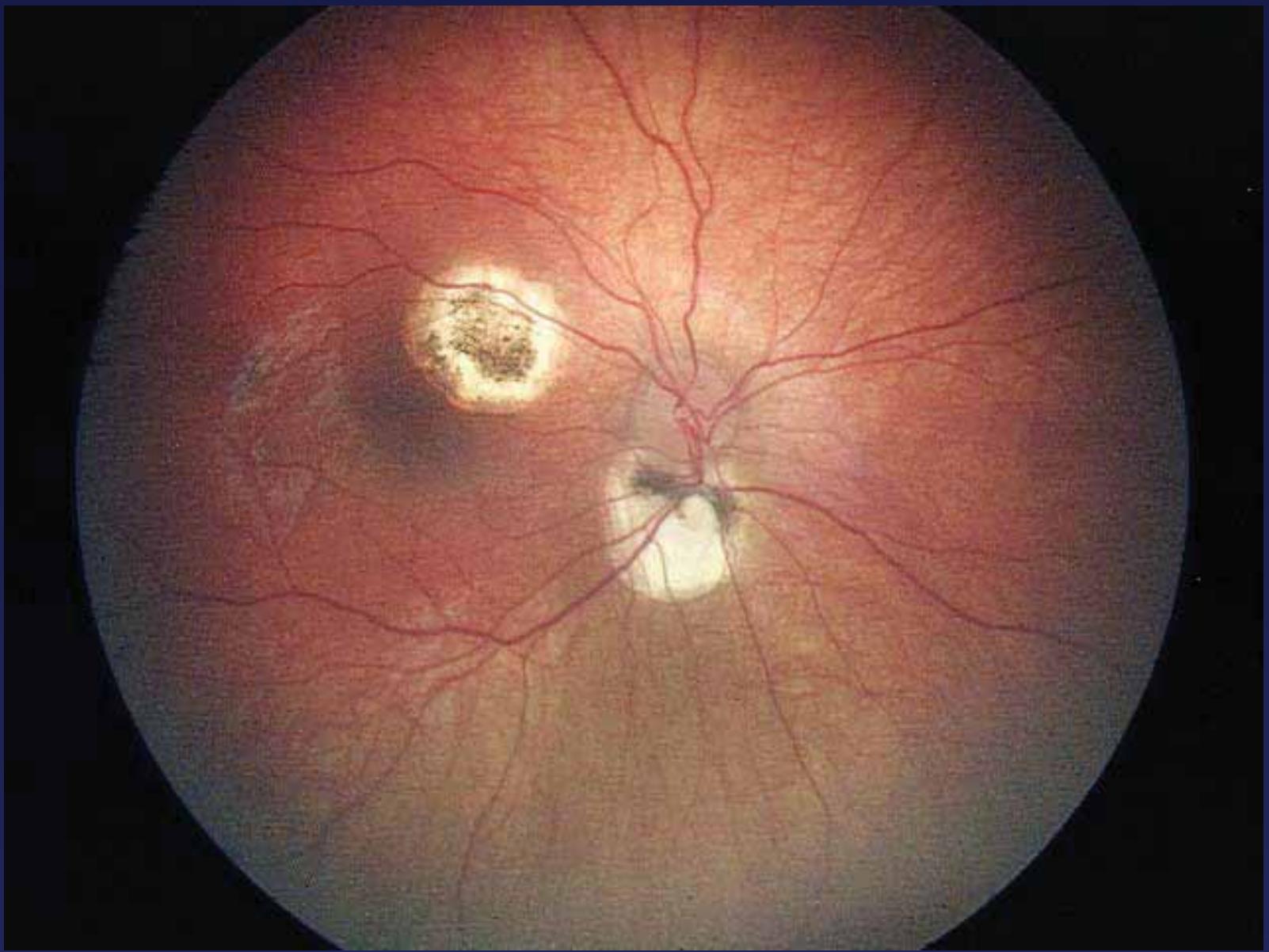
Hyperthermie infra-rouge transpupillaire

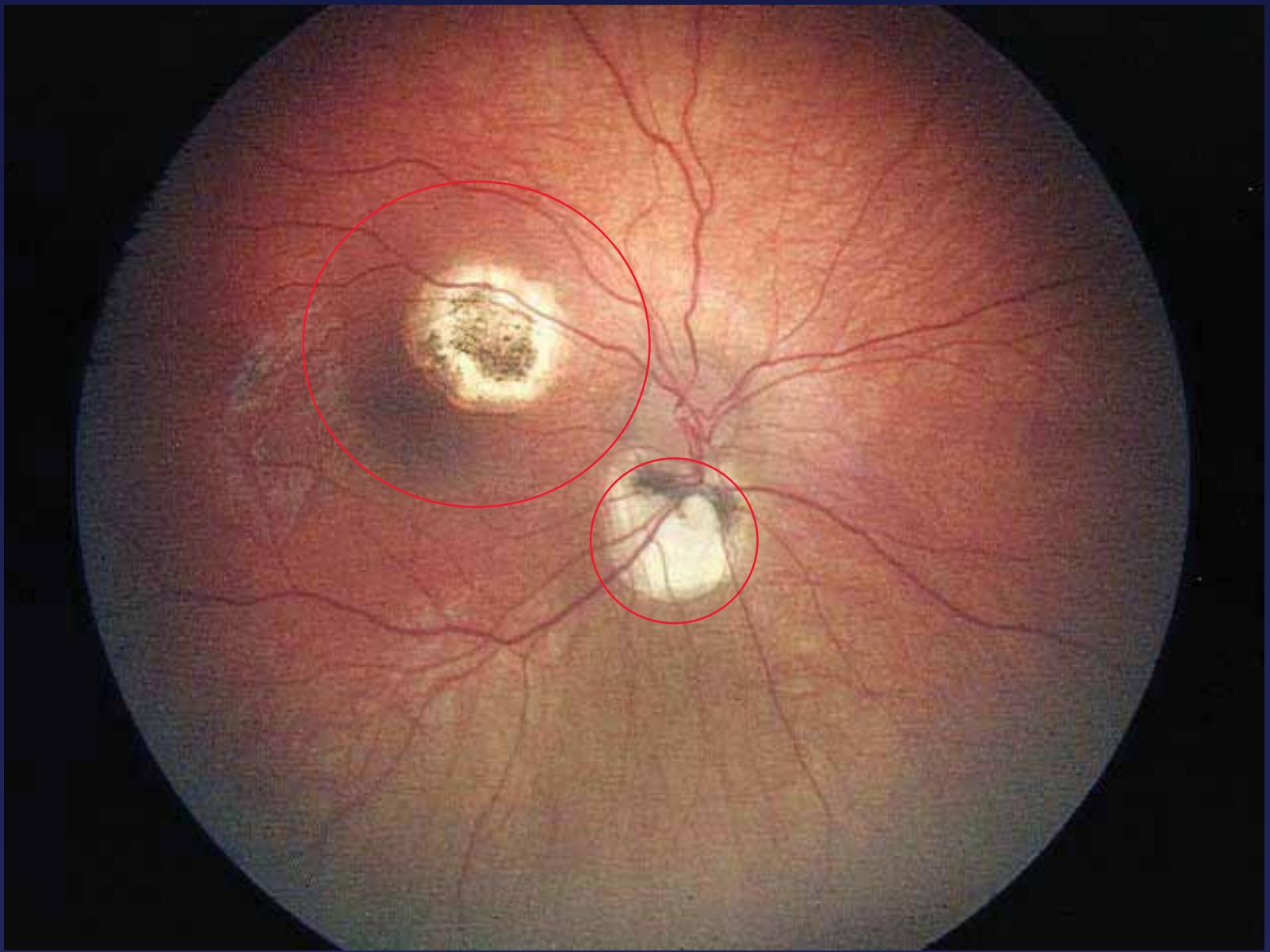


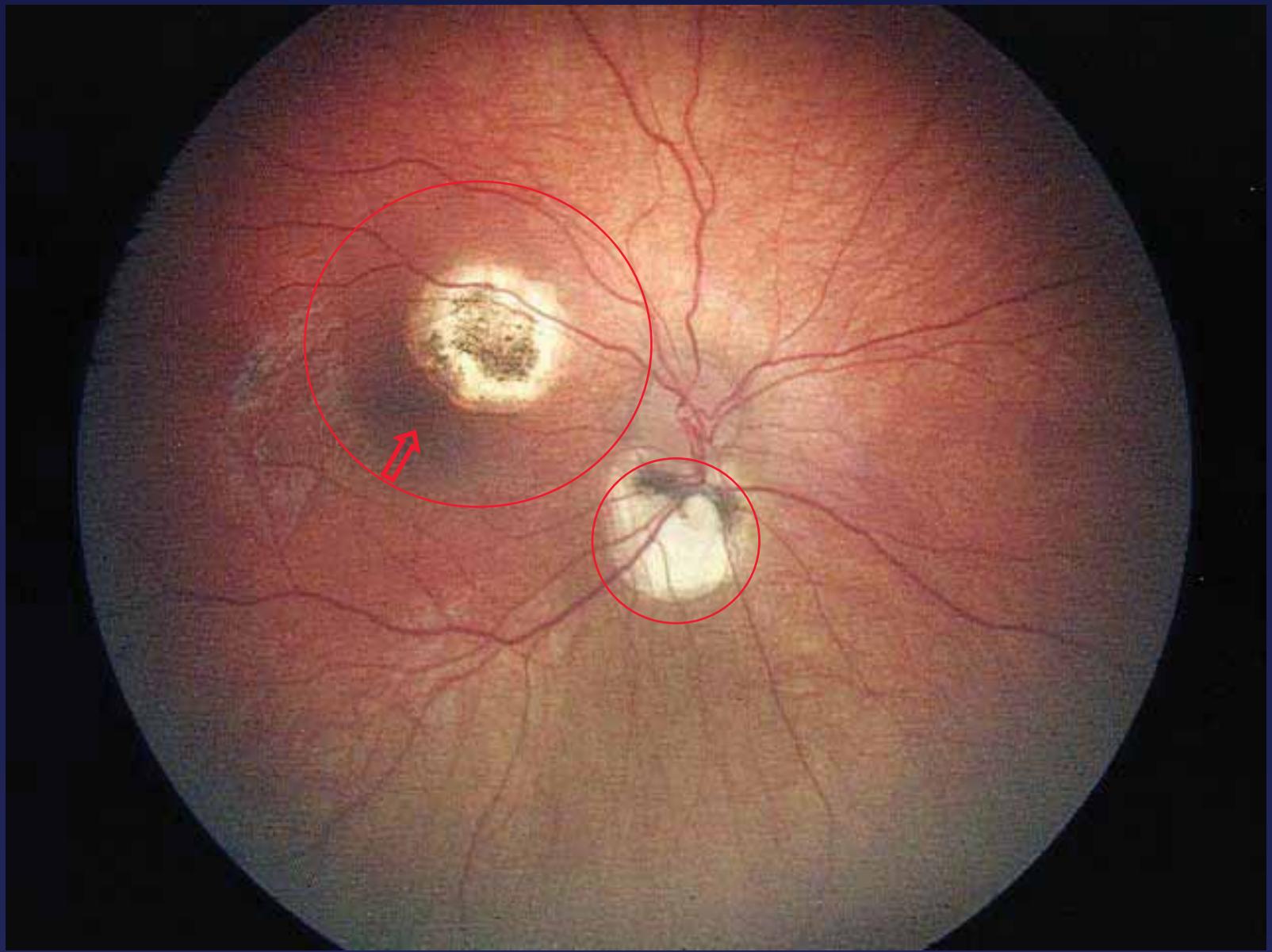




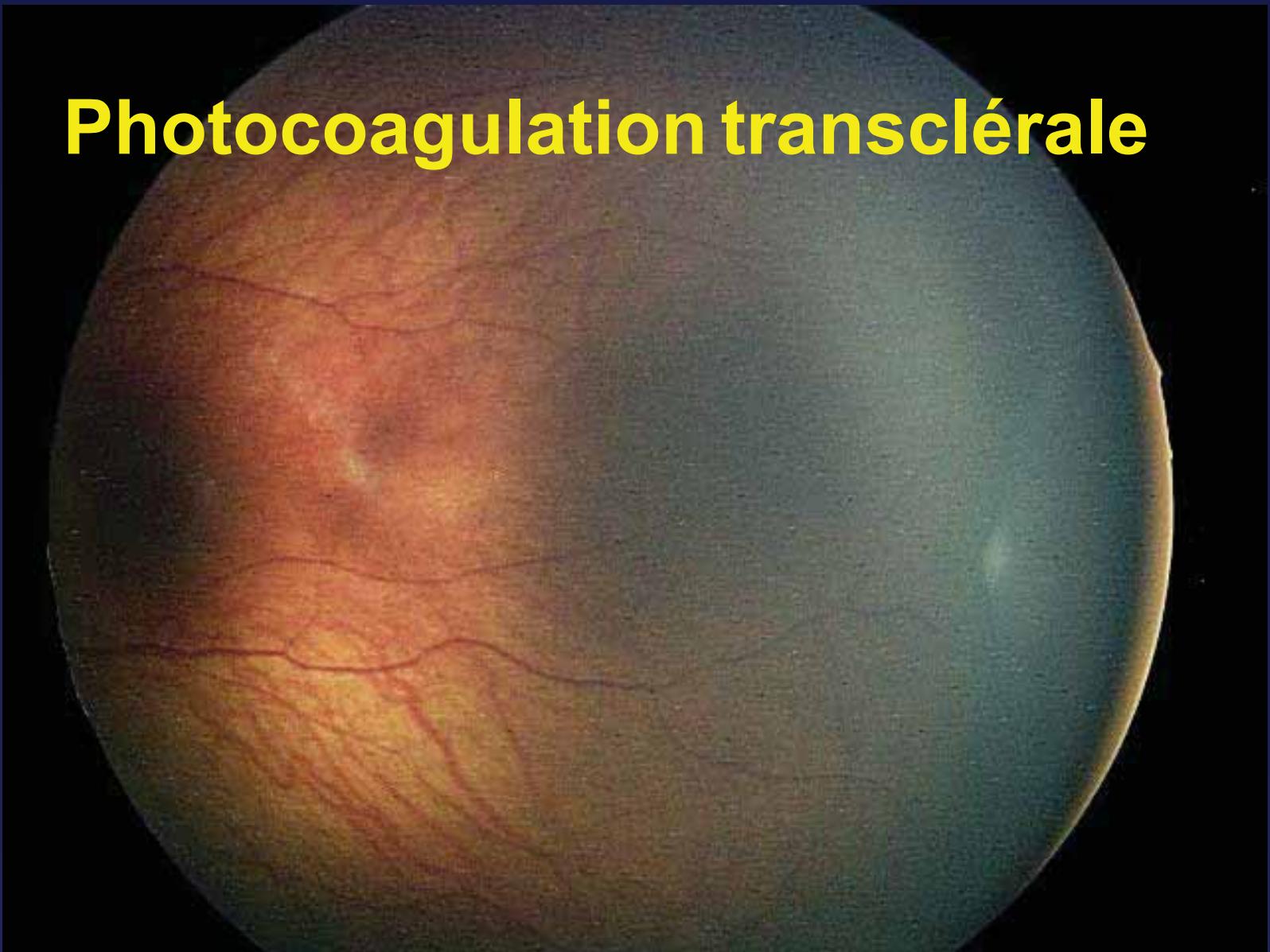


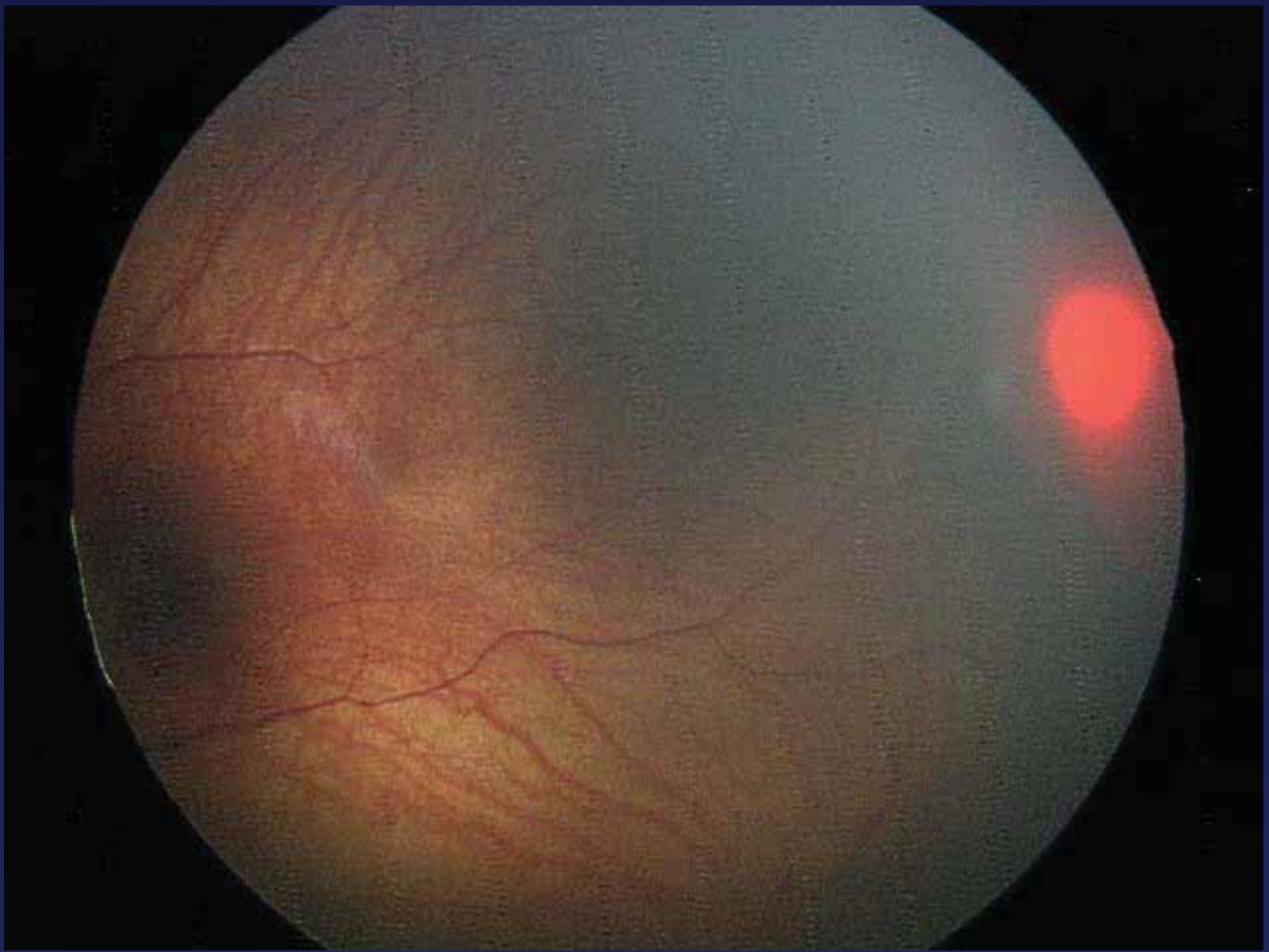


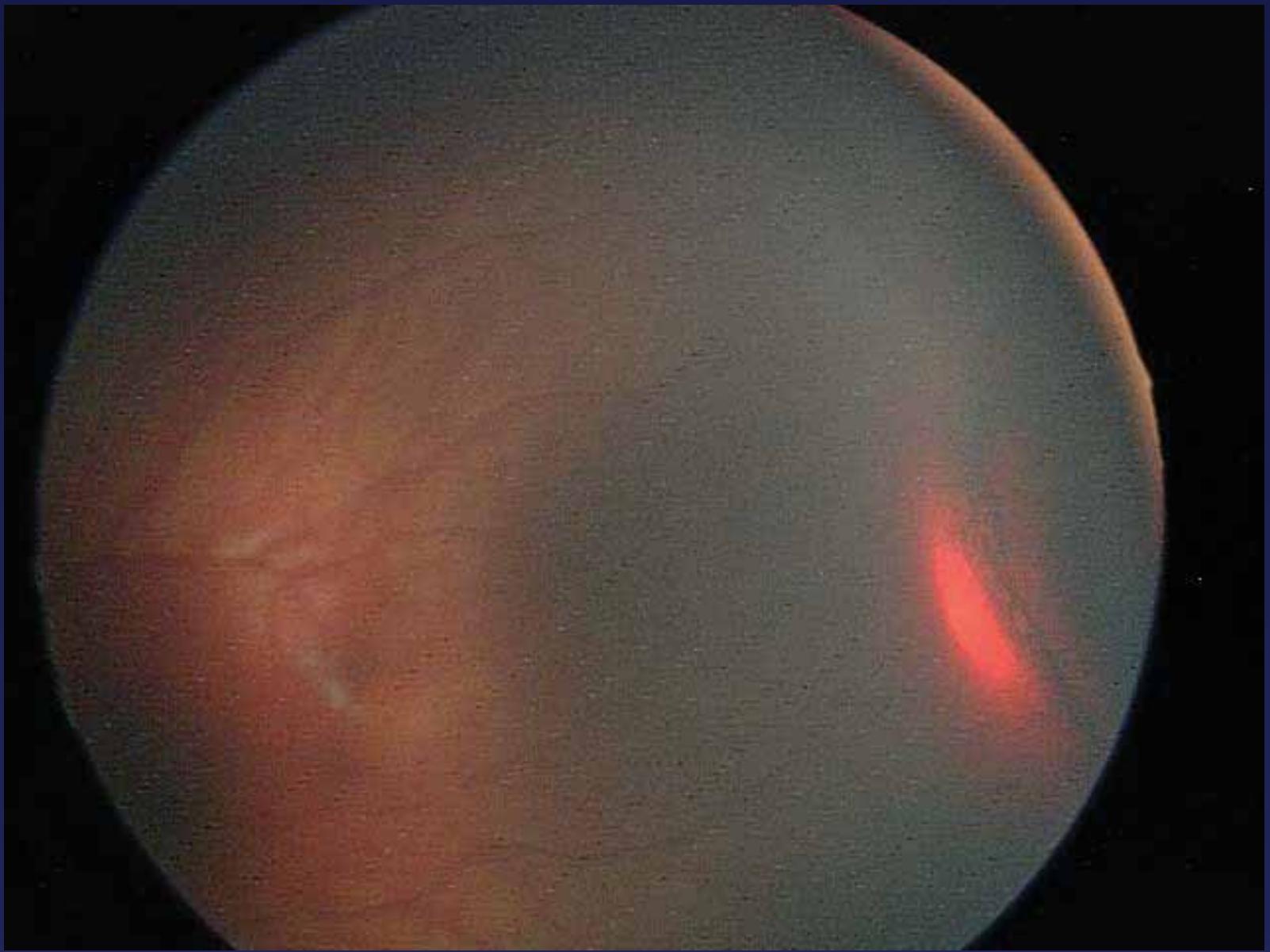


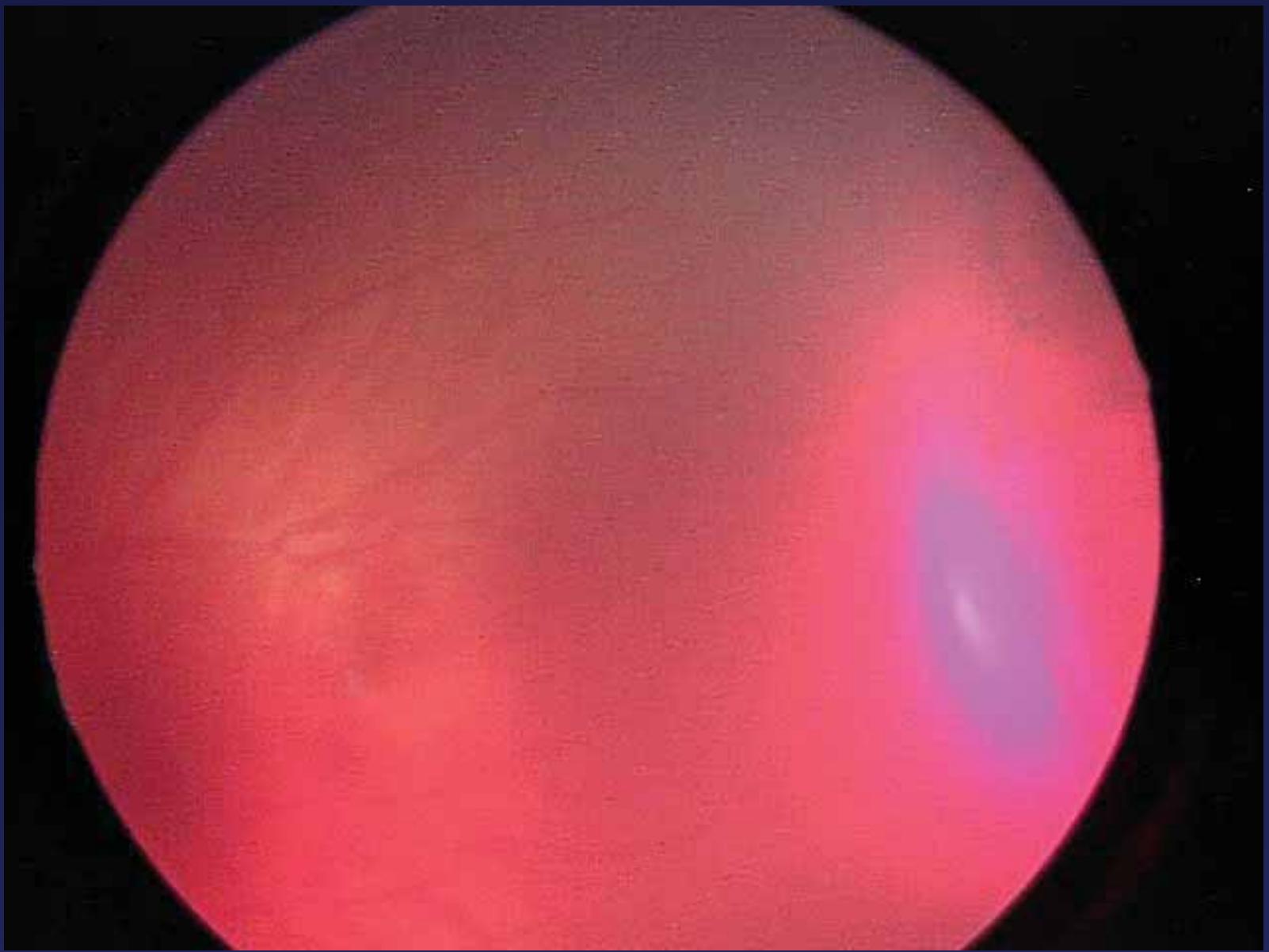


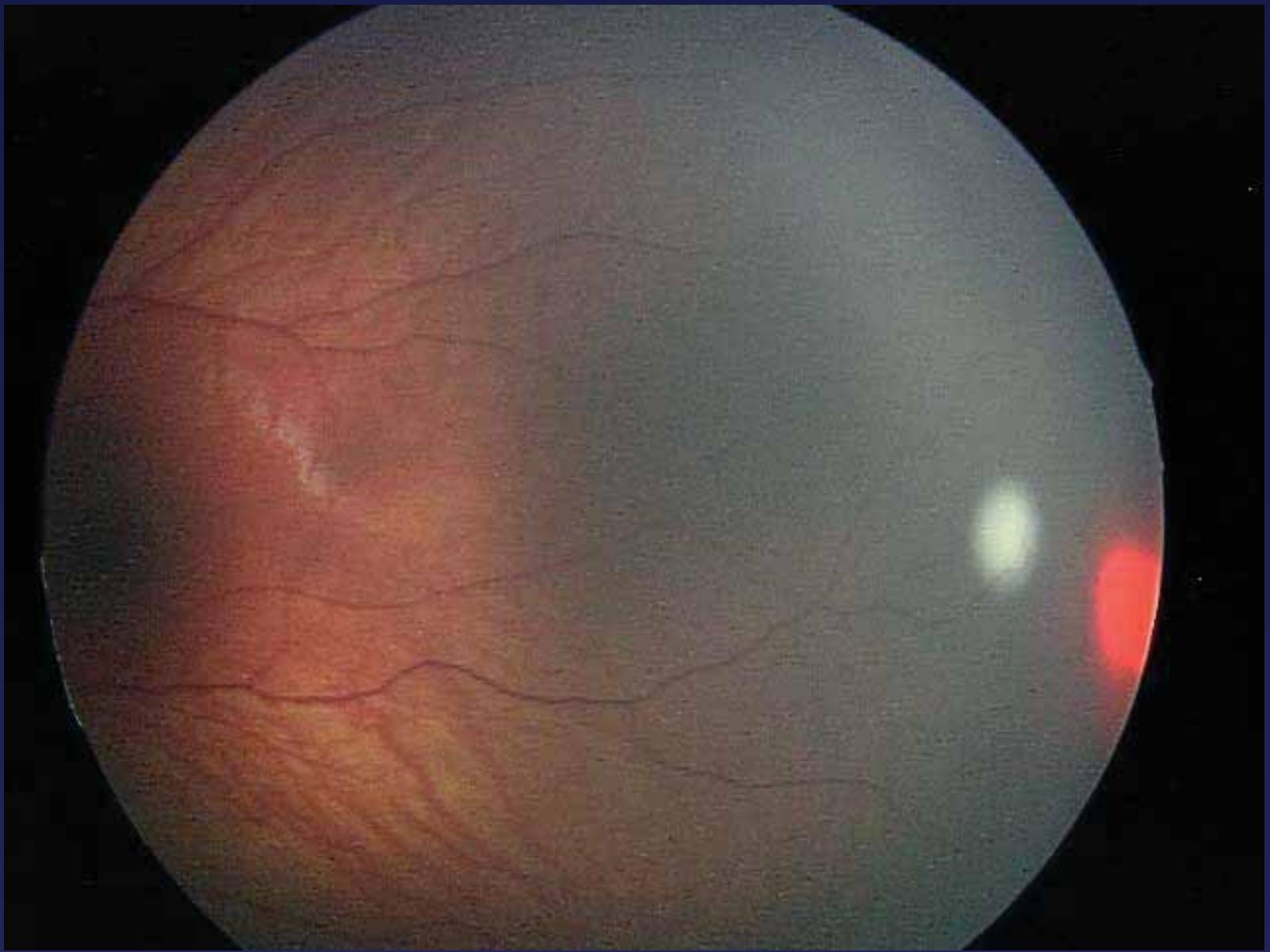
Photocoagulation transclérale

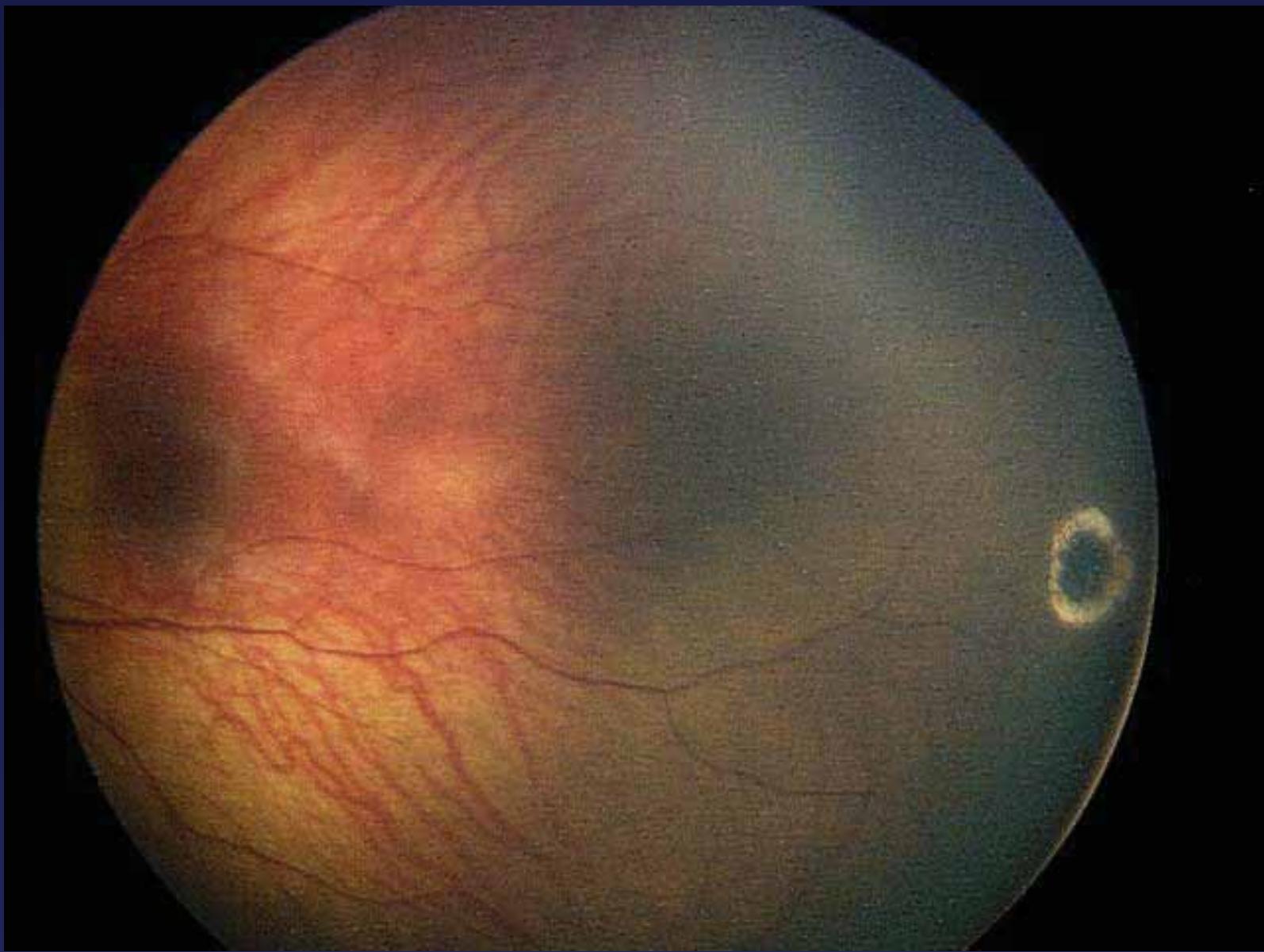


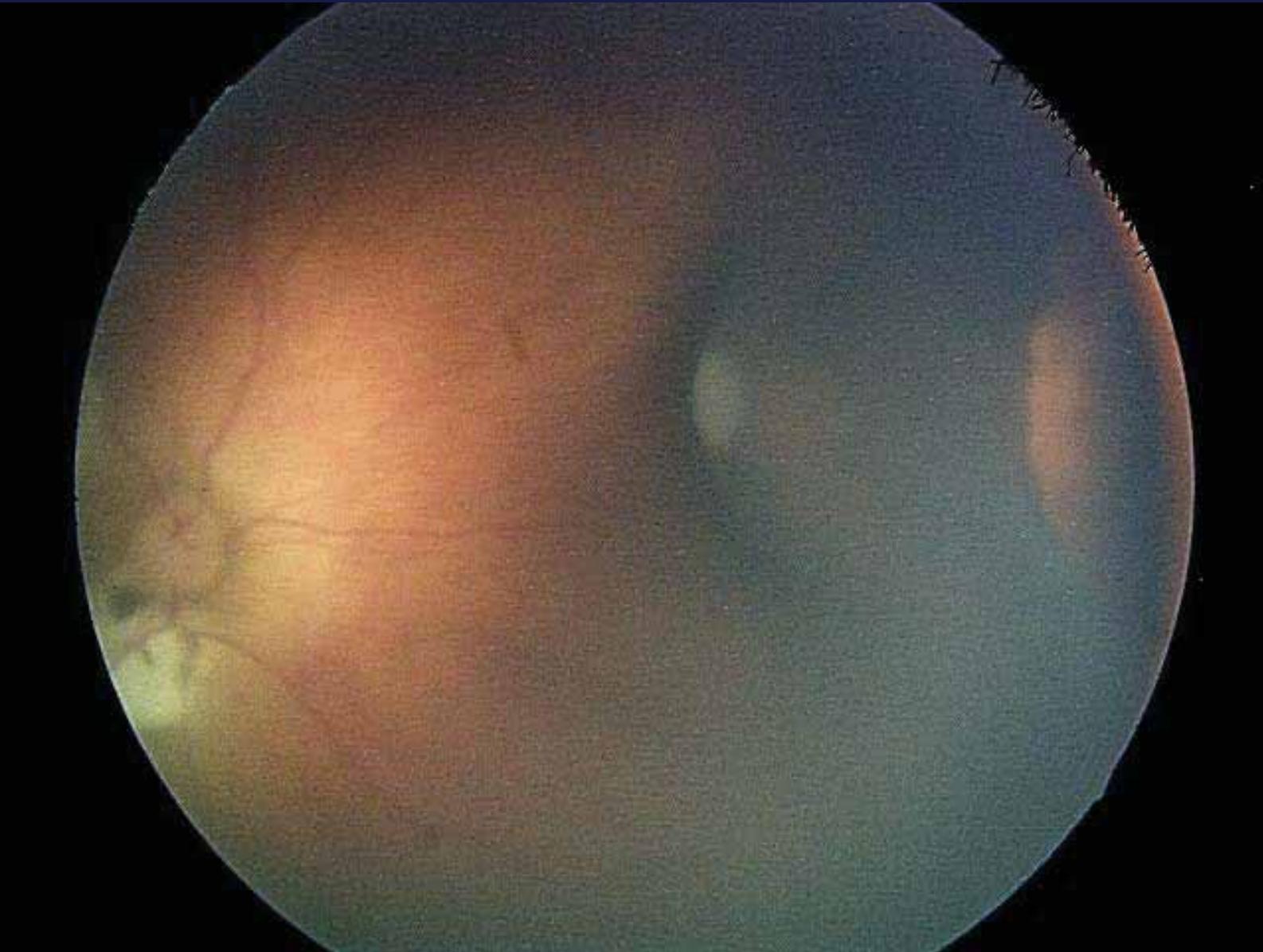






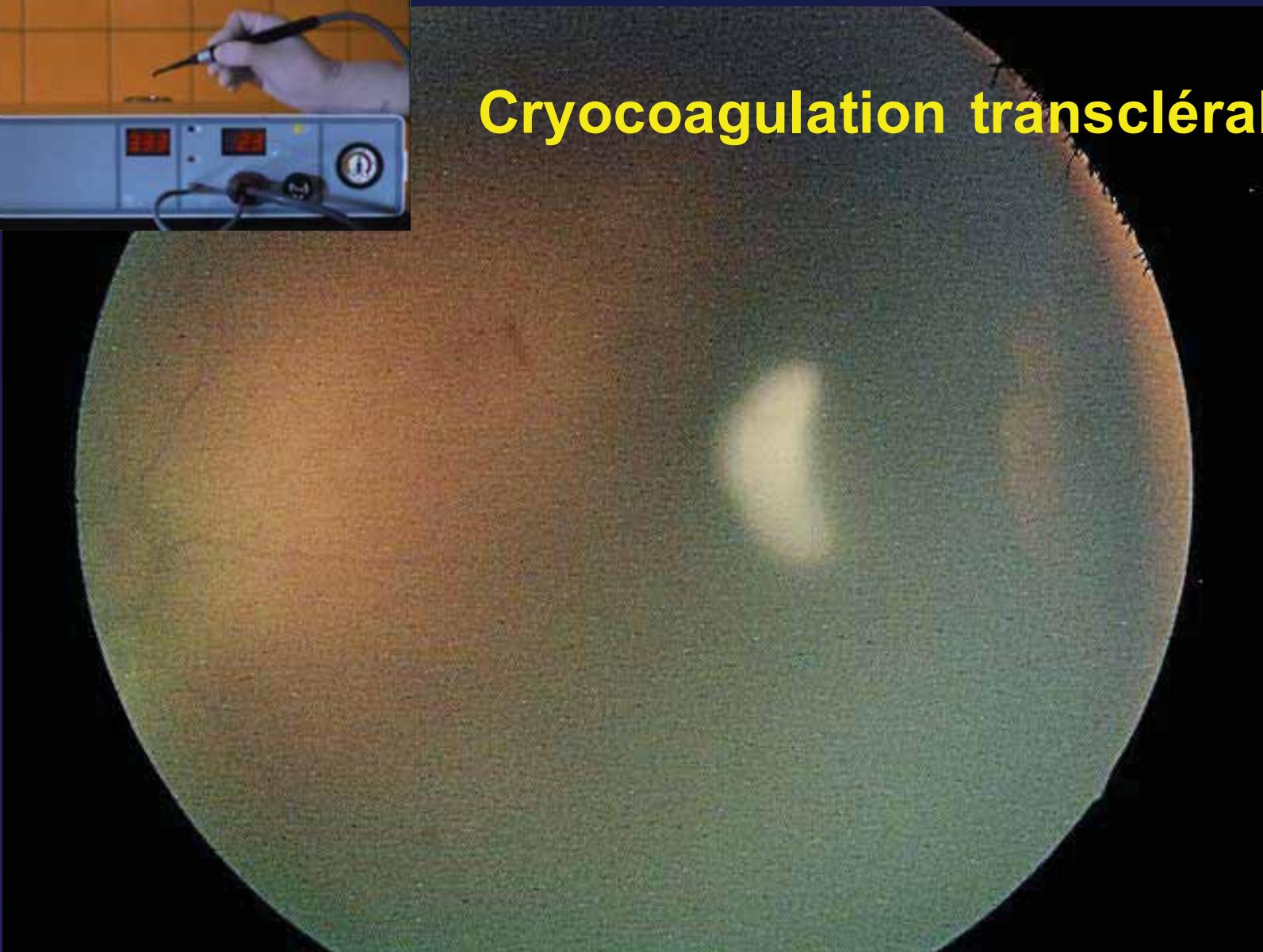


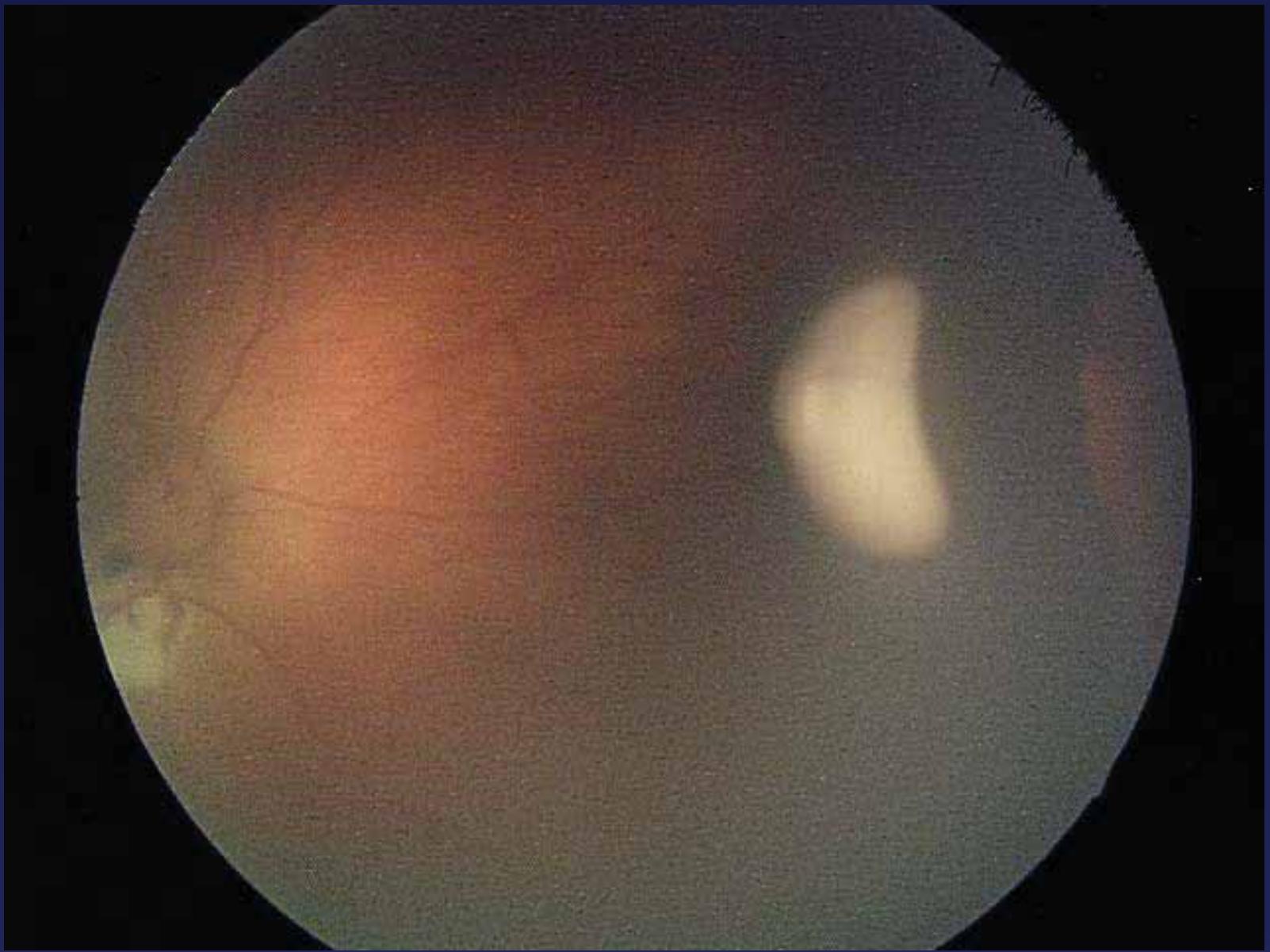




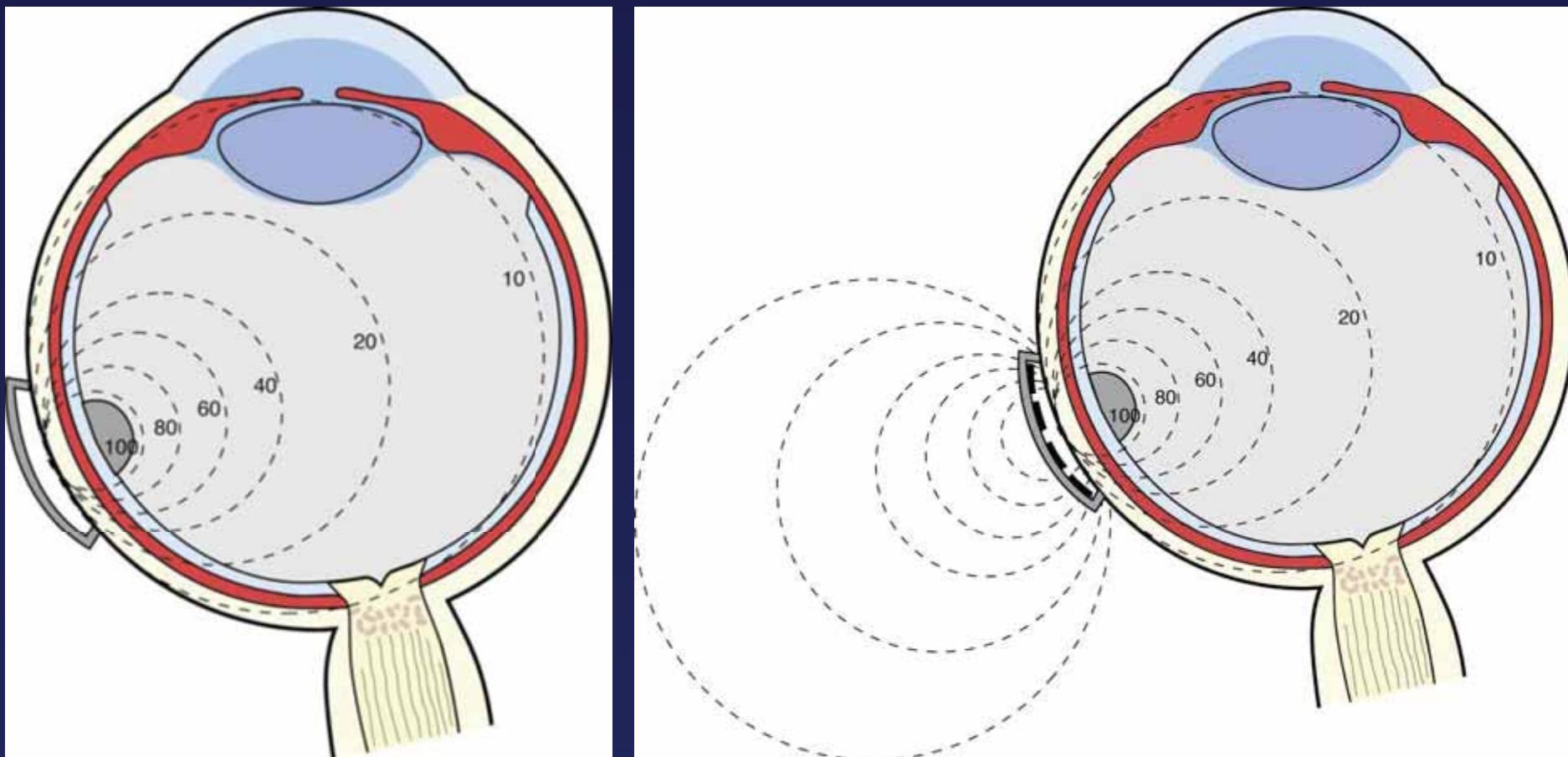


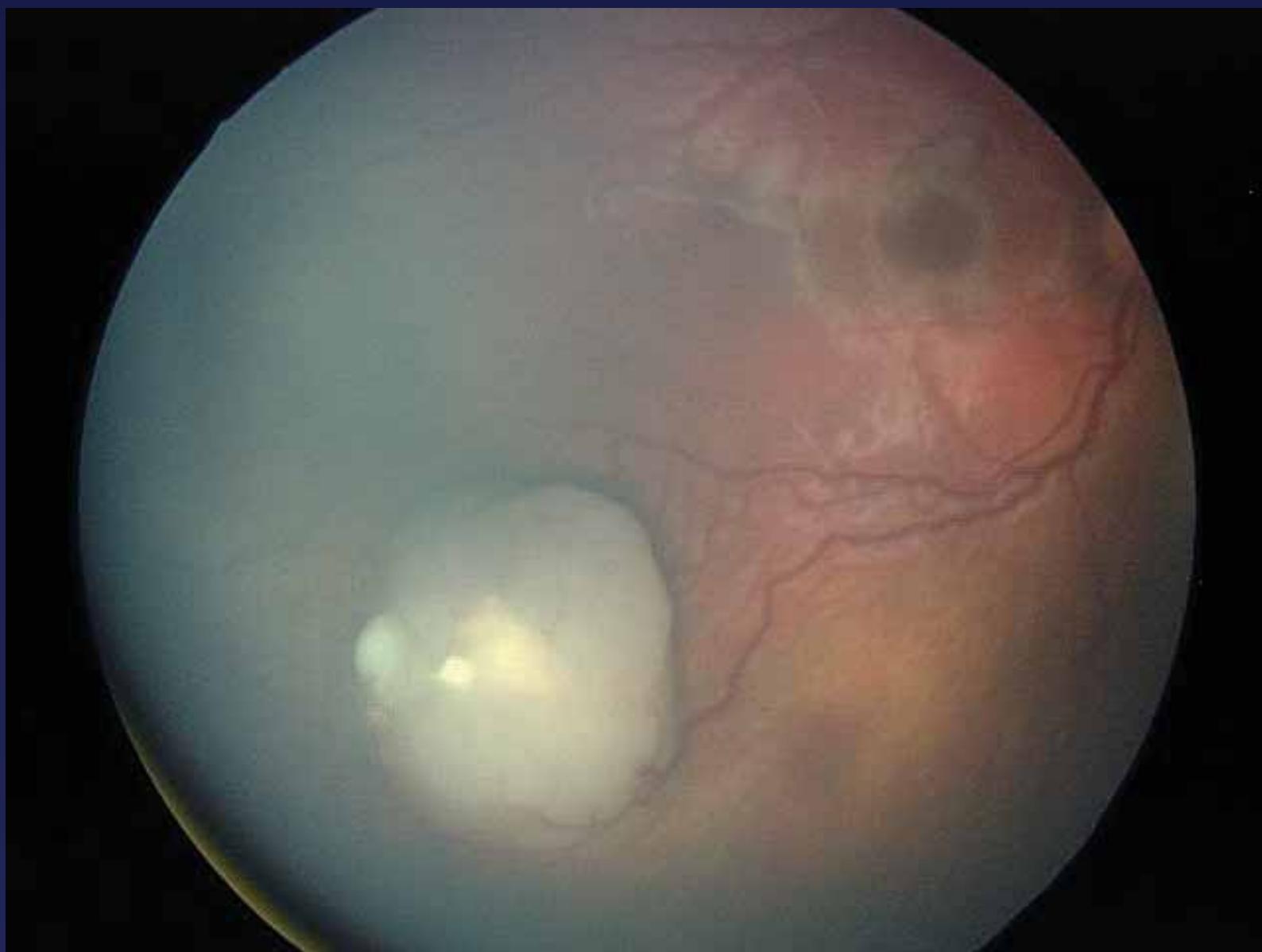
Cryocoagulation transclérale

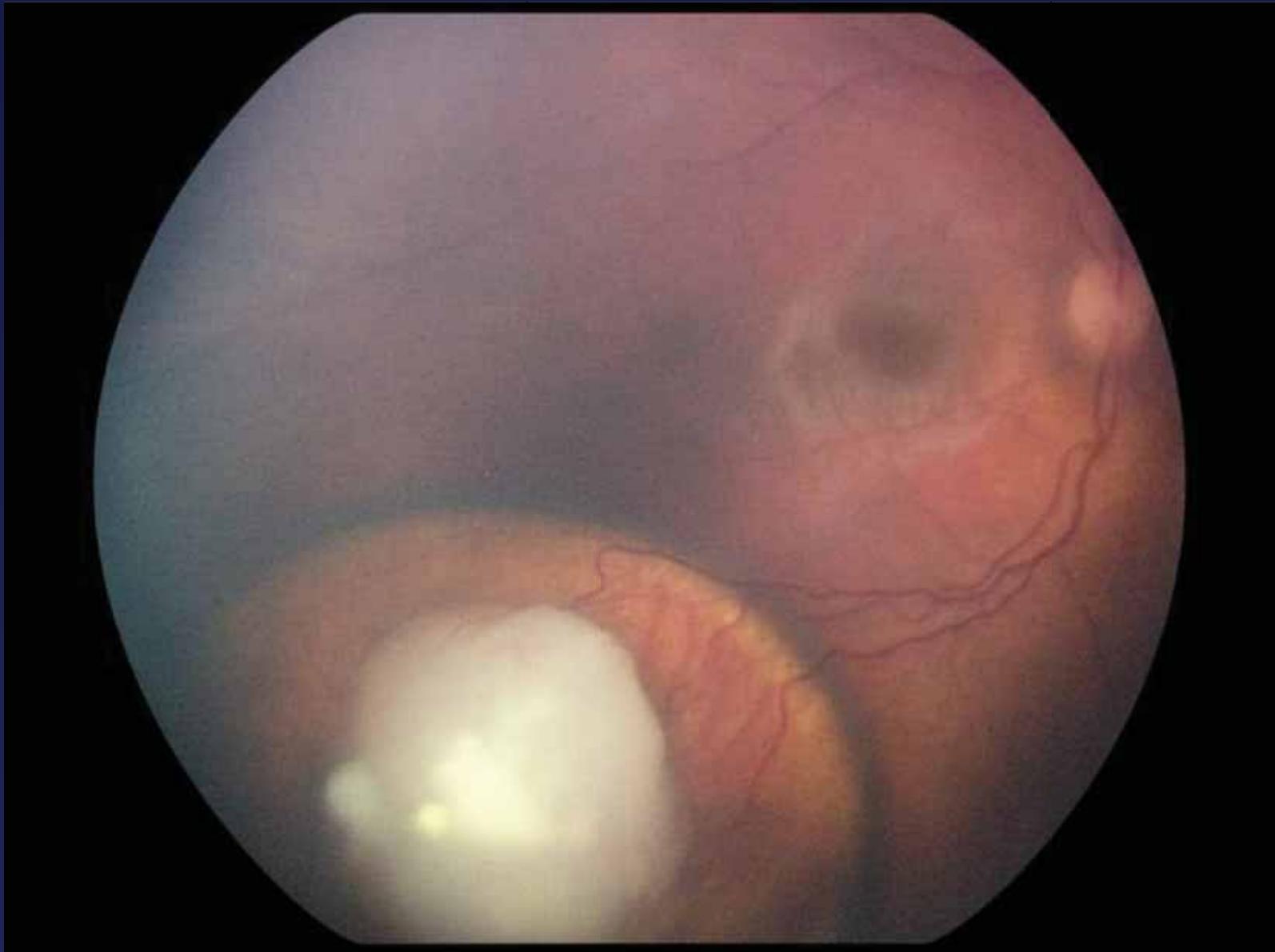




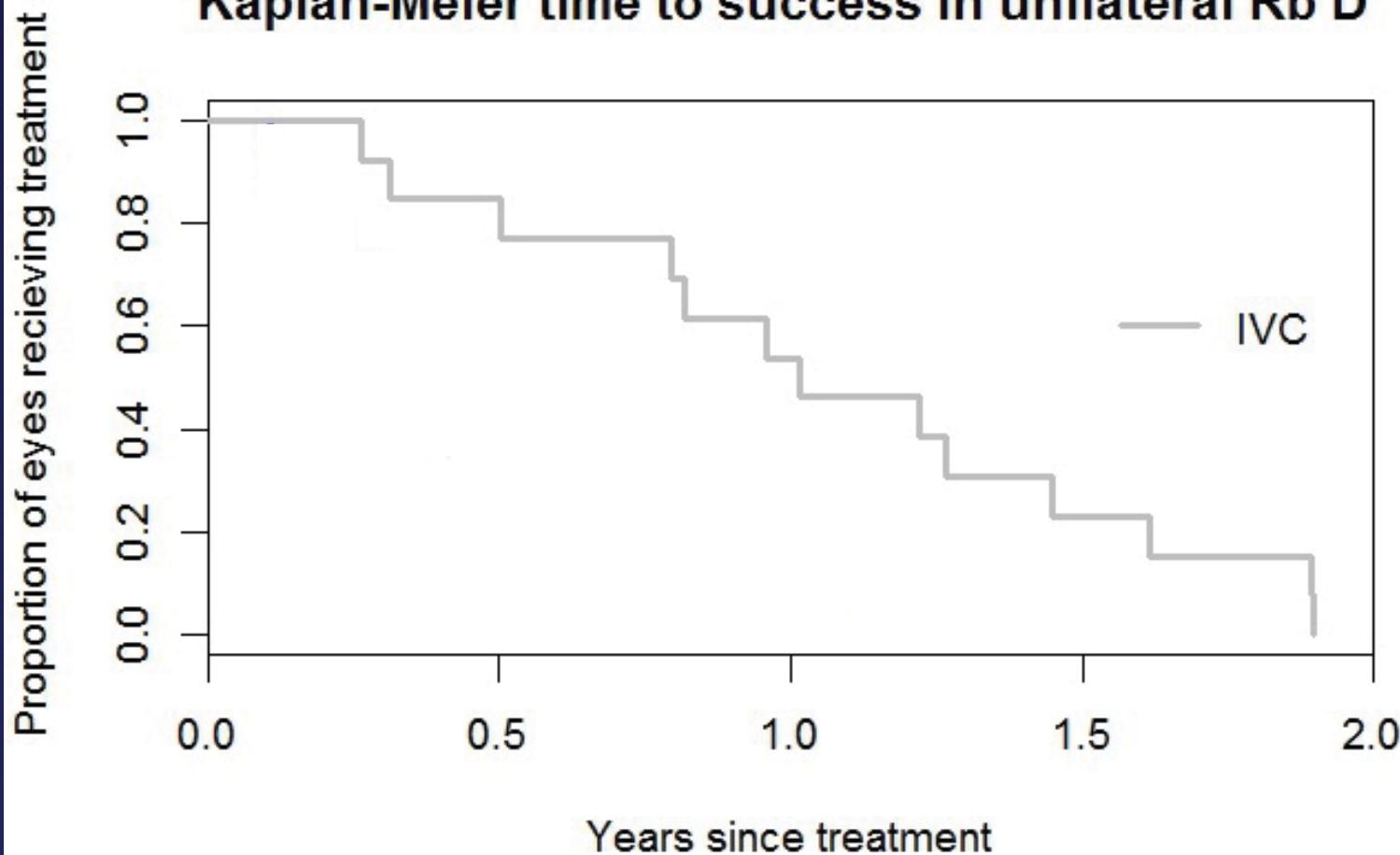
Brachythérapie



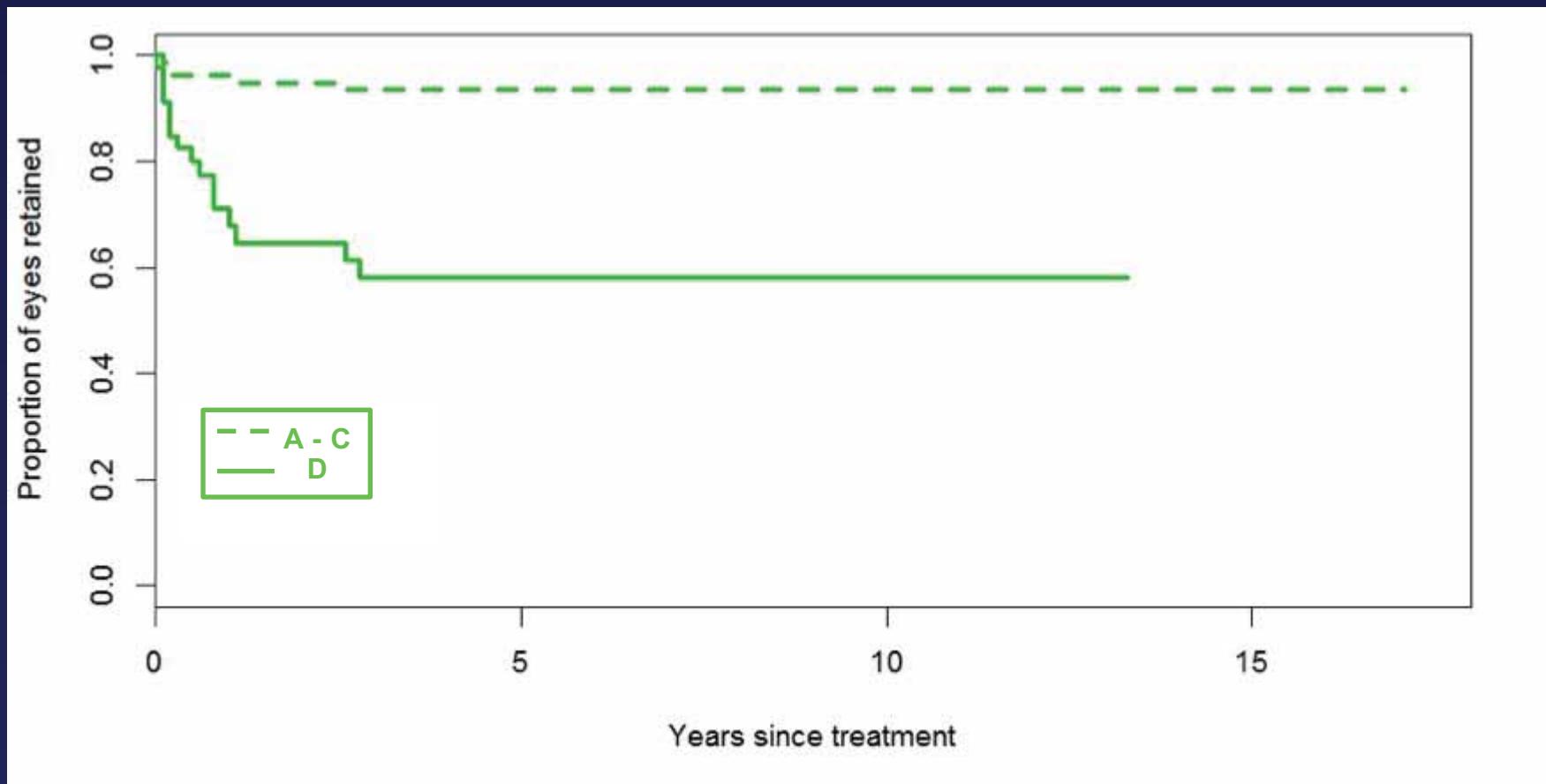




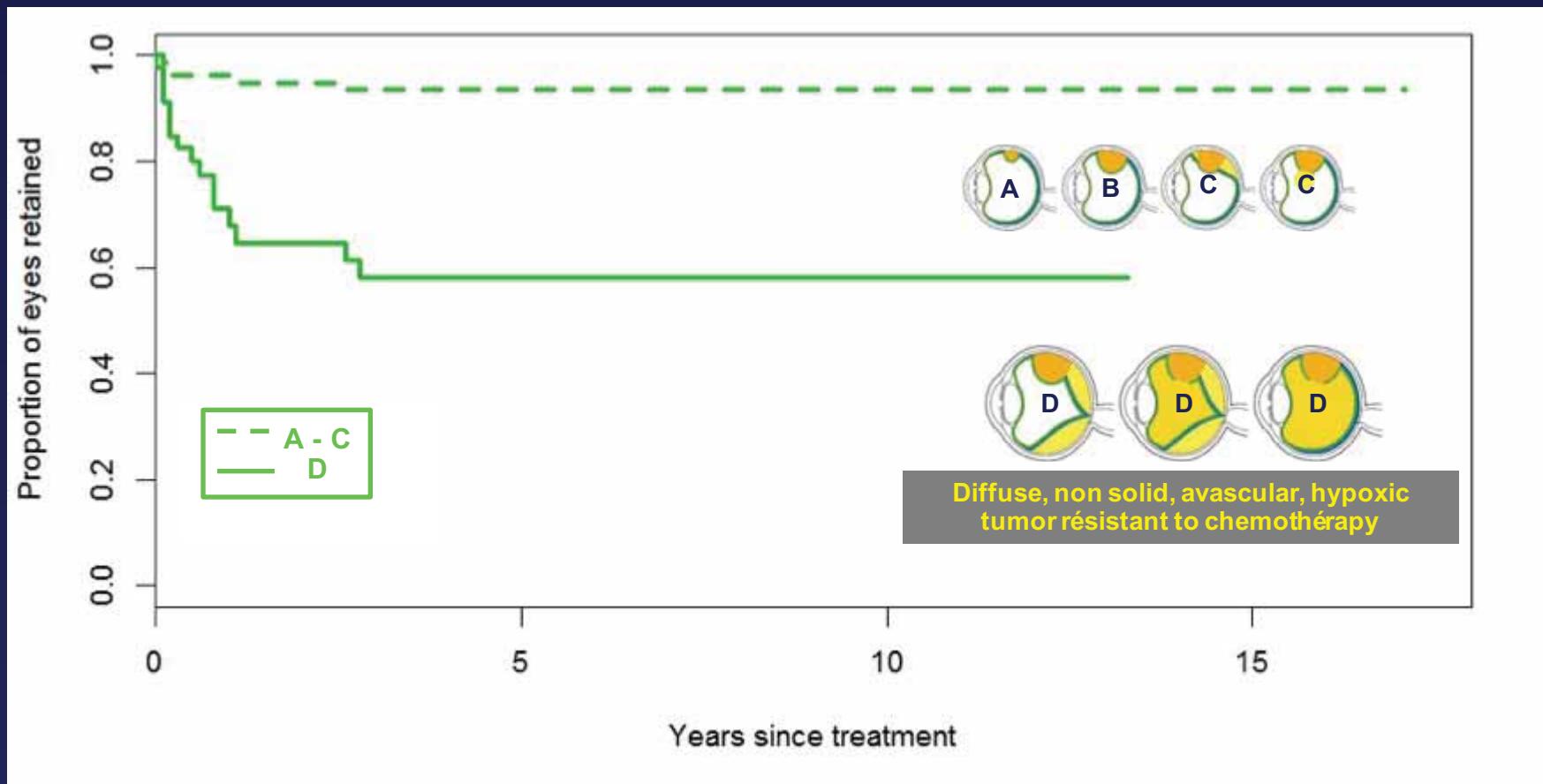
Kaplan-Meier time to success in unilateral Rb D



Ocular survival < 2009 with IVC (without EBR): uni- & bilateral Rb in Lausanne



Ocular survival < 2009 with IVC (without EBR): uni- & bilateral Rb in Lausanne



Qu'y a-t-il dans le pipeline?

- Chimiothérapie oculaire *in situ*
 - Chimiothérapie intra-artérielle (melphalan)
 - Chimiothérapie intra-vitréenne (melphalan)



Chimiothérapie intra-artérielle

Les pionniers: Akihiro Kaneko et David Abramson

Int J Clin Oncol (2004) 9:69–73
DOI 10.1007/s10147-004-0392-6

© The Japan Society of Clinical Oncology 2004

Takashi Yamane · Akihiro Kaneko · Makoto Mohri

The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma



Ophthalmology 2008;115:1398–1404 © 2008

A Phase I/II Study of Direct Intraarterial (Ophthalmic Artery) Chemotherapy with Melphalan for Intraocular Retinoblastoma

David H. Abramson, MD,^{1,2} Ira J. Dunkel, MD,³ Scott E. Brodie, MD, PhD,^{1,2,3} Jonathan W. Kim, MD,¹ Y. Pierre Gobin, MD²



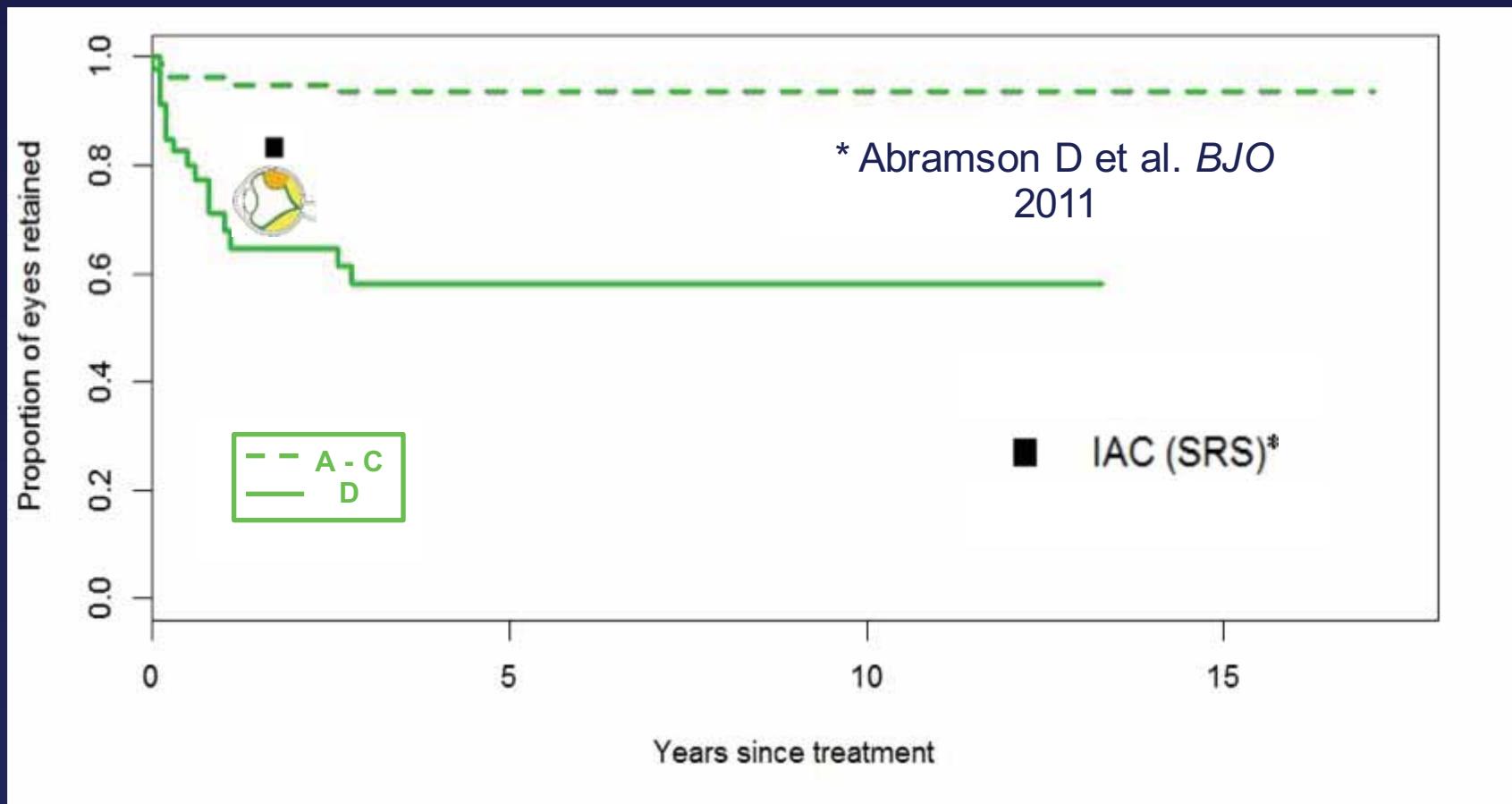
Chimiothérapie Artérielle Sélective (Artère Ophtalmique)

*Direct Intraarterial Chemotherapy
(Ophthalmic Artery)*

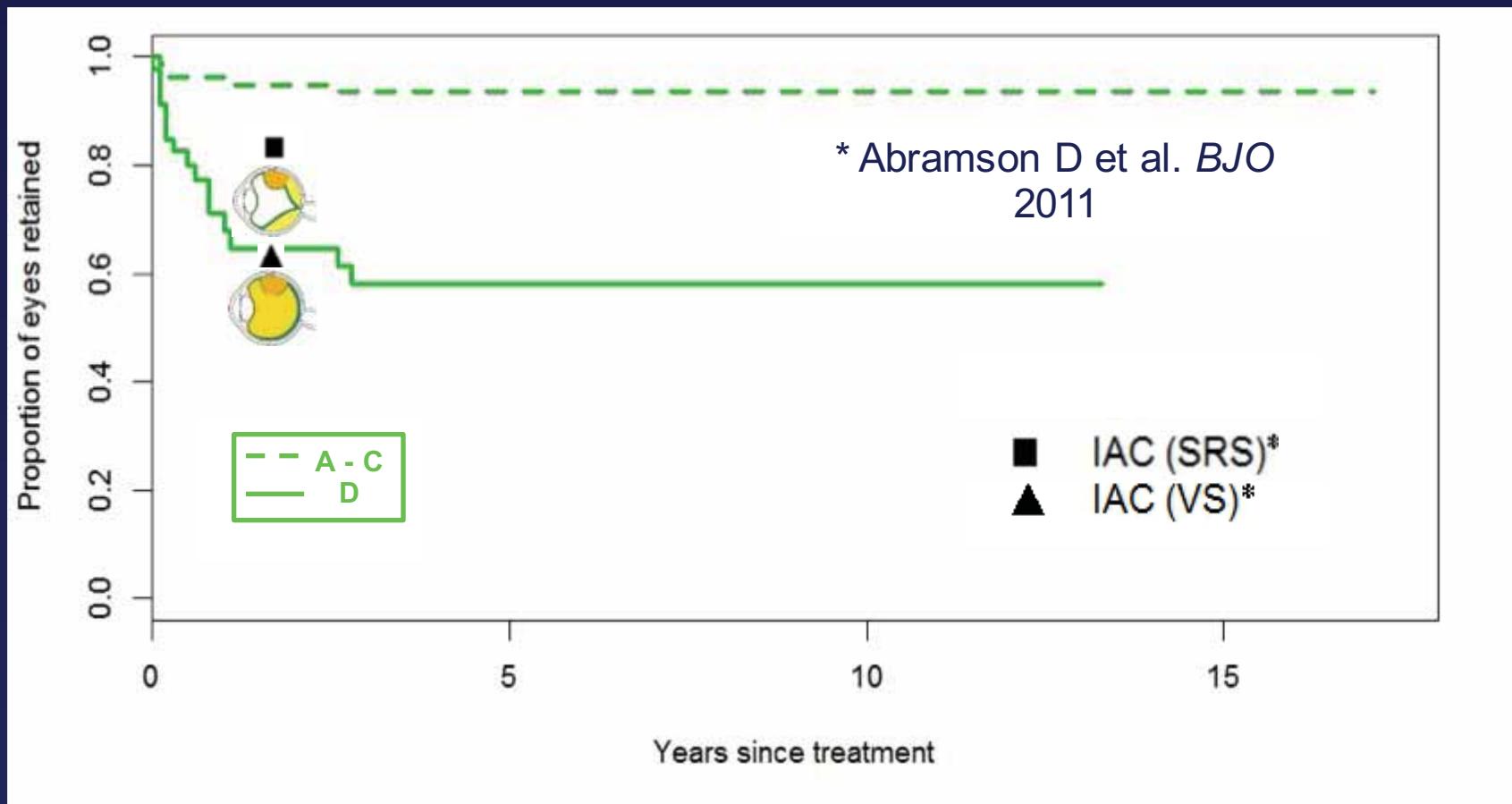


© OPHTA3D, 2009

Ocular survival with IVC (without EBR)

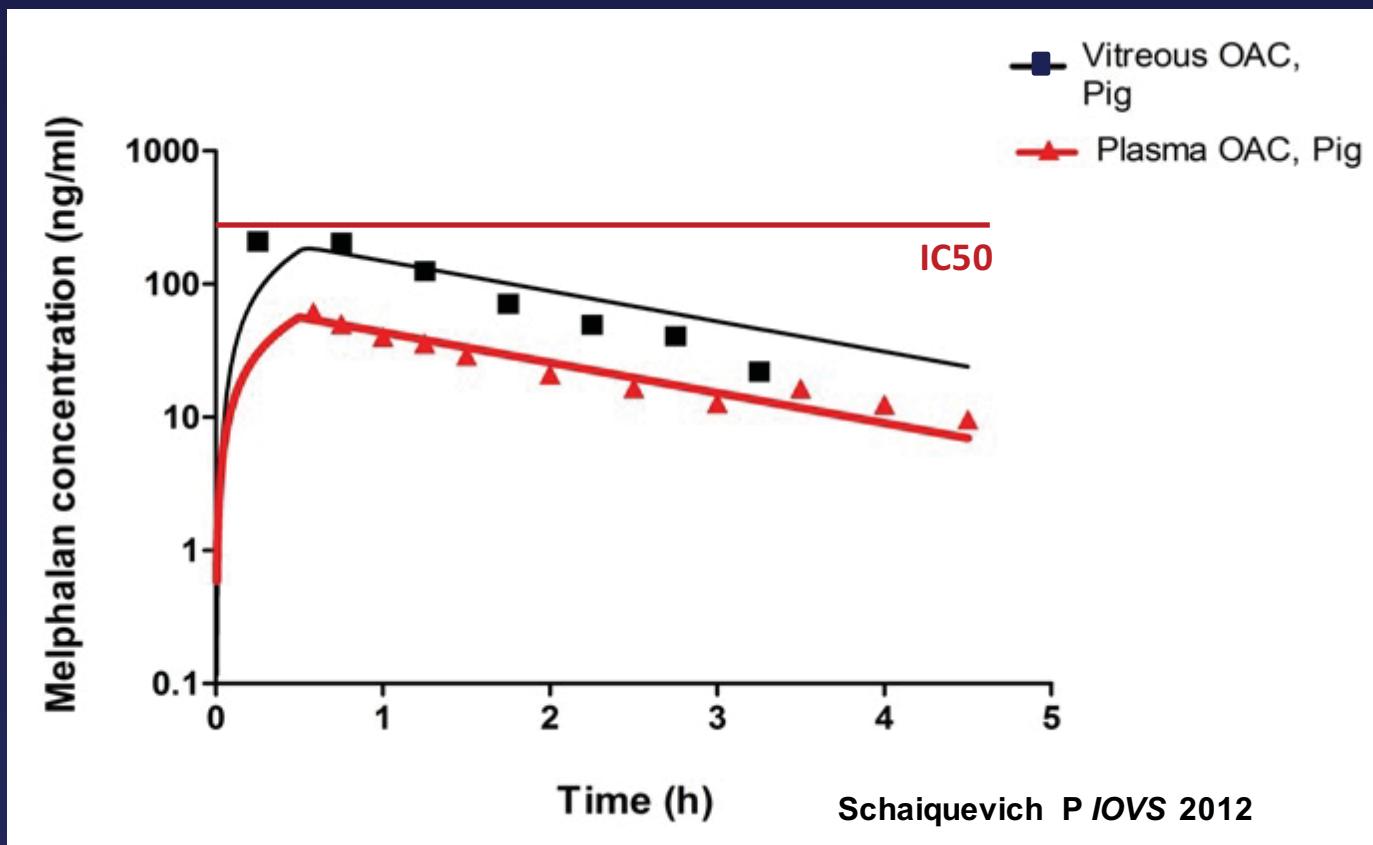


Ocular survival with IVC (without EBR)



Malgré l'IAC, l'essaimage vitréen reste:

- La première cause d'énucléation secondaire
- La principale indication à la radiothérapie

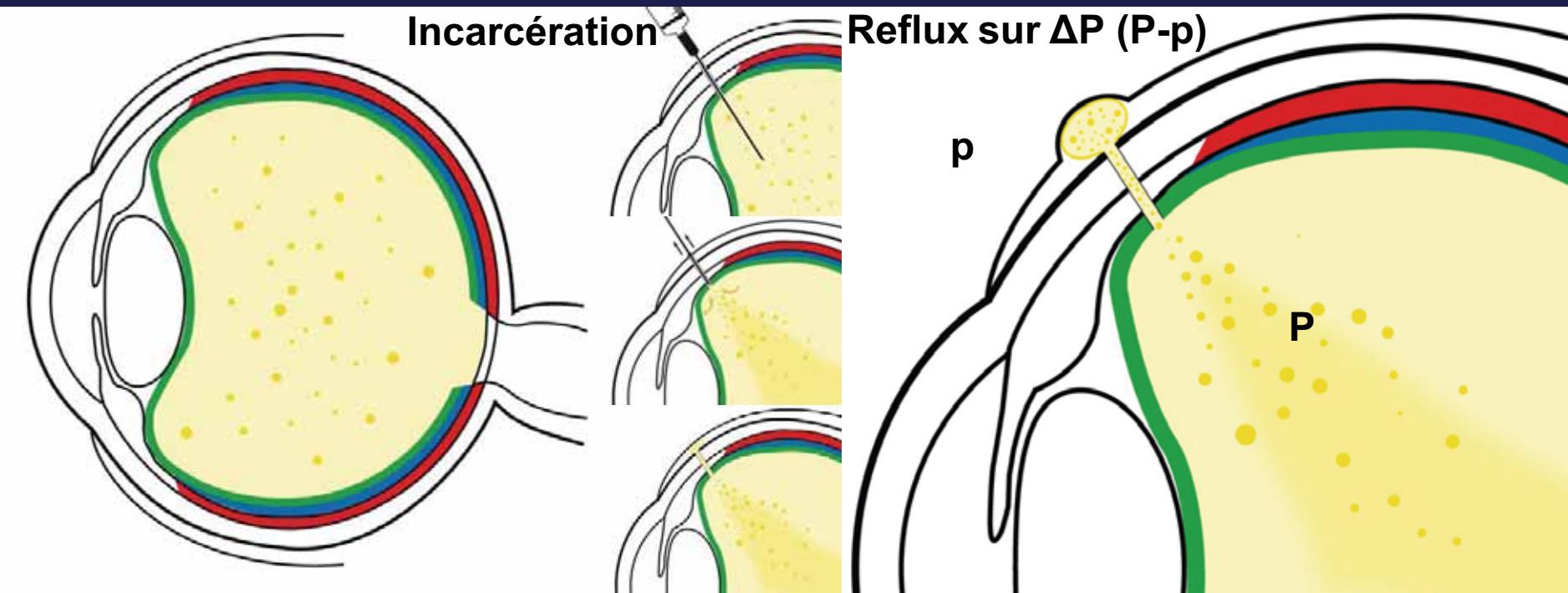


Chimiothérapie intra-vitréenne to be or taboo?

Quid de la violation de la «période de grâce métastatique»?



Contamination peropératoire passive



Les facteurs de risque d'extériorisation

$$R = N \cdot t \cdot \pi r^2 \cdot \Delta P \cdot \eta \cdot S \cdot \frac{d_{(vitré libre)}}{d_{(vitré adhérent)}}$$

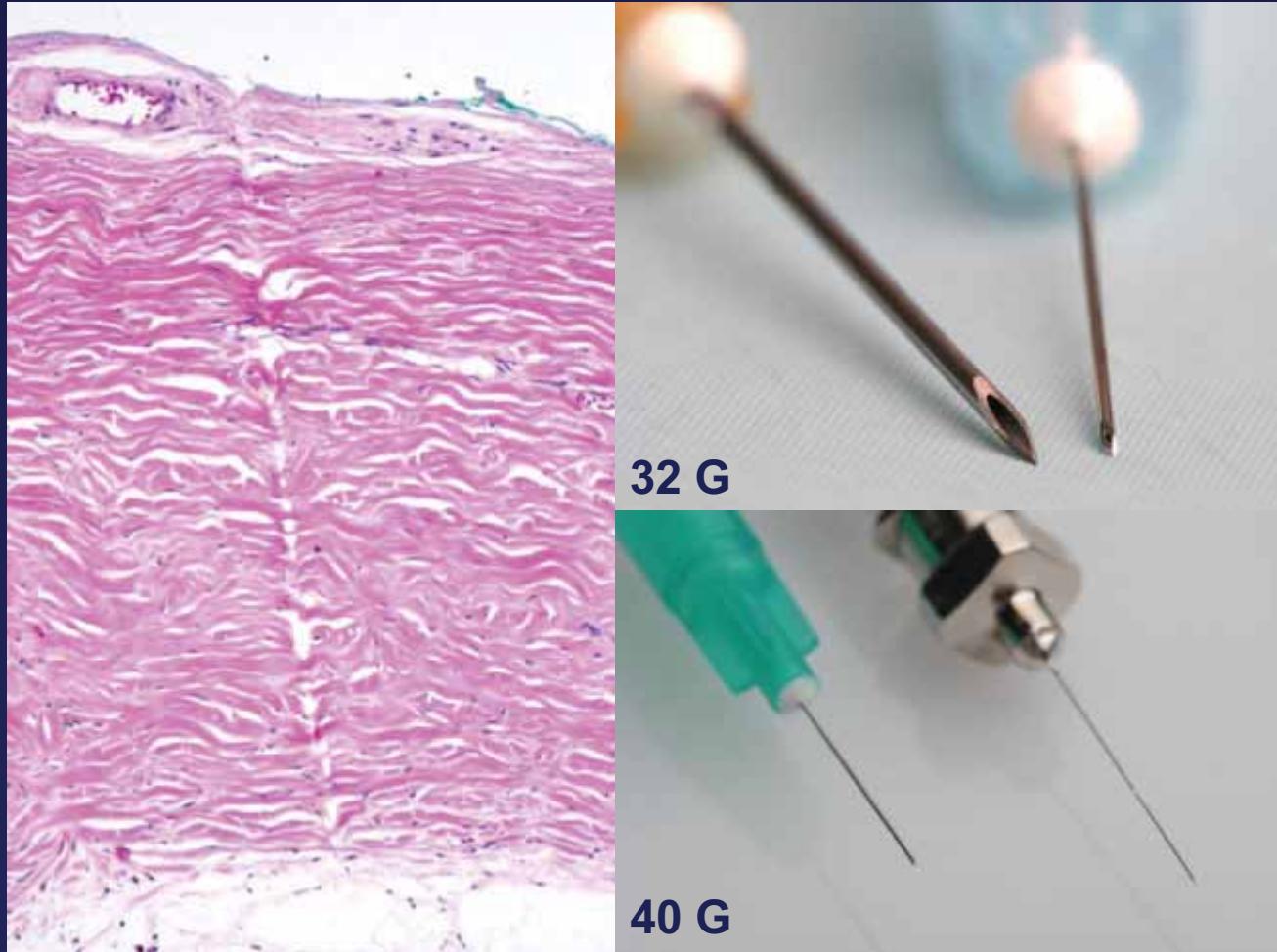
- **N** = nombre d'ouvertures
- **t** = durée de la procédure
- **r** = rayon de l'ouverture
- **ΔP** = gradient de pression
- **η** = viscosité dynamique
- **S** = surface de cisaillement
- **d** = force de cisaillement

Les facteurs de risque d'extériorisation

$$R = N \cdot t \cdot \pi r^2 \cdot \Delta P \cdot \eta \cdot S \cdot \frac{d_{(vitré libre)}}{d_{(vitré adhérent)}}$$

- **N = nombre d'ouvertures**
- **t = durée de la procédure**
- **r = rayon de l'ouverture**
- **ΔP = gradient de pression**
- **η = viscosité dynamique**
- **S = surface de cisaillement**
- **d = force de cisaillement**

Emploi d'aiguilles ≤ 33 Gauge



Protocole d'injection préservant la «période de grâce métastatique»

Clinical science

BJO 2012; 96:8 1084-1087

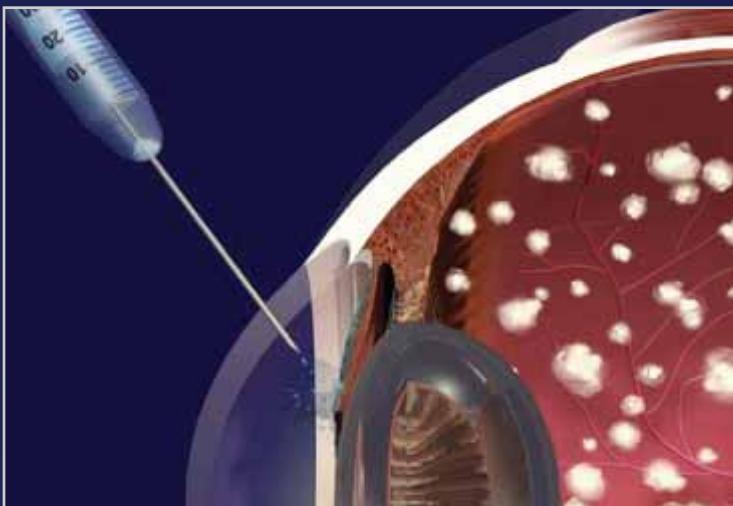
Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track

Francis L Munier,¹ Sameh Soliman,^{1,2} Alexandre P Moulin,¹ Marie-Claire Gaillard,¹ Aubin Balmer,¹ Maja Beck-Popovic³

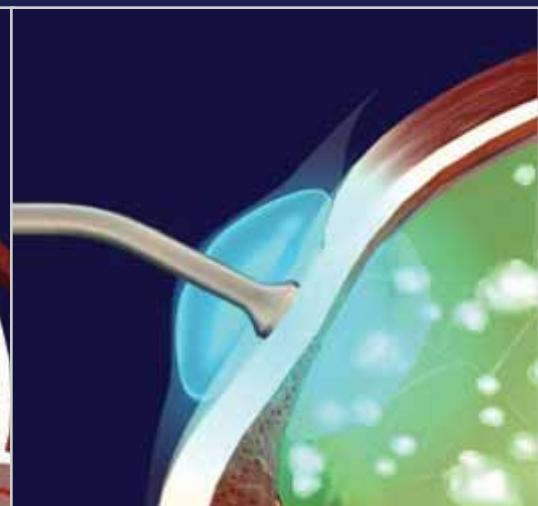
- I Prévention des mécanismes passifs de dissémination
- II Prévention des mécanismes actifs de dissémination

I Prévention de la contamination passive au moyen d'une technique anti-reflux et de la stérilisation du point d'entrée

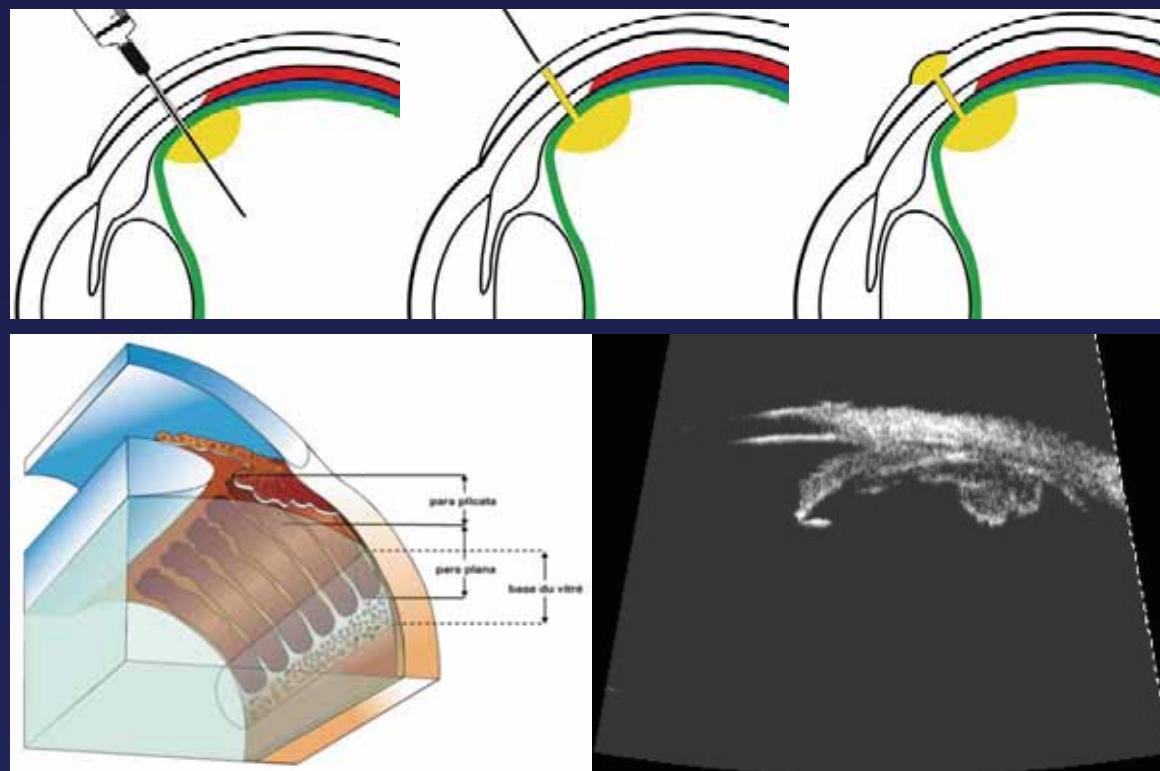
Paracentèse de chambre antérieure



Injection suivie d'une triple cryo-application du point de passage



II Prévention de la contamination active par l'identification d'un point d'entrée libre de tumeur au niveau de l'angle mort ophtalmoscopique (UBM)





injection intravitréenne

*treatment of vitreous seeding:
intravitreal injection*



EPFL
ÉCOLE POLYTECHNIQUE
FÉDÉRALE DE LAUSANNE

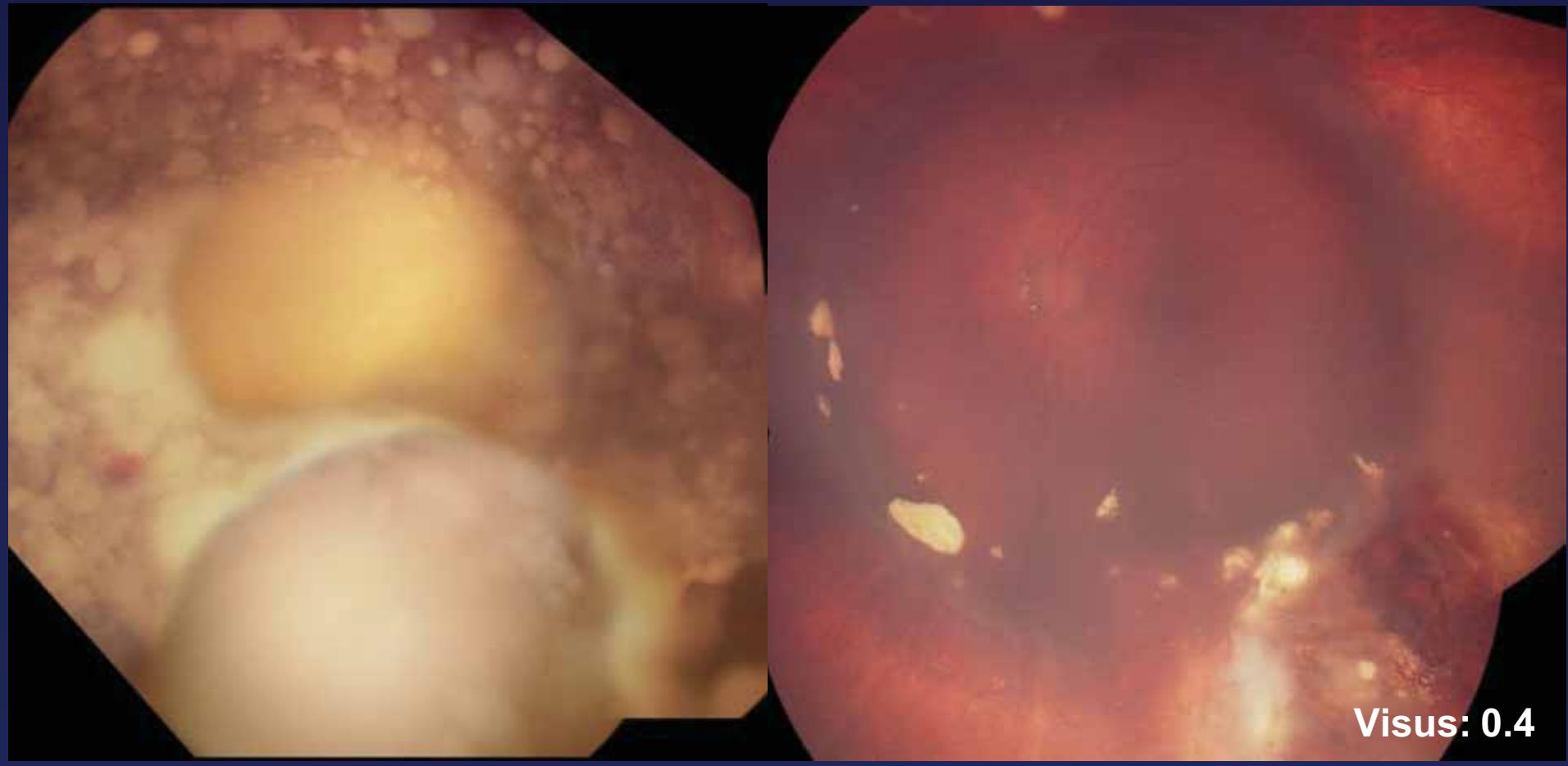


GeniuSoft

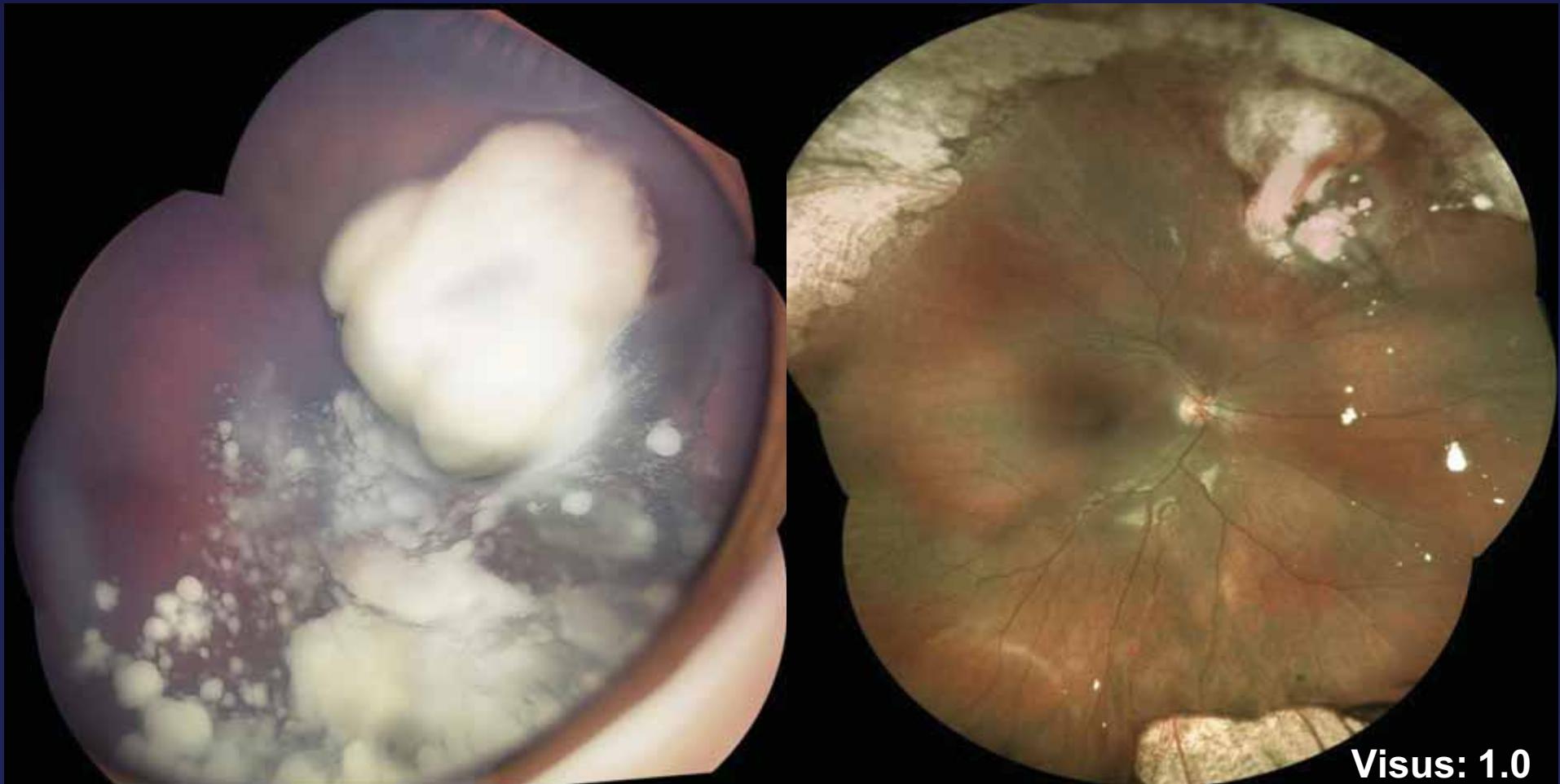
Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications

Francis L Munier,¹ Marie-Claire Gaillard,¹ Aubin Balmer,¹ Sameh Soliman,^{1,2}
Gregory Podilsky,³ Alexandre P Moulin,¹ Maja Beck-Popovic⁴

Presented as “Retinoblastoma Keynote Lecture” at the XVth Biannual Meeting of the International Society of Ocular Oncology, Buenos Aires, Argentina, 14 - 17 November 2011

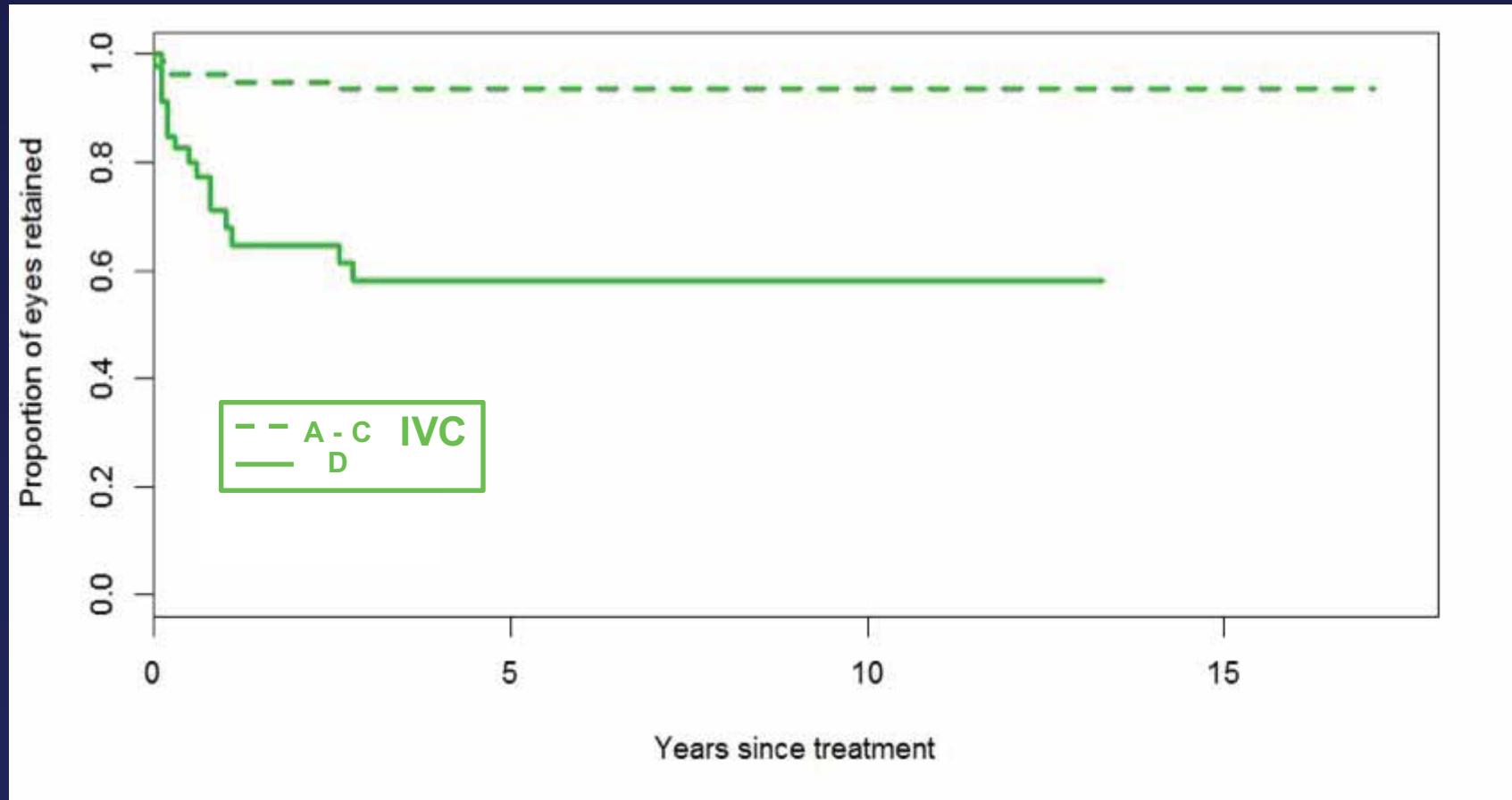


Visus: 0.4

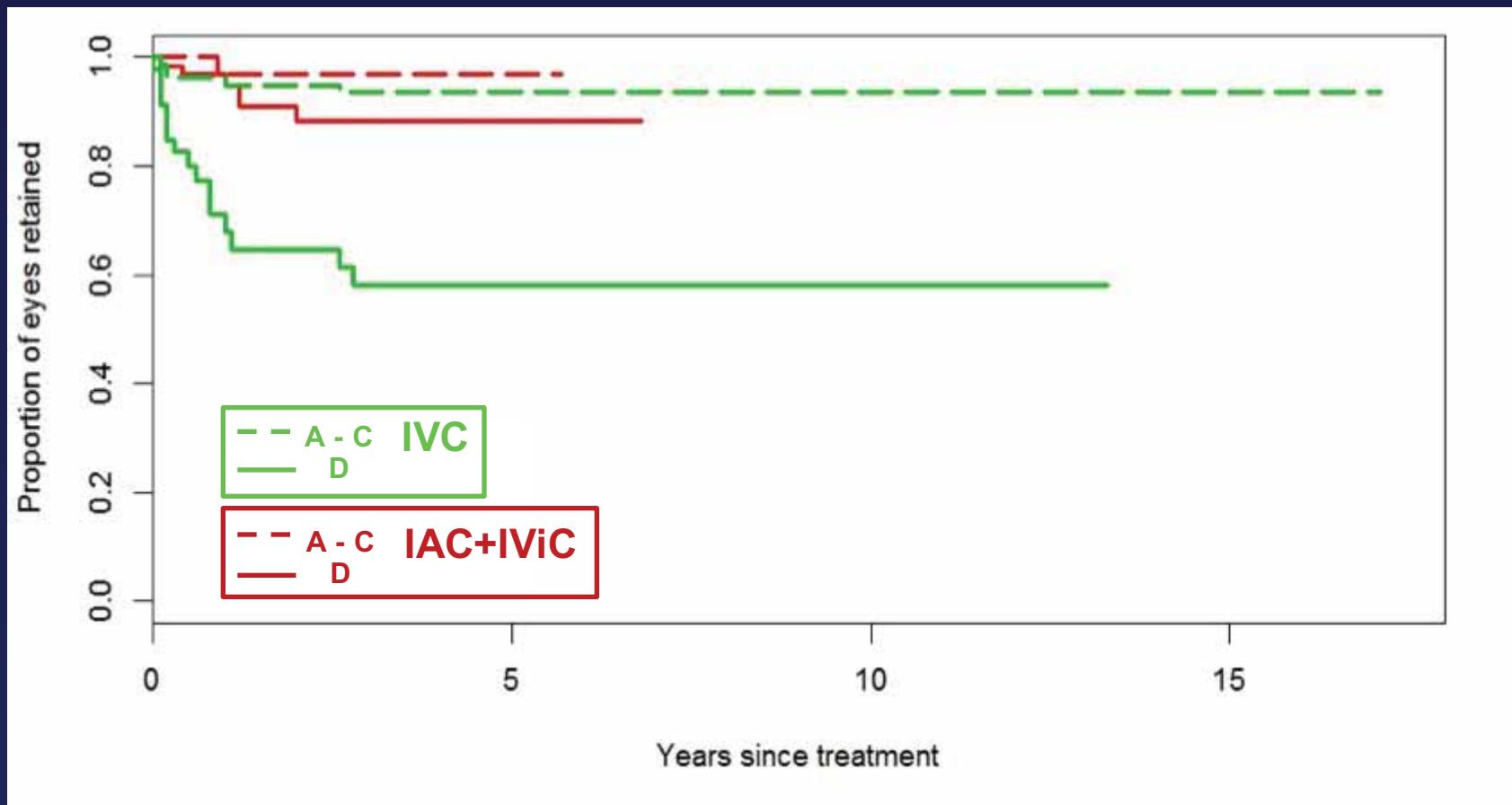


Visus: 1.0

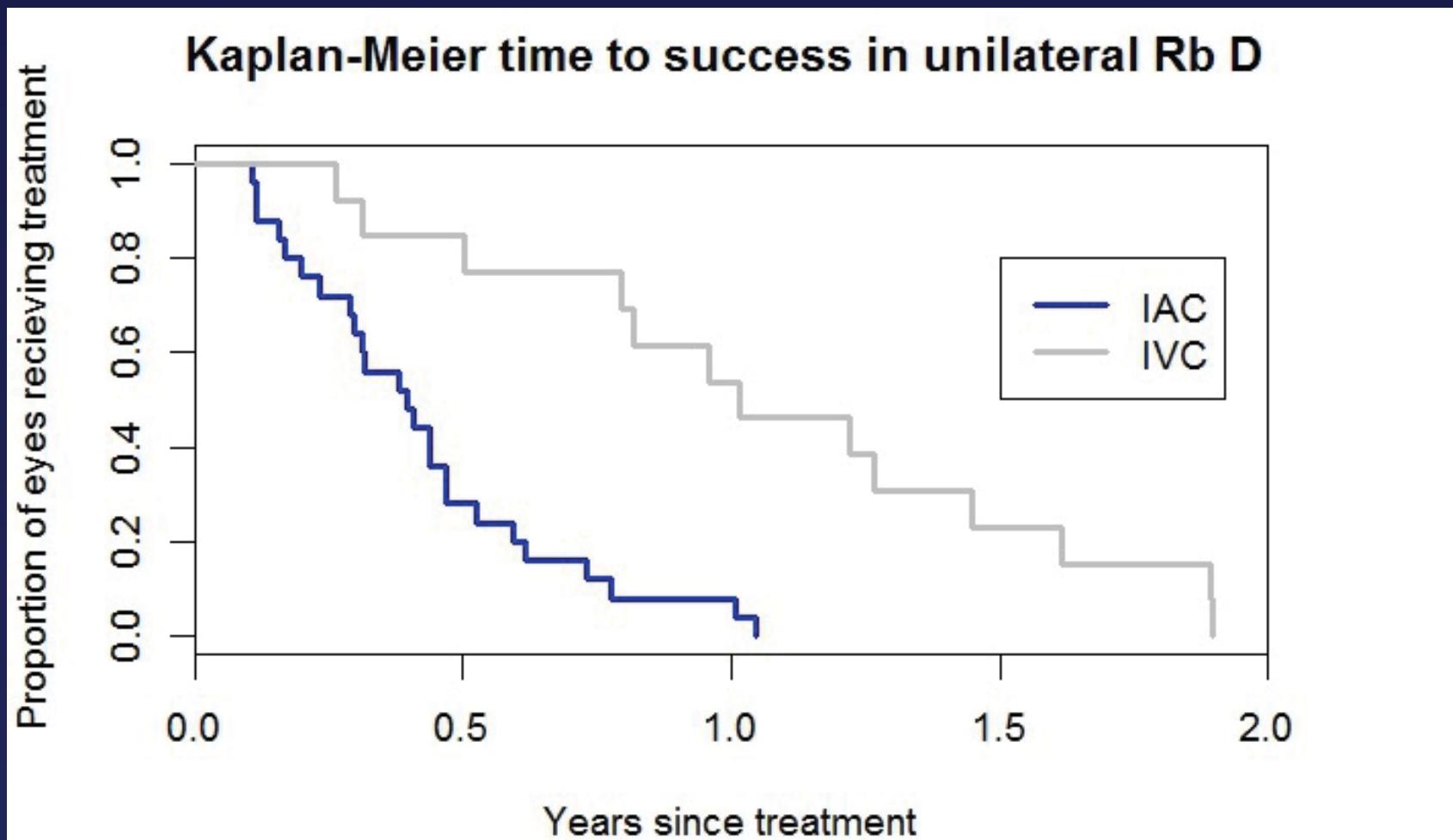
Ocular survival < 2009 with IVC (without EBR): uni- & bilateral Rb in Lausanne



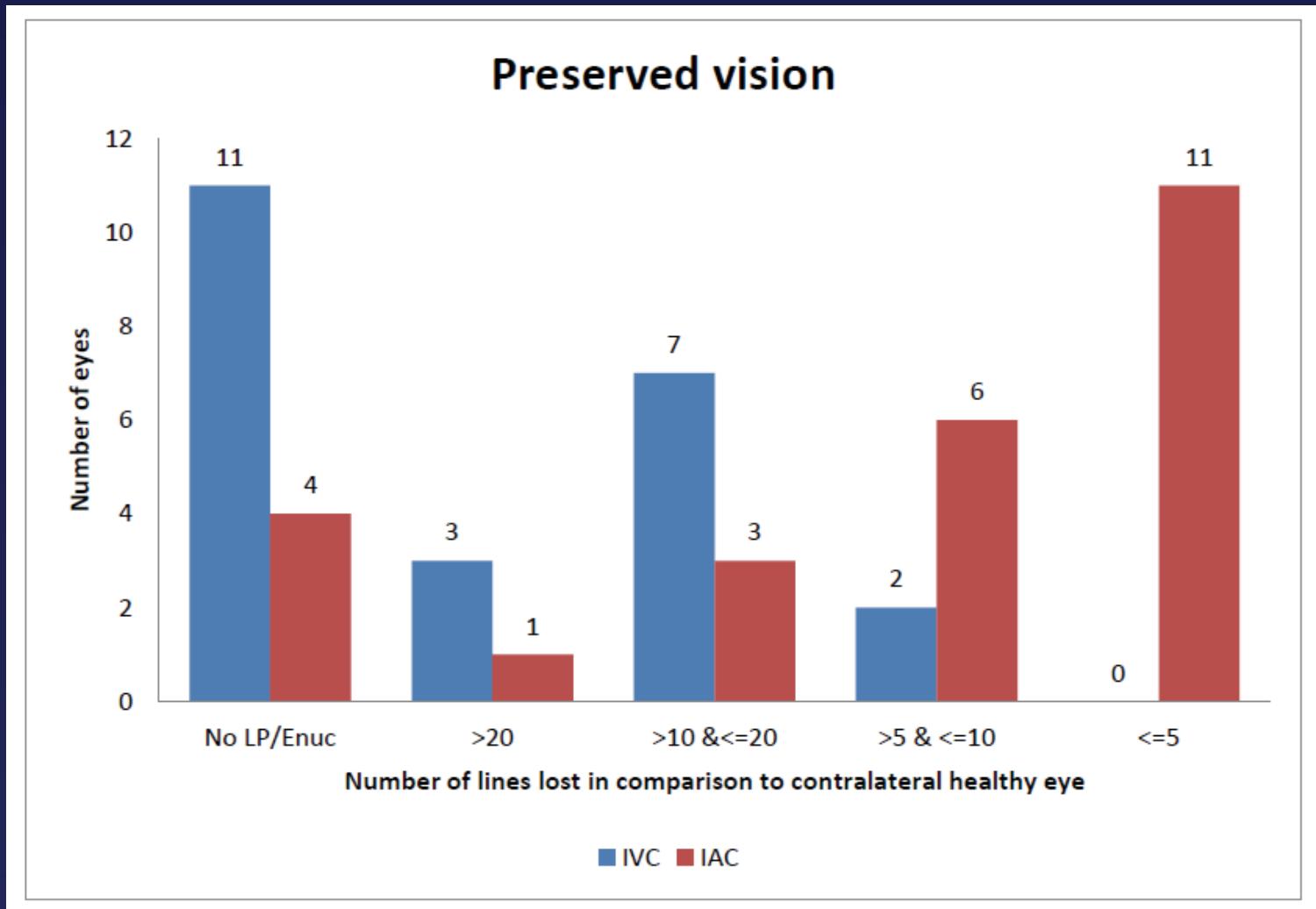
Ocular survival \geq 2009 with IAC+IViC (without EBR): uni- & bilateral Rb in Lausanne (n=233)



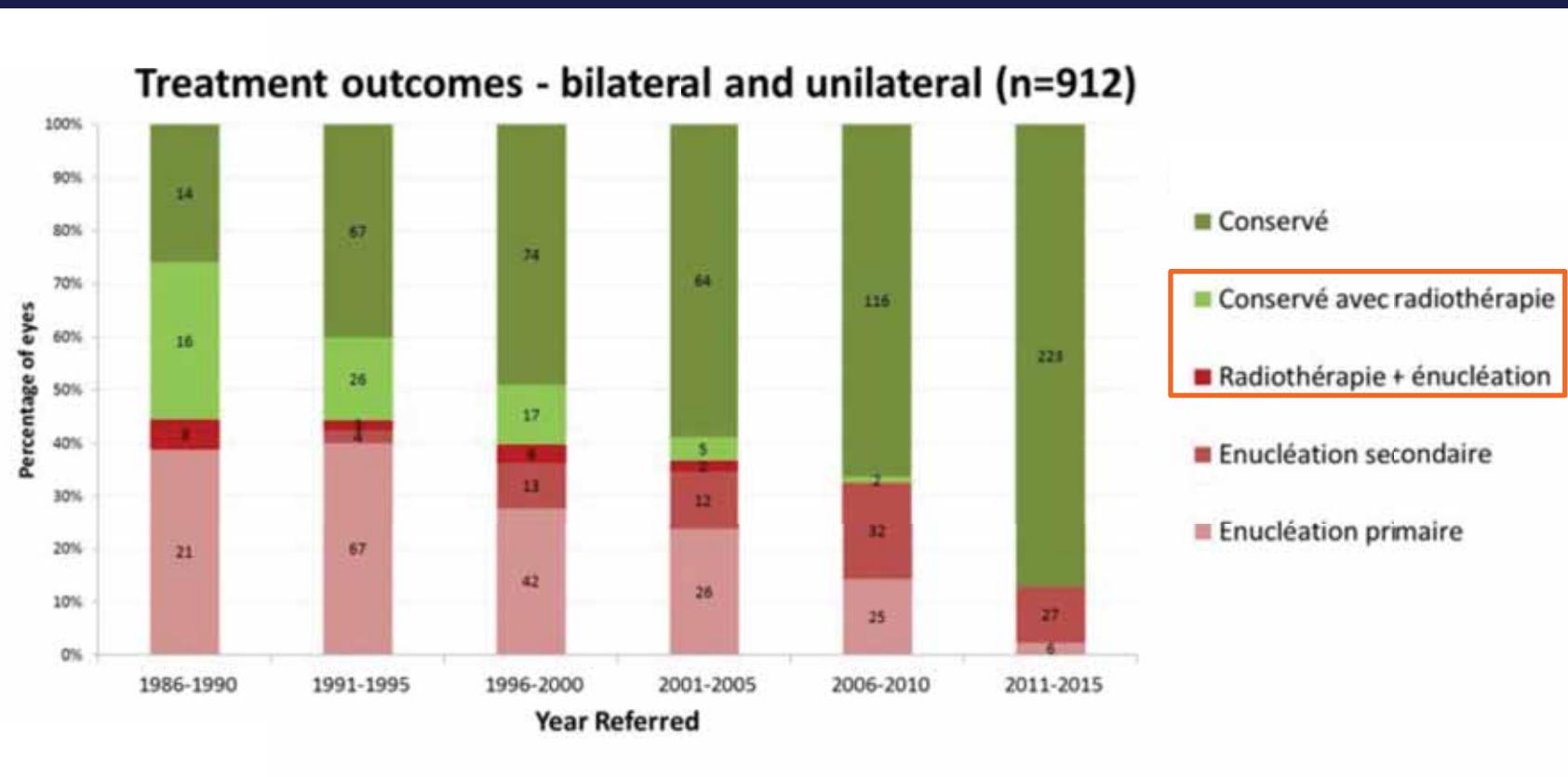
Apport de l'IAC + IViC dans la qualité de vie durée du traitement réduite de moitié



Apport de l'IAC + IViC dans la qualité de vie meilleur pronostic visuel

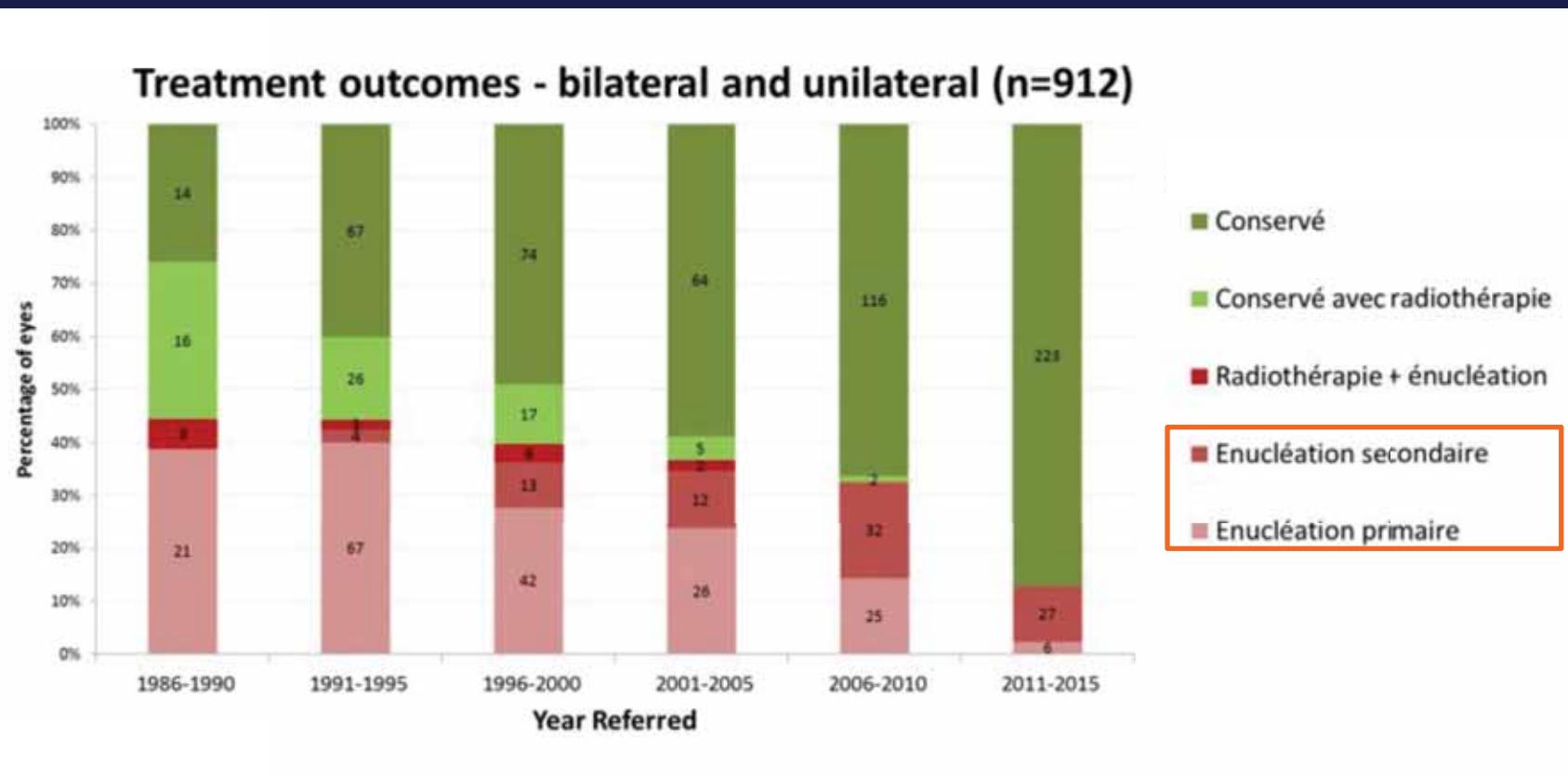


Apport de l'IAC et IViC dans la qualité de vie Eradication de la radiothérapie externe depuis 2006



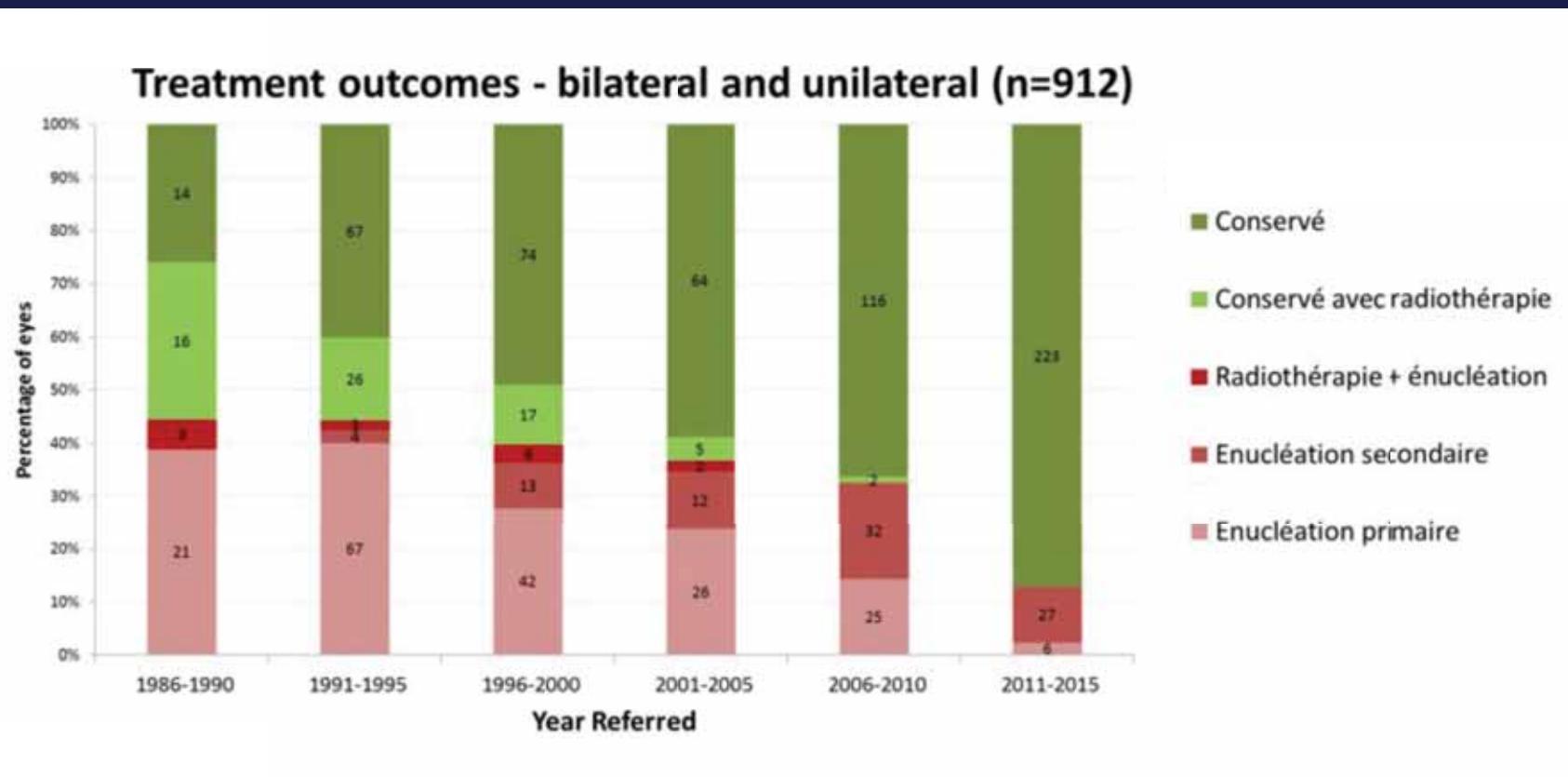
Apport de l'IAC et IViC dans la qualité de vie

Diminution des énucléations par un facteur > 4x

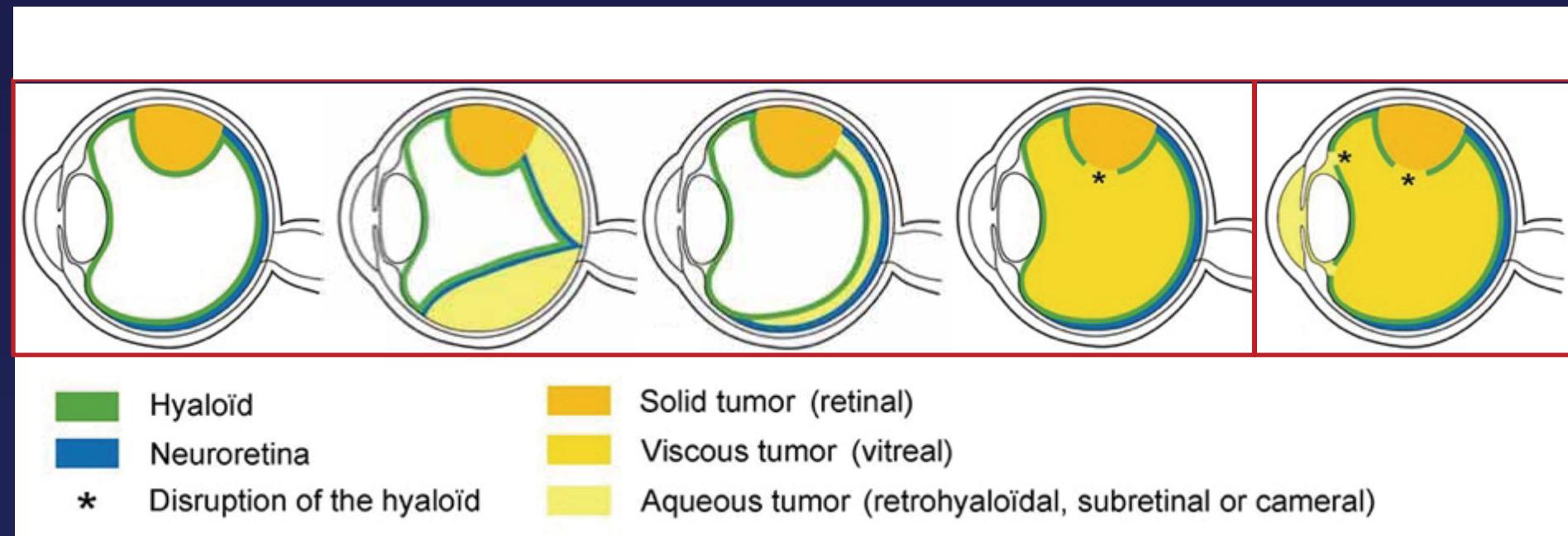


Apport de l'IAC et IViC dans la qualité de vie

Diminution drastique du recours à l'IVC

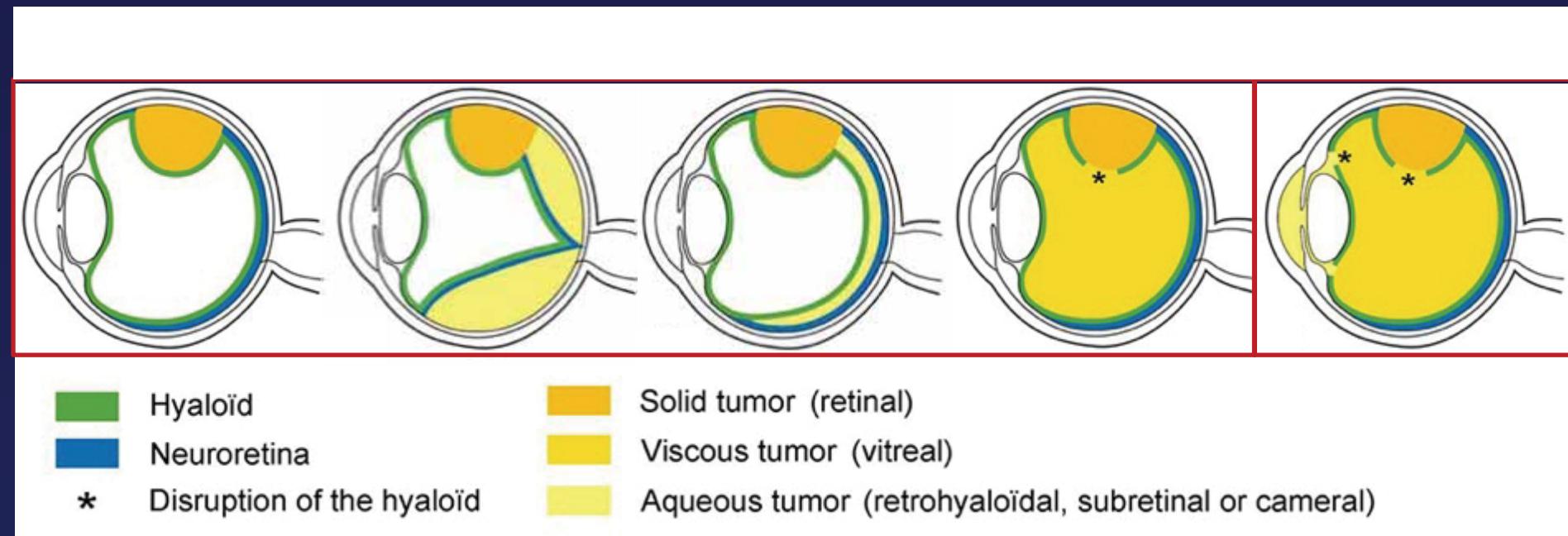


Les 4 compartiments d'essaimage



Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma
Ophthalmic Genetics, 2014; 35(4): 193–207

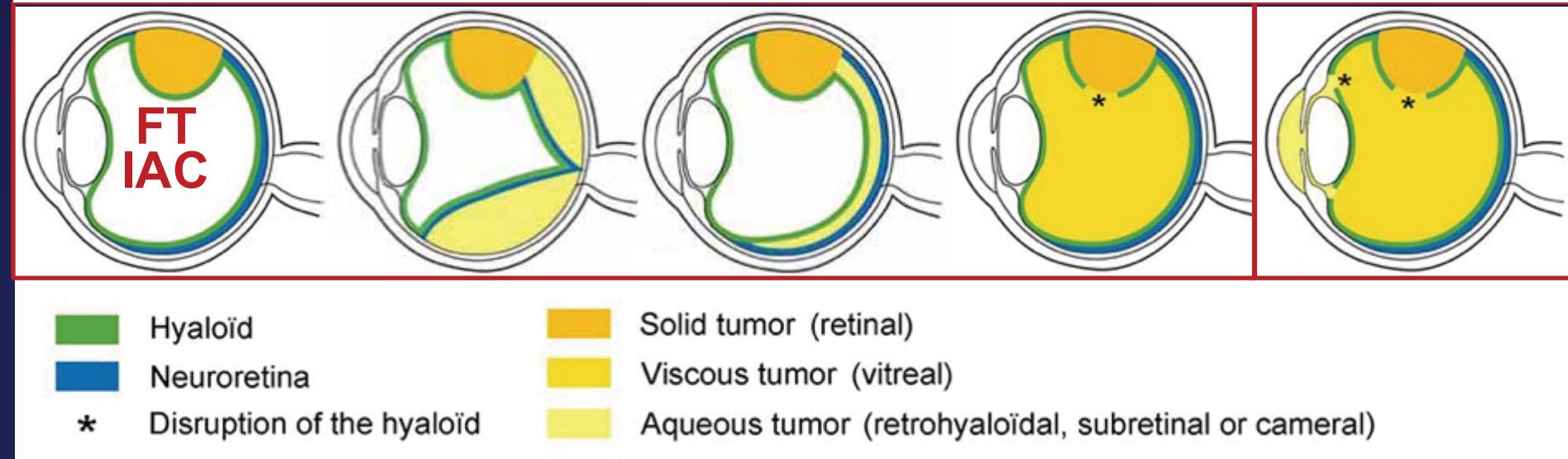
Les 4 compartiments d'essaimage



Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma
Ophthalmic Genetics, 2014; 35(4): 193–207

Les 4 compartiments d'essaimage

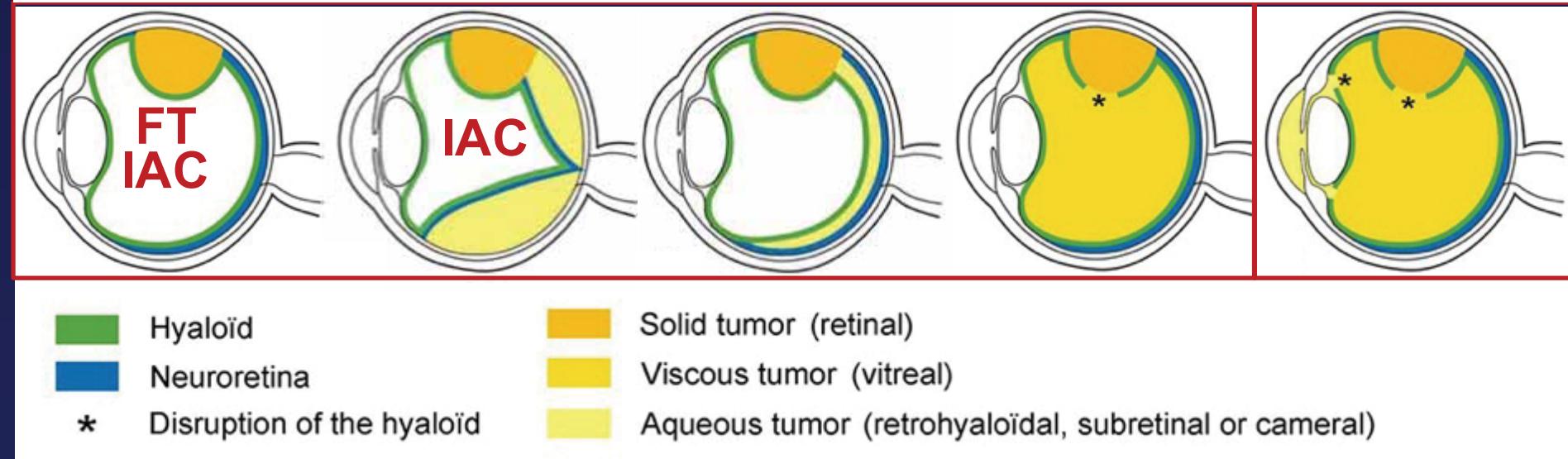
Excellente préservation oculaire avec



Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma
Ophthalmic Genetics, 2014; 35(4): 193–207

Les 4 compartiments d'essaimage

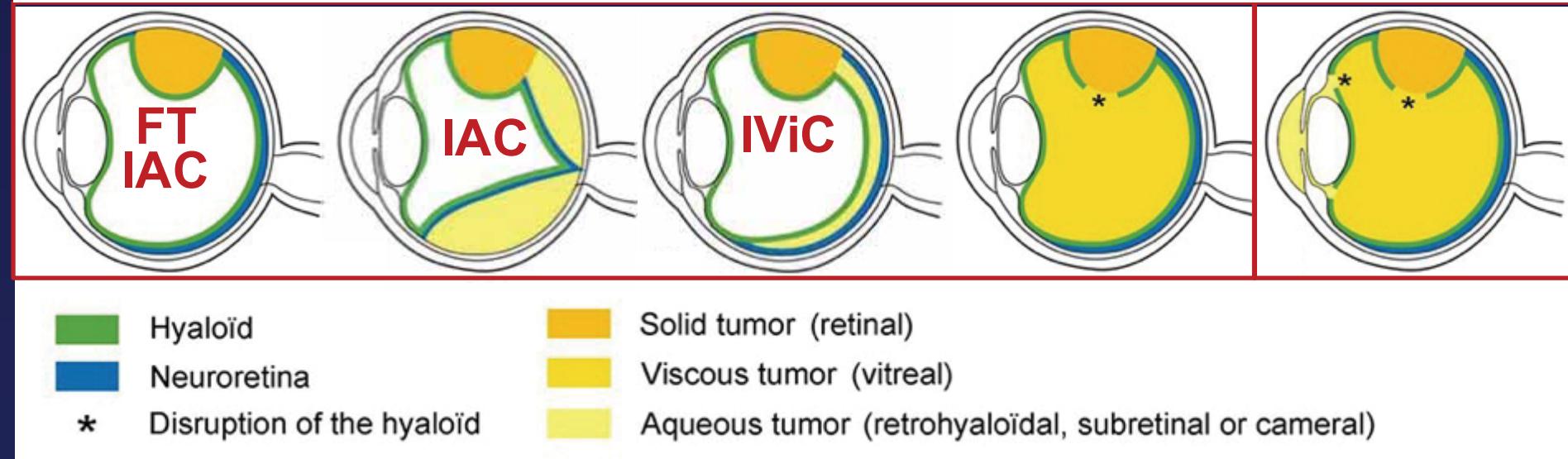
Excellente préservation oculaire avec



Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma
Ophthalmic Genetics, 2014; 35(4): 193–207

Les 4 compartiments d'essaimage

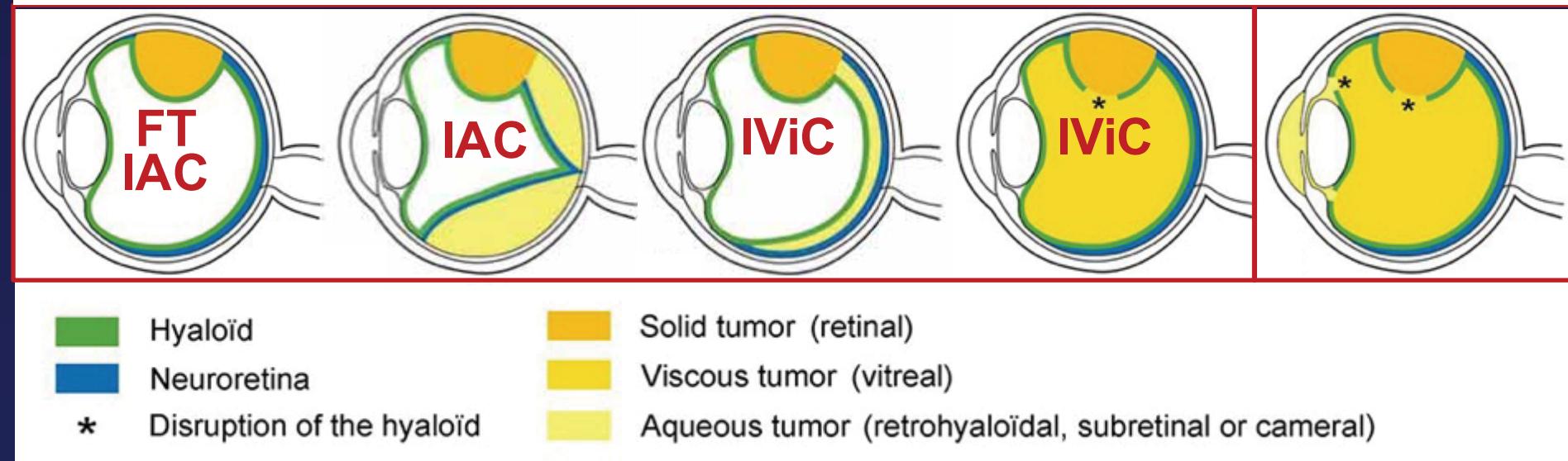
Excellente préservation oculaire avec



Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma
Ophthalmic Genetics, 2014; 35(4): 193–207

Les 4 compartiments d'essaimage

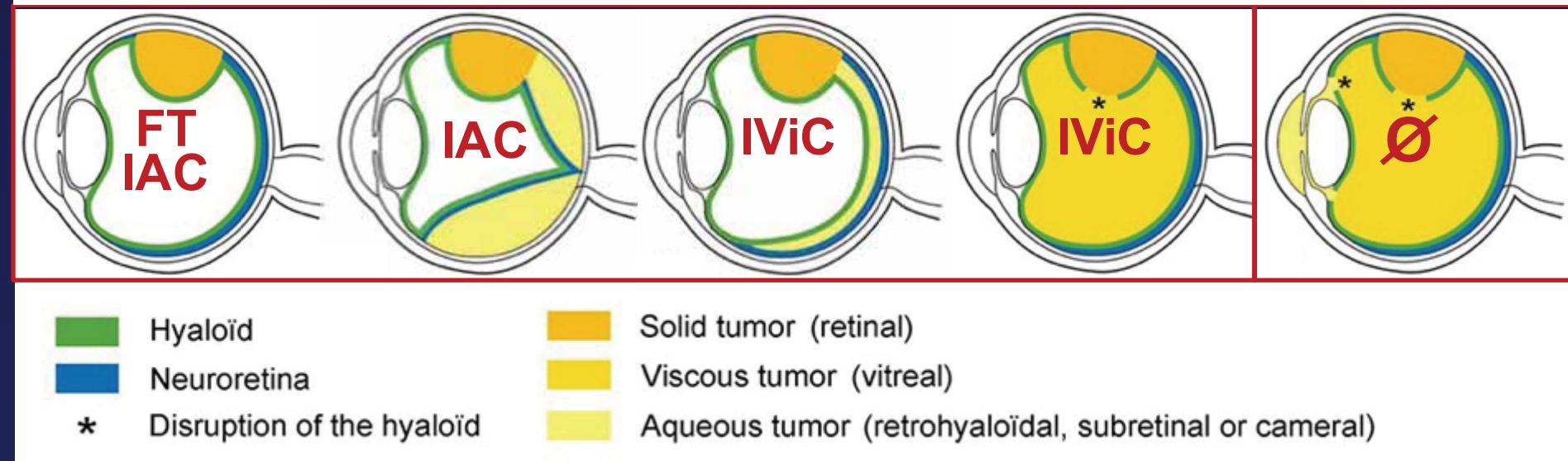
Excellente préservation oculaire avec



Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma
Ophthalmic Genetics, 2014; 35(4): 193–207

Les 4 compartiments d'essaimage

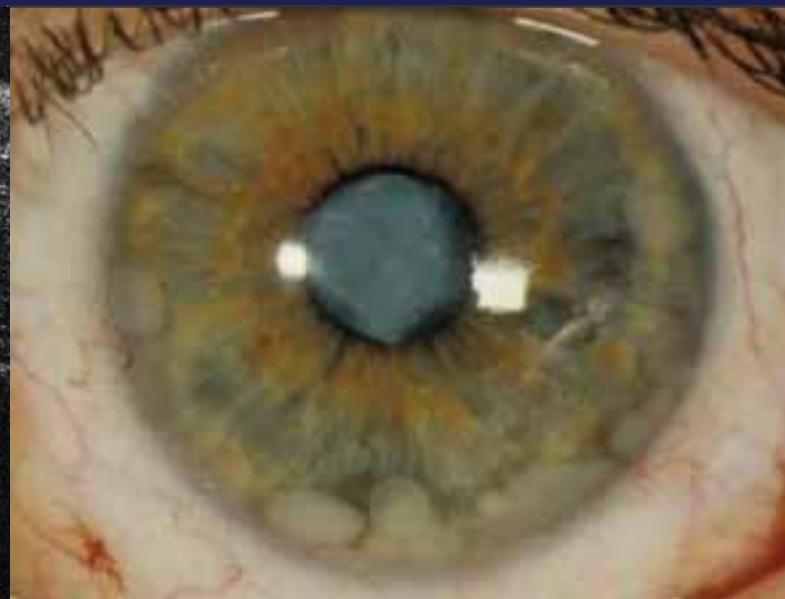
Excellente préservation oculaire avec



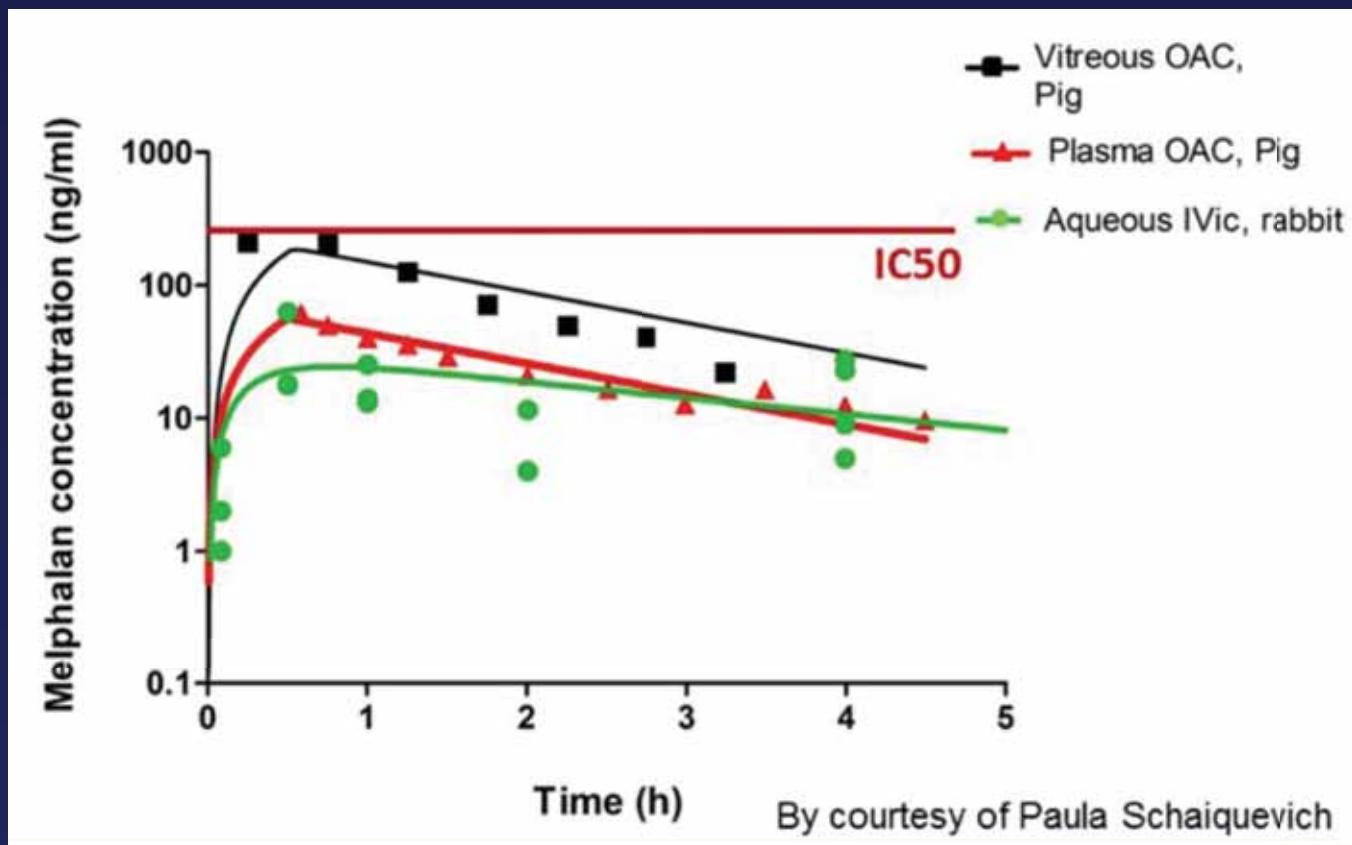
Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma
Ophthalmic Genetics, 2014; 35(4): 193–207

Invasion de l'humeur acqueuse

- Primaire (au diagnostic = groupe E) > énucléation primaire
- Secondaire (pendant le traitement) > énucléation secondaire



Pharmacocinétique du melphalan dans l'humeur acqueuse

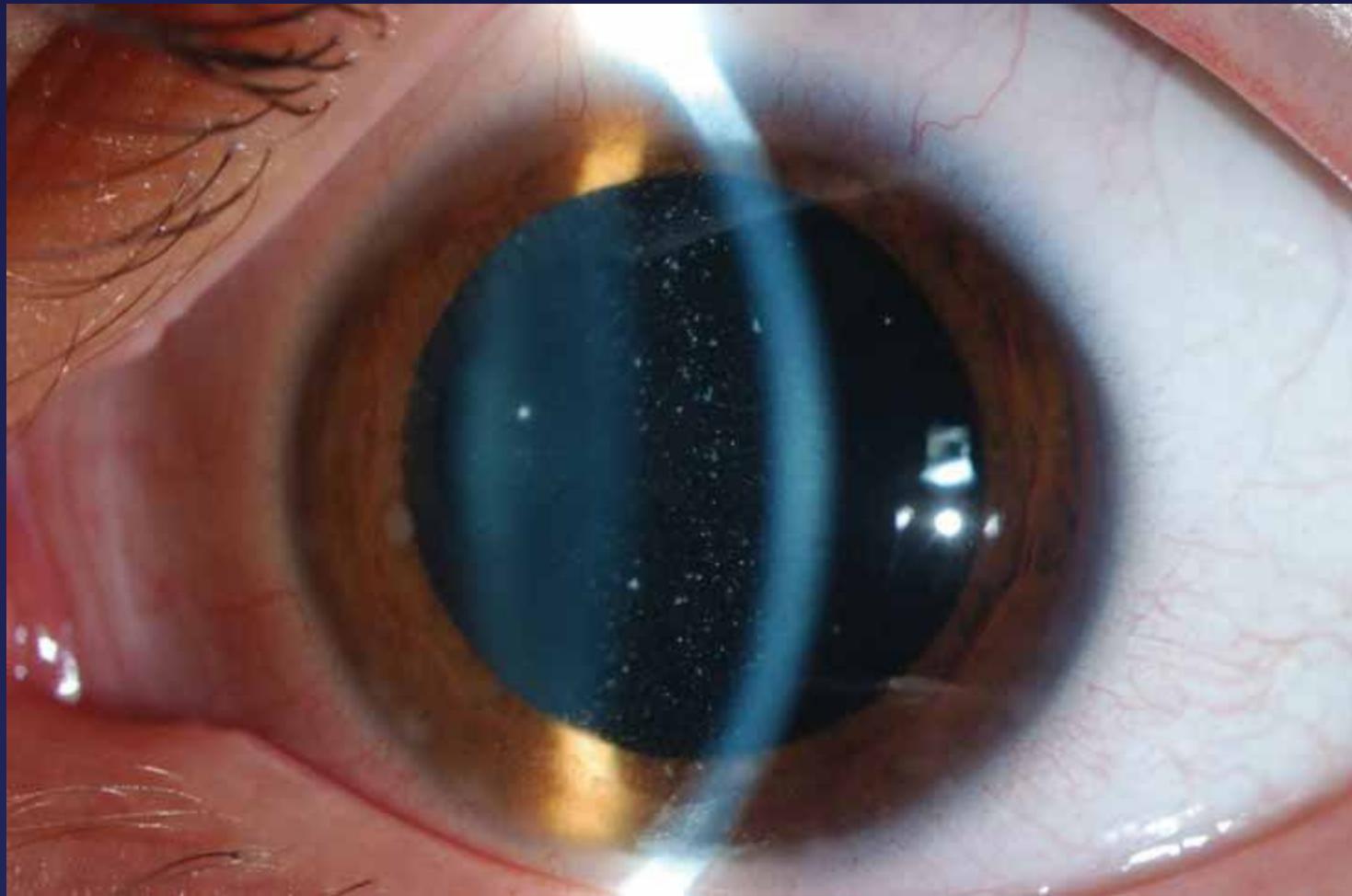


Elena ou la chute de l'ultime sanctuaire intra-oculaire du rétiniblastome

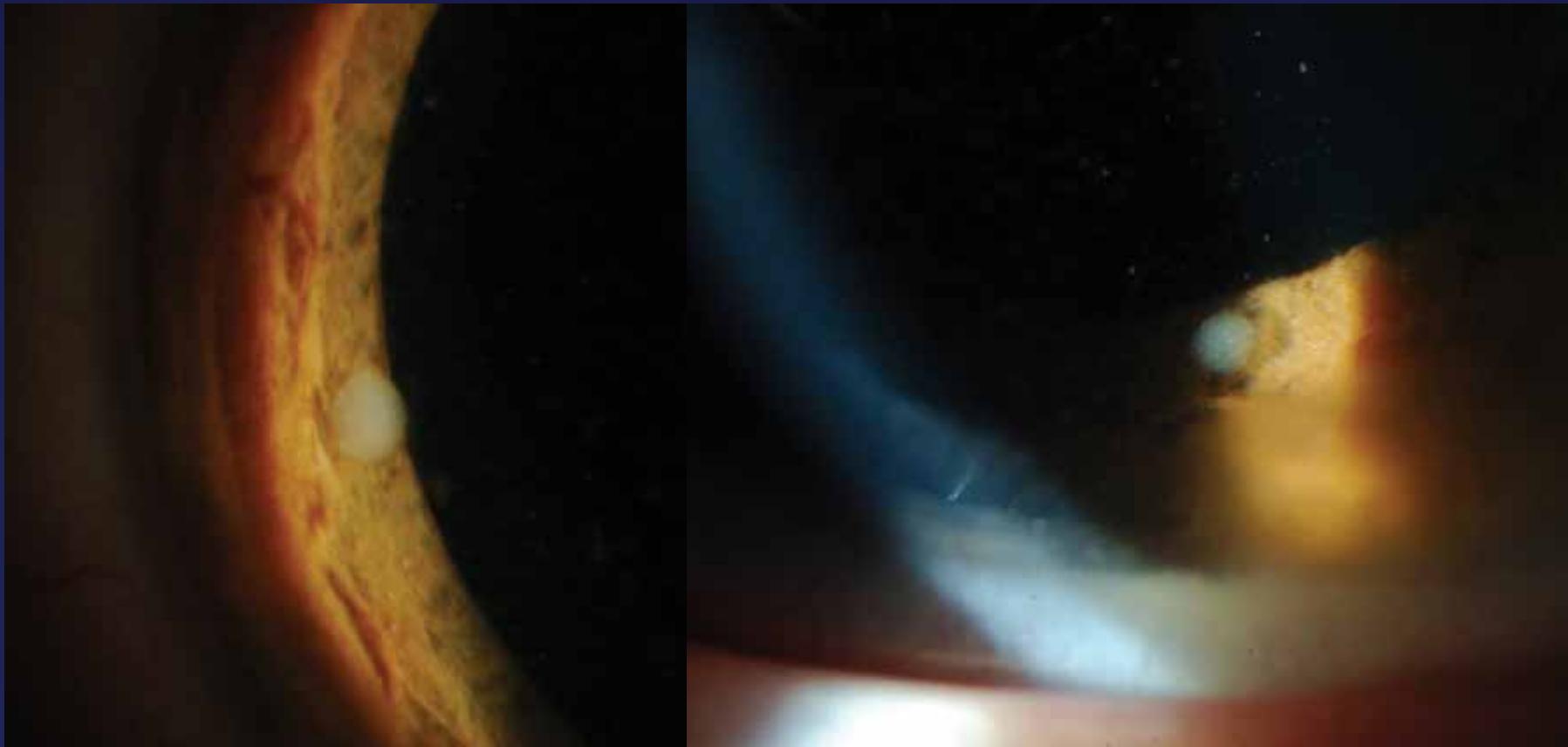
- Vision normale 1.0 OU
- Œil rouge avec pseudo-uvéite OS



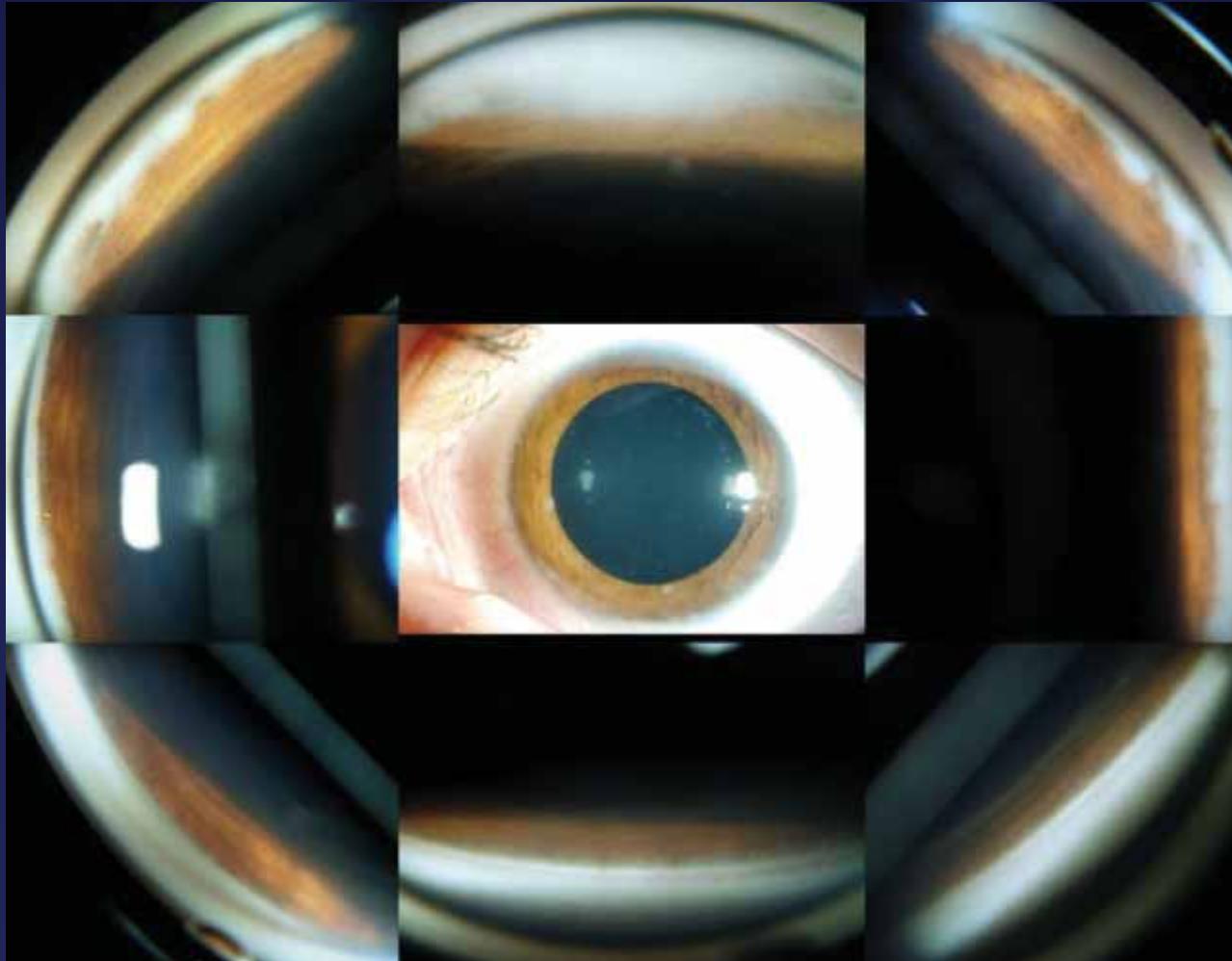
Biomicroscopie: amas de cellules libres



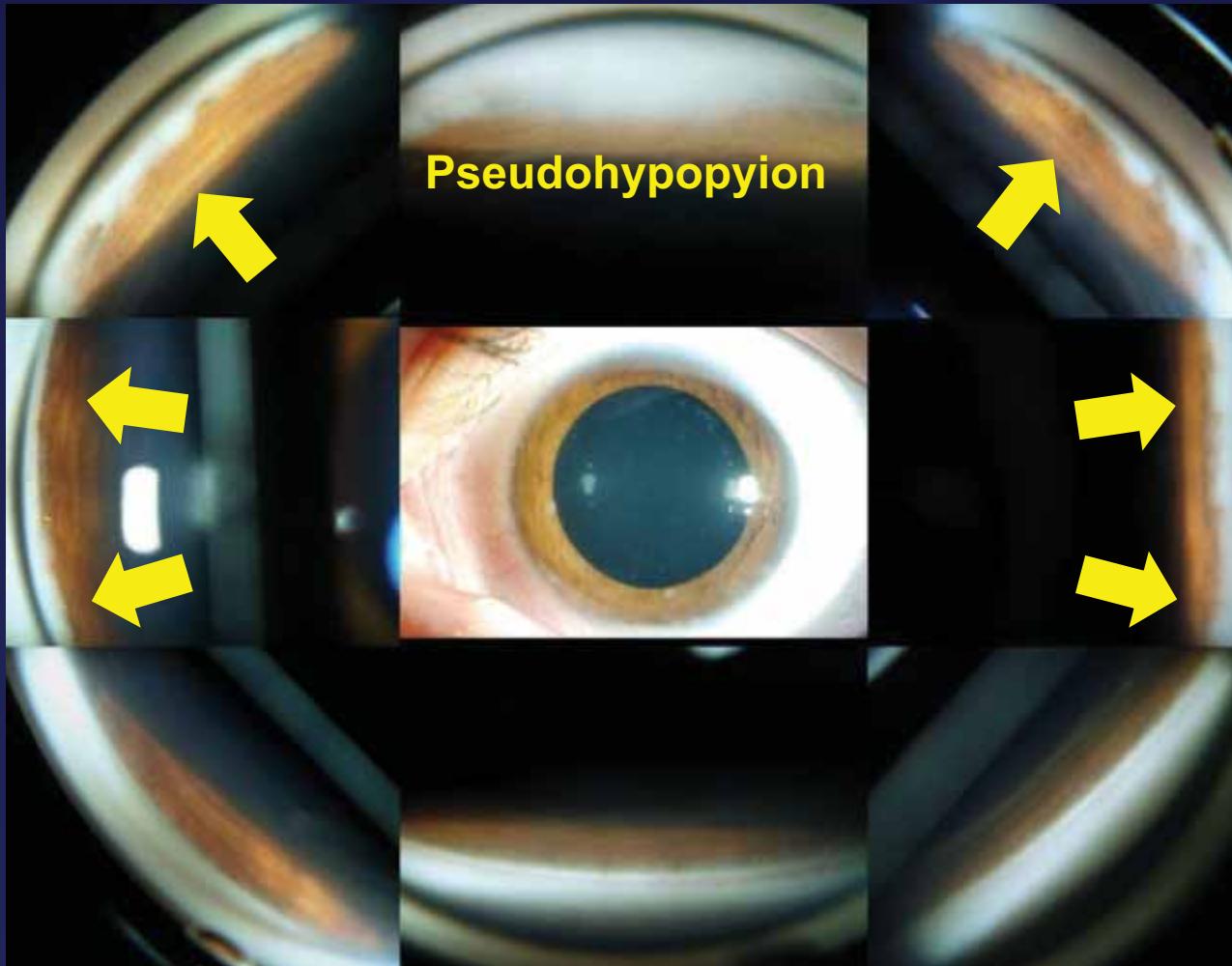
Biomicroscopie: nodules iriens + pseudohypopyon



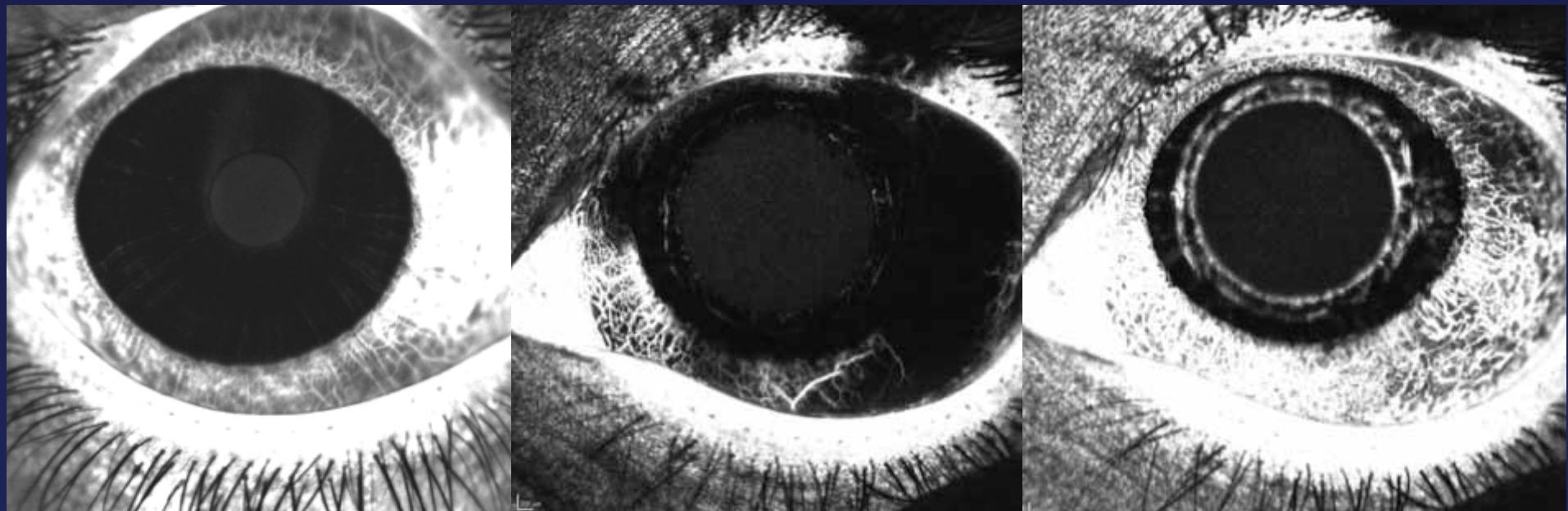
Gonioscopie: invasion de l'angle sur 270°



Gonioscopy: invasion of the angle 270°



Angiographie: rubéose irienne

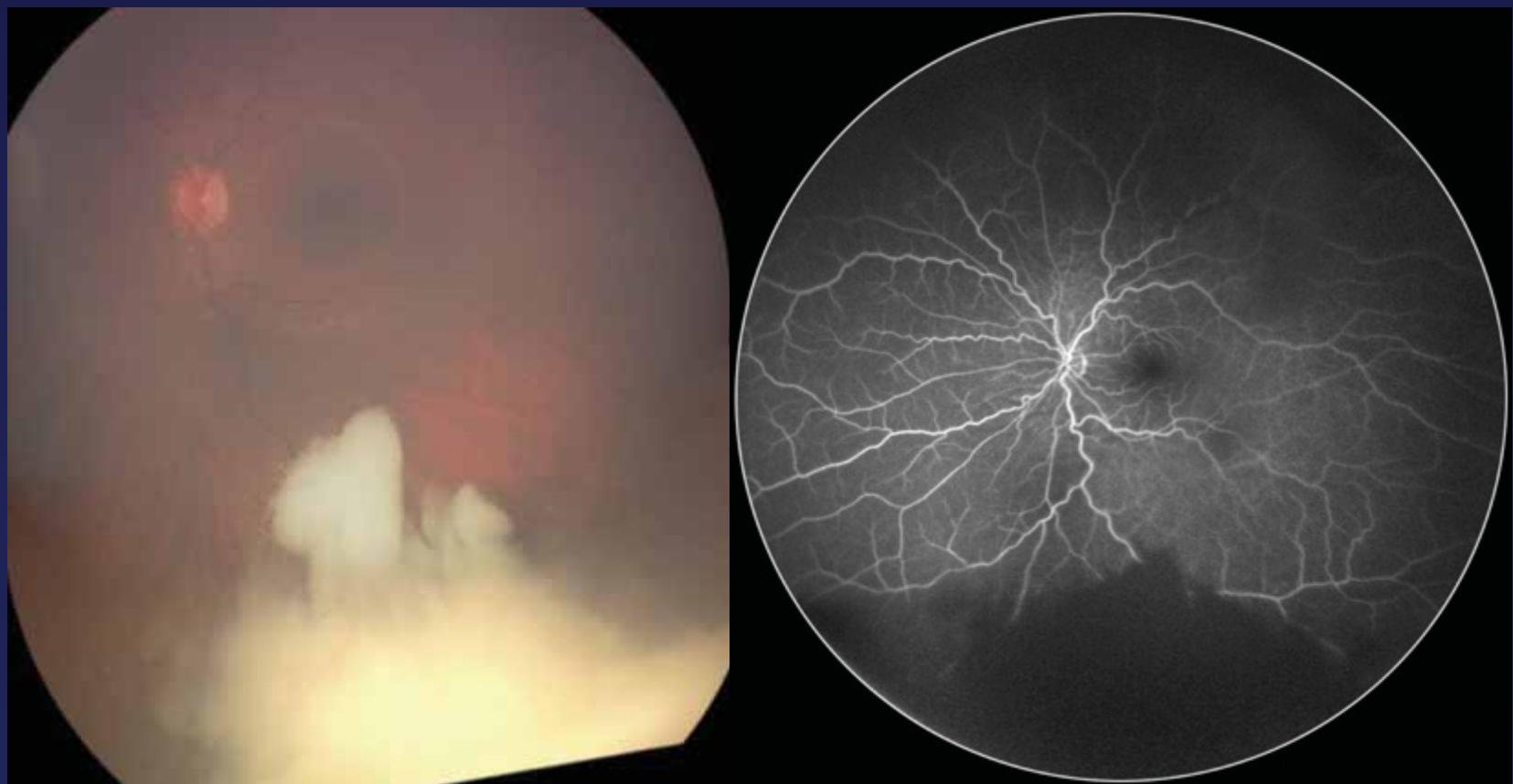


OD: 90s

OS: 26s

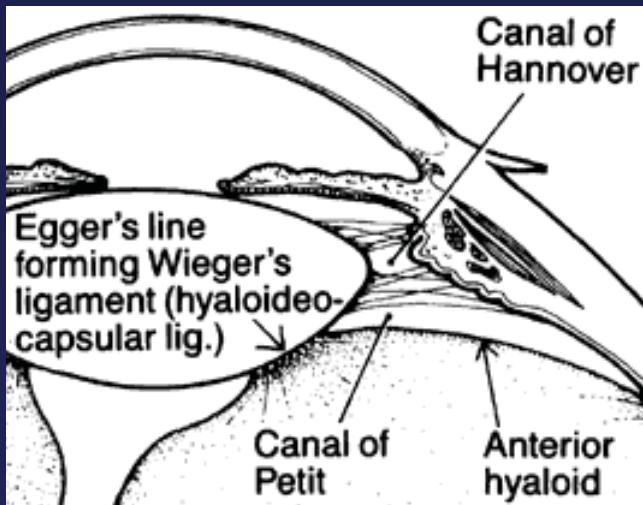
OS: 35s

Photographie et angiographie du fond d'oeil: essaimage vitréen masquant la tumeur primaire

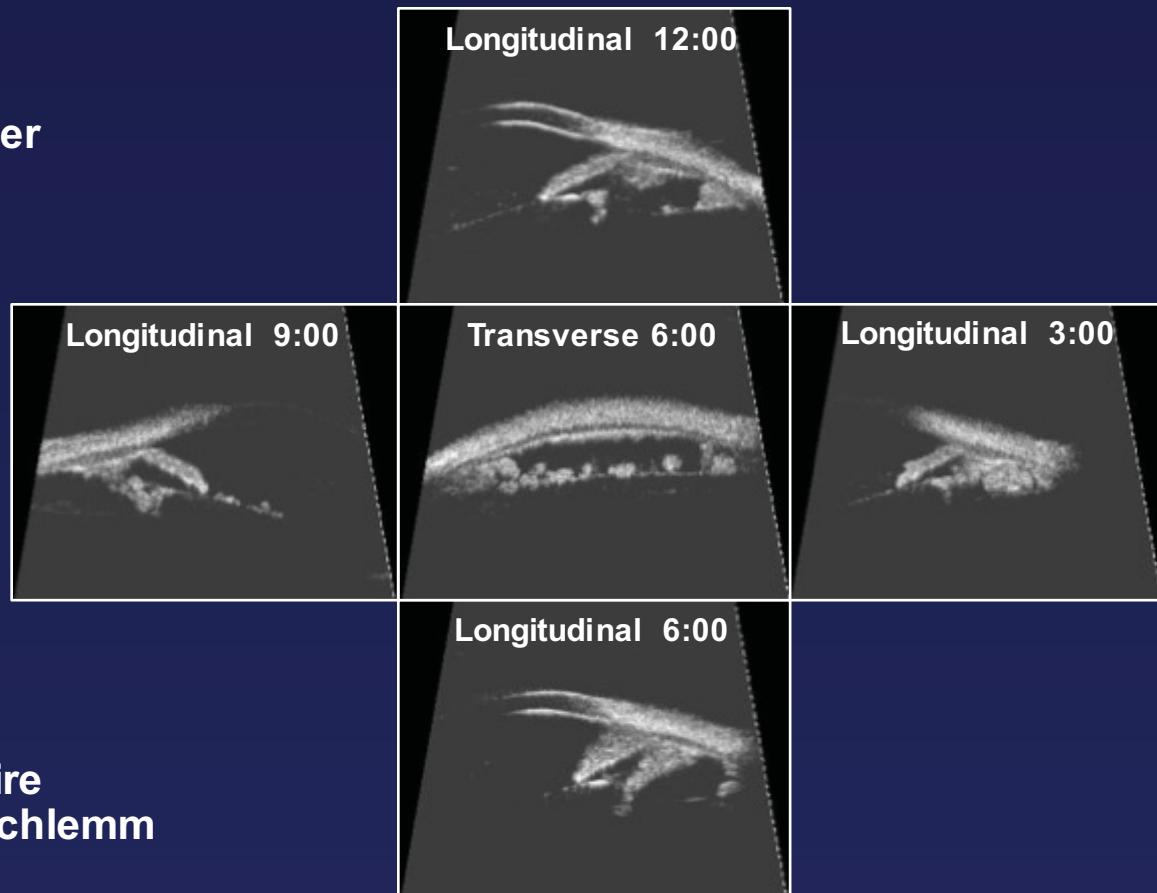


Biomicroscopie ultrasonique (35 mHz): Invasion de la chambre postérieure sur 360°

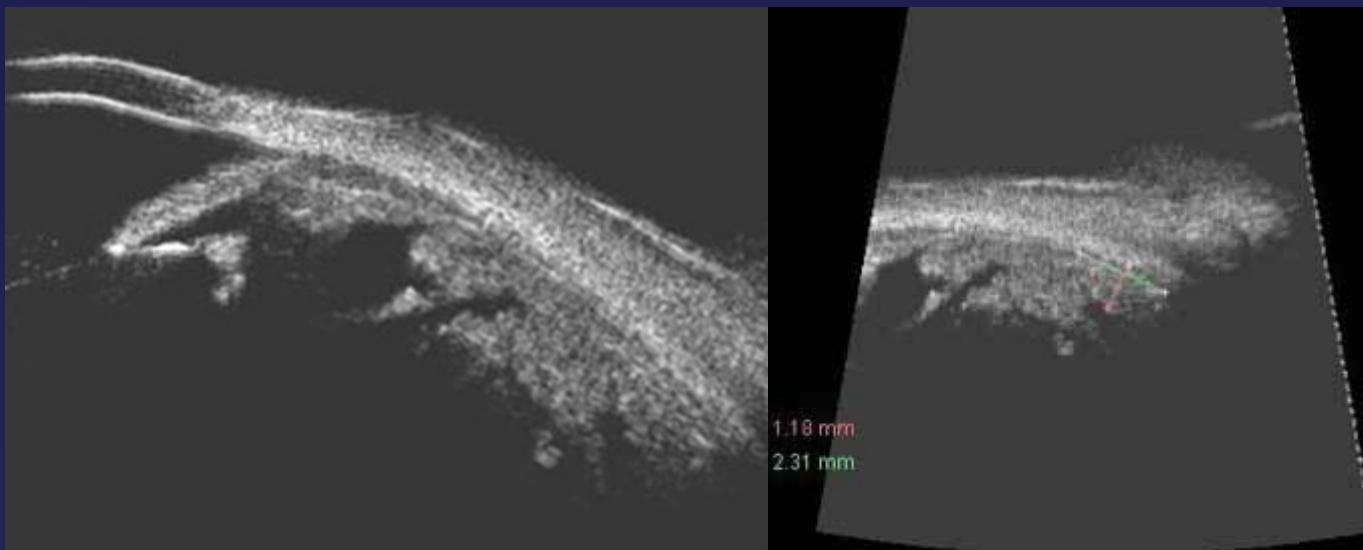
- Invasion du canal de Petit
- Invasion du canal de Hannover



- Pas d'invasion de l'iris
- Pas d'invasion du corps ciliaire
- Pas d'invasion du canal de Schlemm



Biomicroscopie ultrasonique (35 mHz): petite tumeur rétinienne à l'ora serrata à 5:30 (2.3x2.3x1.2mm)



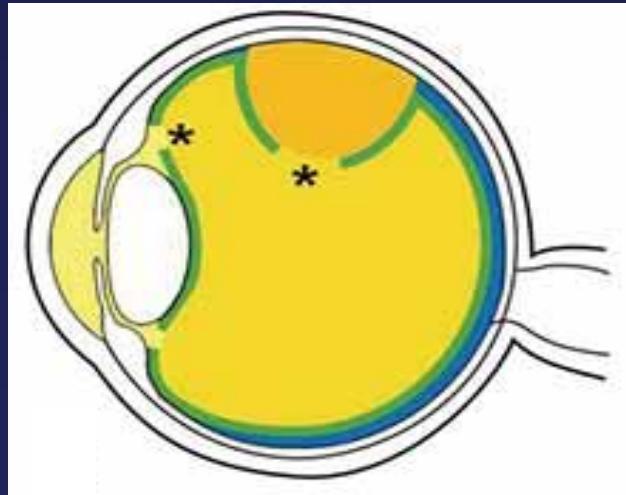
Rétinoblastome unilatéral antérieur diffus groupe E OS

- Vision normale 1.0 OU
- Invasion de la chambre antérieure
- Fermeture de l'angle tumorale 270°
- Invasion dde la chambre post. 360°
- Glaucome néovasculaire
- Tumeur primaire (2.3x2.3x1.2)
- Essaimage vitréen massif



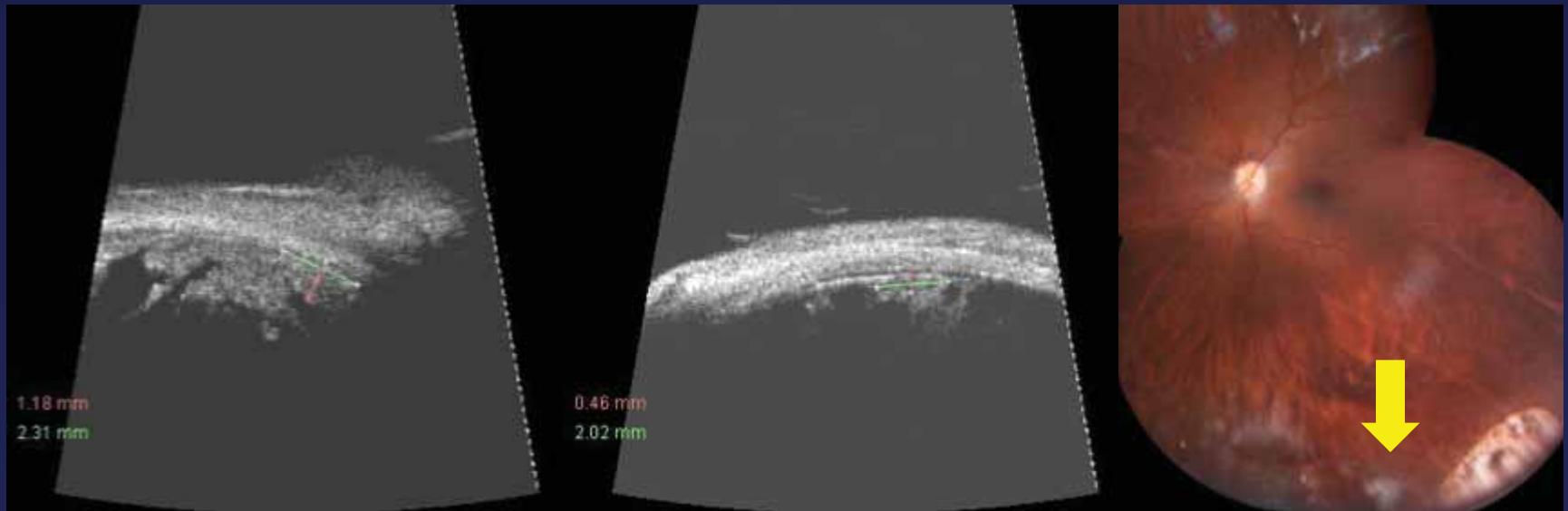
Stratégie thérapeutique

1. Traitement de la tumeur primaire
2. Traitement de l'essaimage vitréen
3. Traitement de l'essaimage caméruleaire



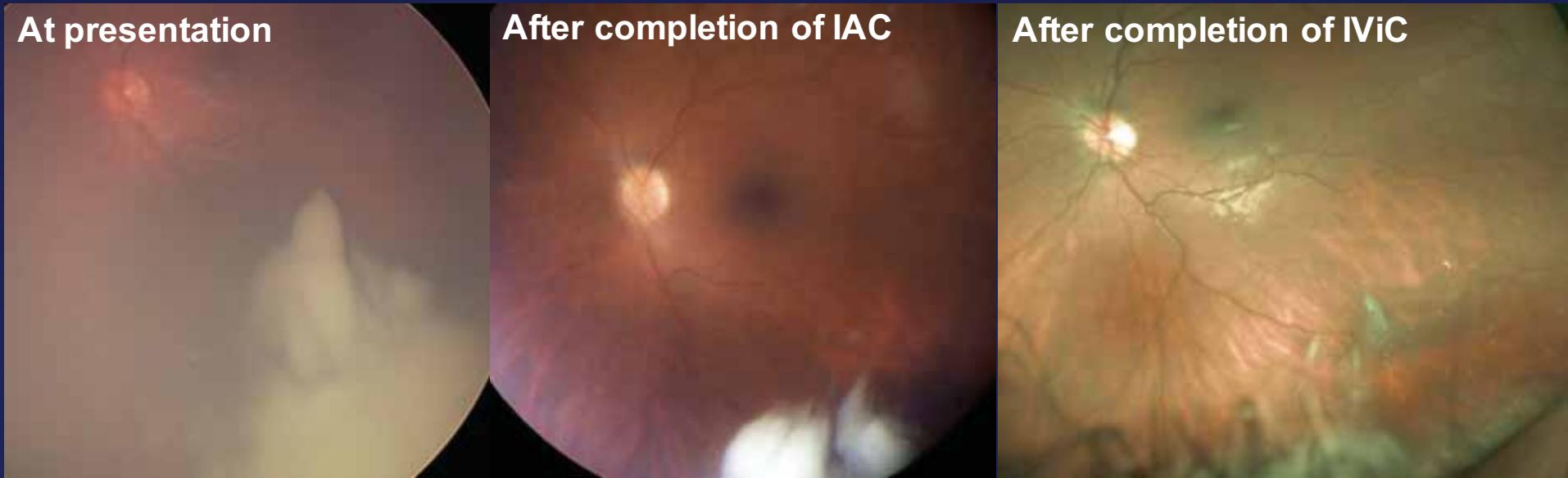
1) Traitement de la tumeur primaire

2 injections intra-artérielles de melphalan (total 10 mg)

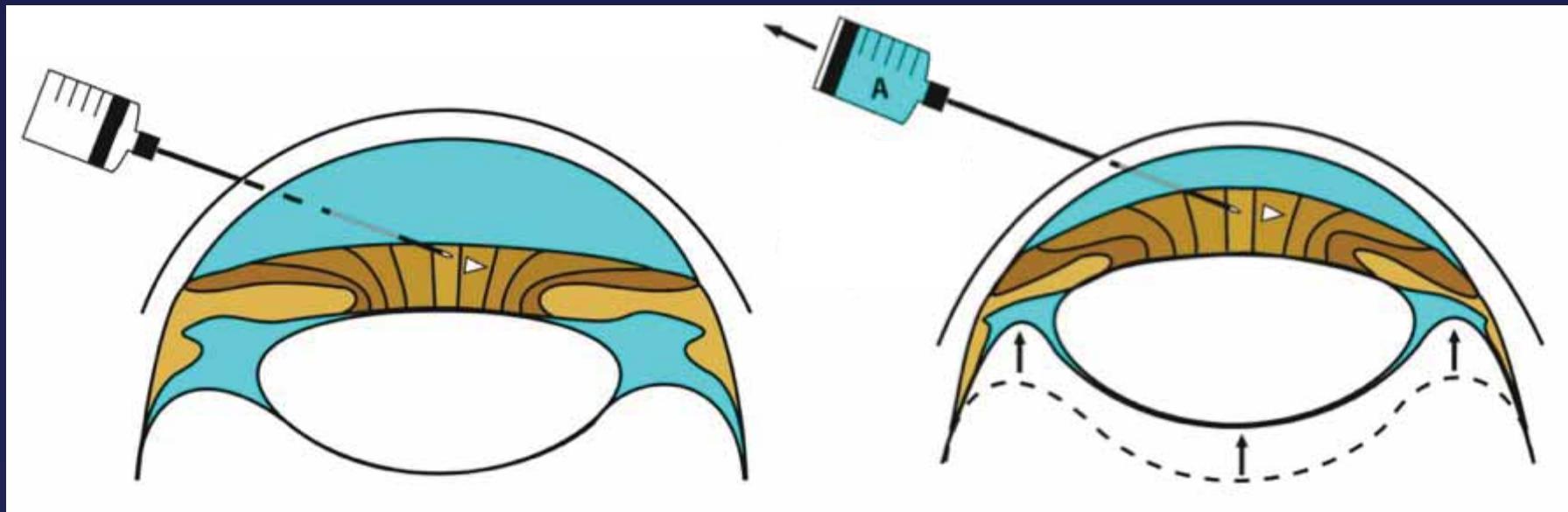


2) Traitement de l'essaimage vitréen

6 injections intra-vitréennes de melphalan (200 µg/mL)

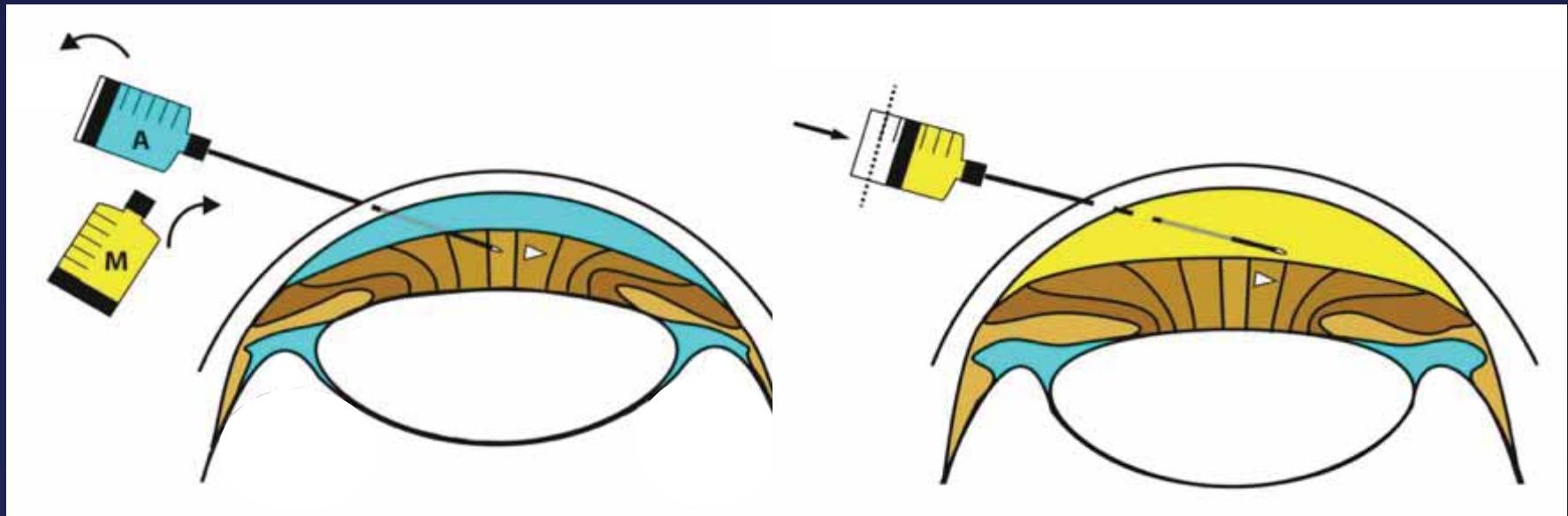


3) Chimiothérapie intra-camérale



- 1) Long passage de l'aiguille (34G)
en cornée claire périphérique
- 2) Aspiration de l'humeur acqueuse
des chambres antérieure et postérieure

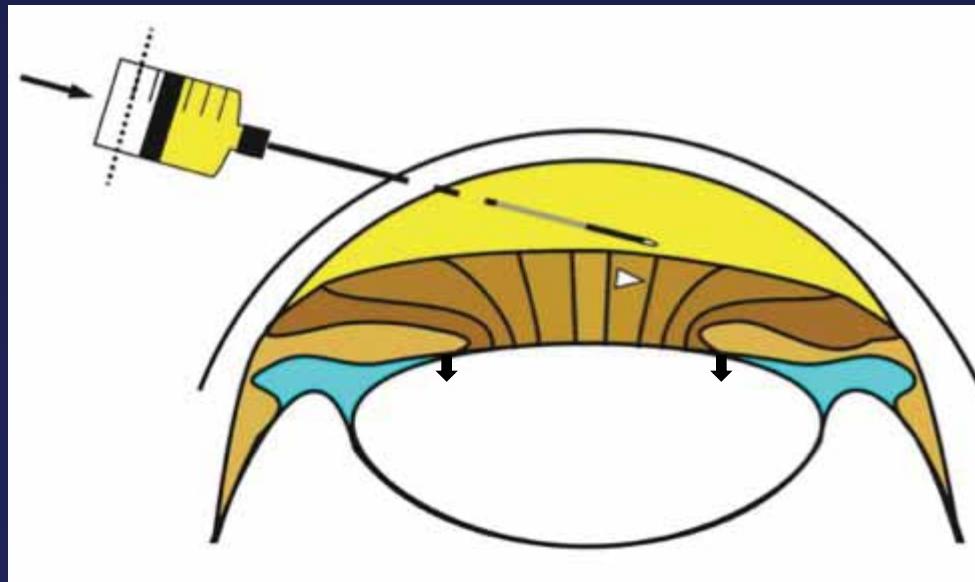
Chimiothérapie intra-camérale



3) Echange de seringue avec melphalan
à la concentration de 15 µg/mL

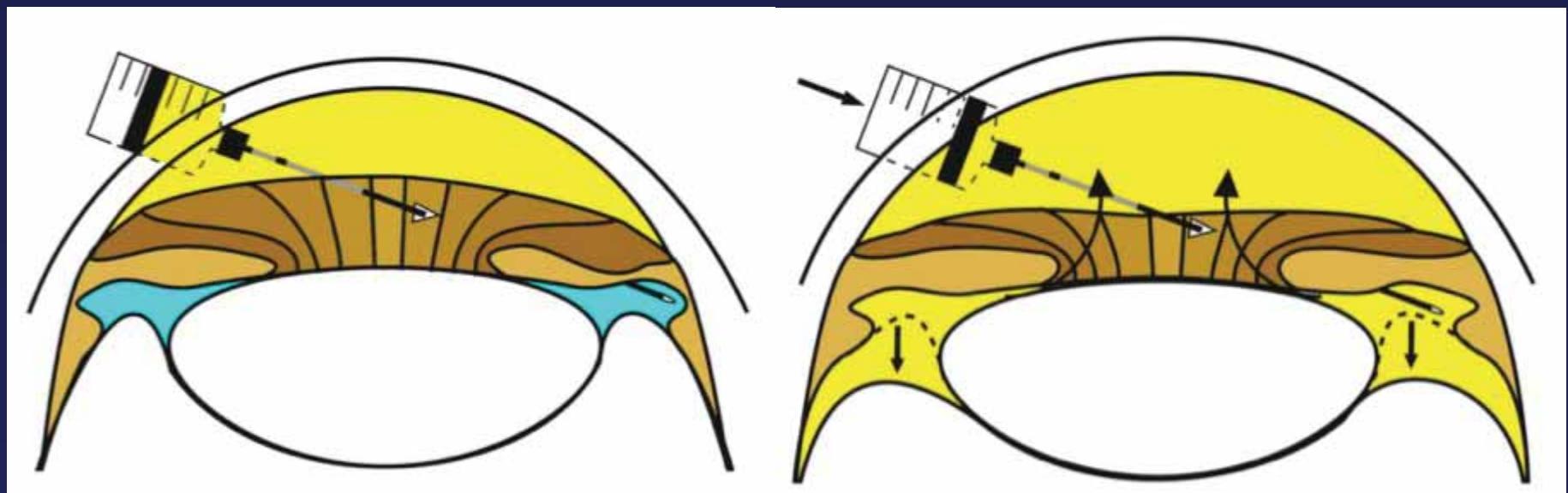
4) injection de 1/3 du volume de
paracentèse en chambre antérieure

Chimiothérapie intra-camérale



A ce stade on assiste à un bloc irido-lenticulaire inverse prévenant la diffusion en chambre postérieure

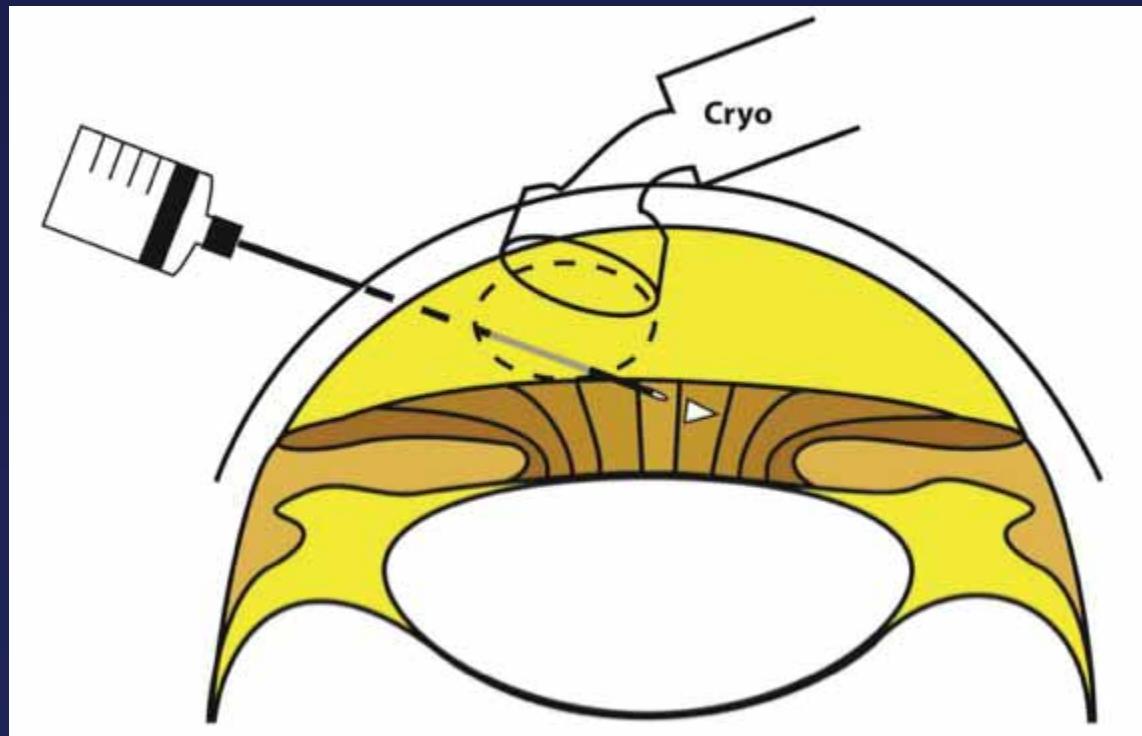
Chimiothérapie intra-camérale



5) Positionner l'aiguille en chambre postérieure au travers d'une iridoplastie basale créée au préalable created before

6) Injection trans-irienne des 2/3 restant avec remplissage rétrograde de la chambre antérieure

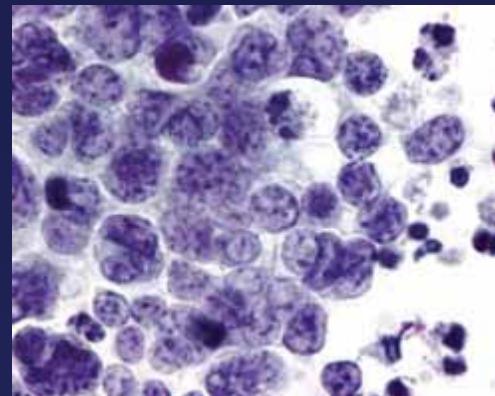
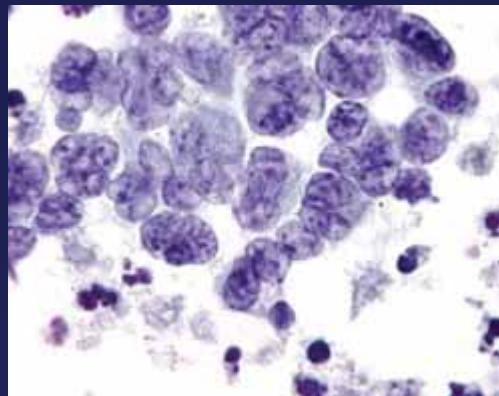
Chimiothérapie intra-camérale



7) Triple cryo-application du point d'entrée

3) Traitement de l'essaimage caméruleaire

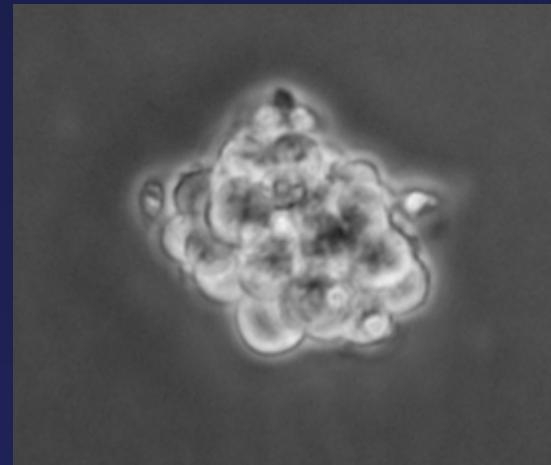
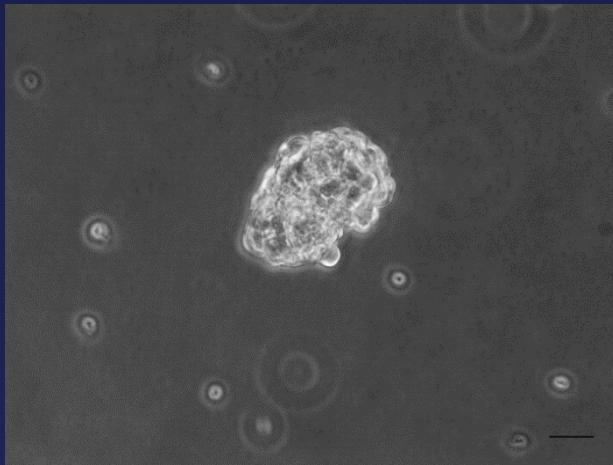
6 injections intra-caméruleaires de melphalan (6-10 µg/mL)



Cytopathologie: agrégats de cellules de rétinoblastome

3) Traitement de l'essaimage camérulaire

6 injections intra-caméruaires de melphalan (6-10 µg/mL)

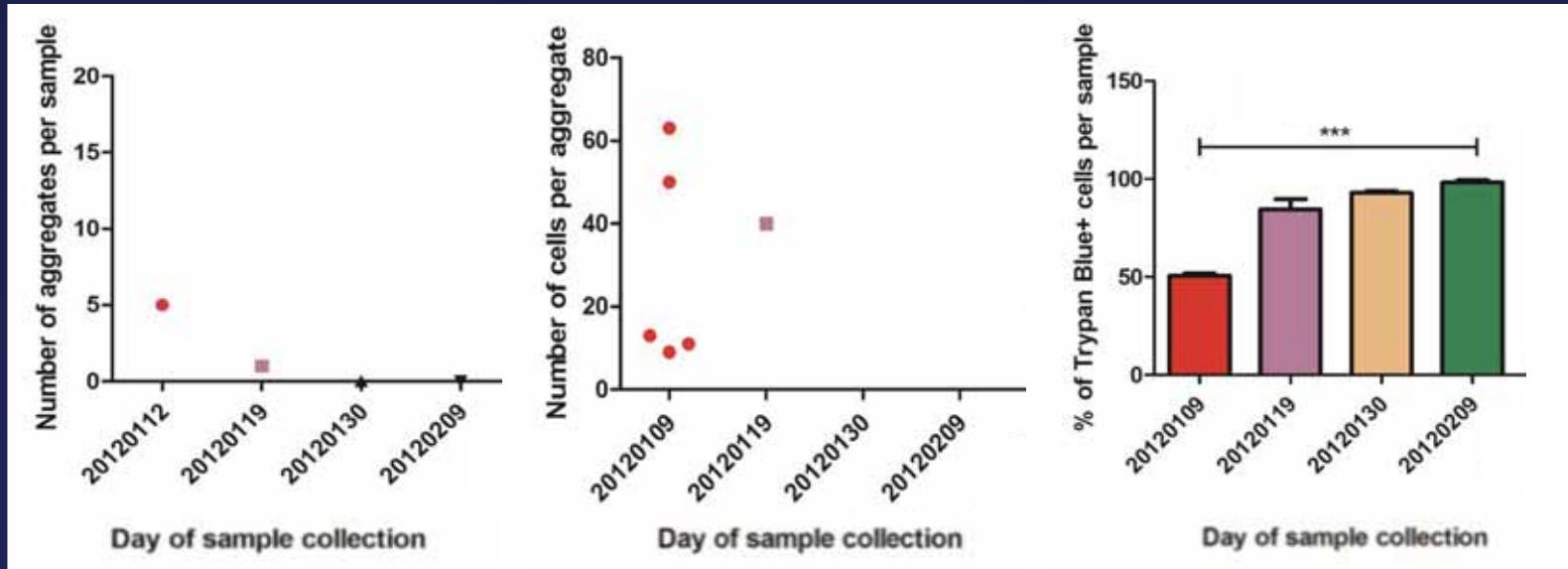


Culture cellulaire*: cellules isolées et sphères

* Sarah Decembrini

3) Traitement de l'essaimage caméruleaire

6 injections intra-caméruleaires de melphalan (6-10 µg/mL)



Rémission complète

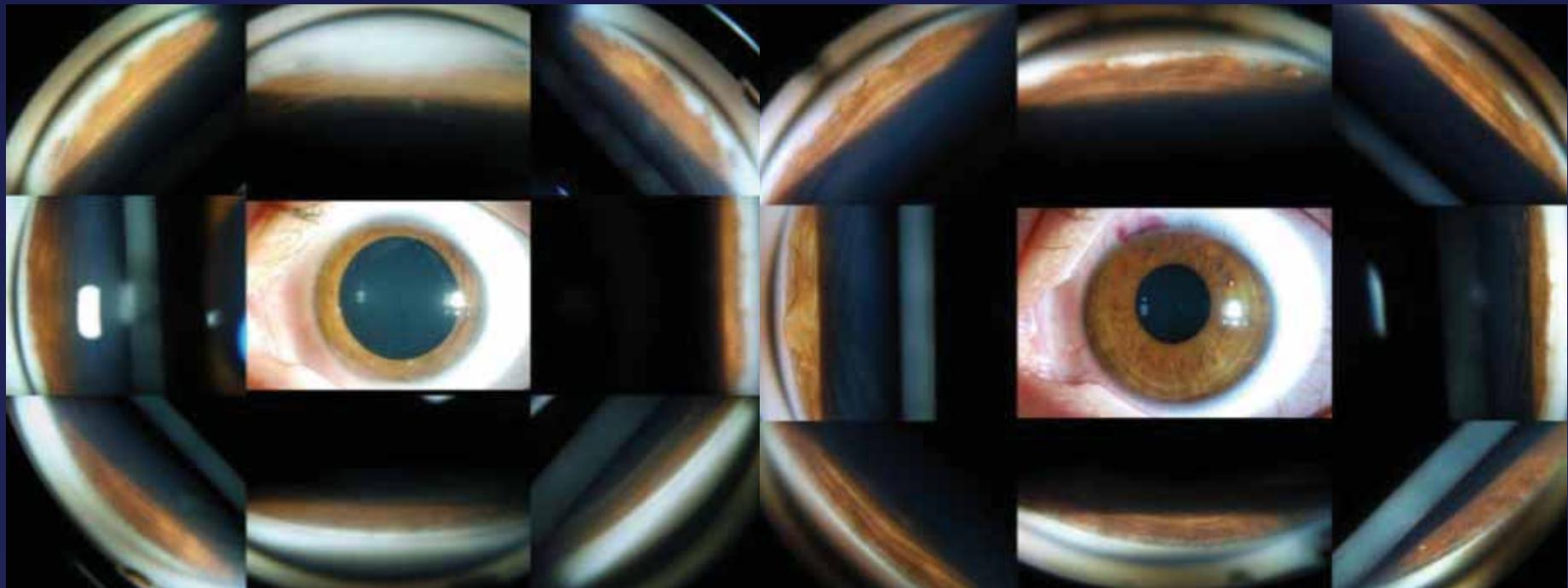
Après 6 injections intra-caméralaires (15 µg/mL)
+ intra-vitréennes de melphalan pour éviter
une contamination croisée



Chambres antérieure et postérieure libres de tumeur

Gonioscopie pre & post melphalan intracaméruleaire

Régression complète de l'invasion de chambre antérieure



Elena 5 ans plus tard: visus 1.0 OU



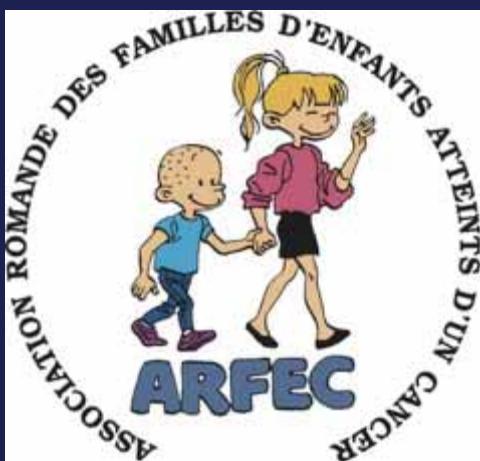
En conclusion: la combinaison d'injections intra-artérielle, intra-vitréenne et intra-caméruleaire

- Repousse les limites du traitement conservateur
 - Améliore le pronostic de conservation oculaire
 - A permis d'éradiquer la radiothérapie externe
- Diminue par 2 la durée des traitement (coût/bénéfice)
- Réduit drastiquement le recours à la chimio systémique

Cependant des progrès sont attendus pour réduire la toxicité via de nouvelles molécules et de nouveaux modes d'administration







FONDS NATIONAL SUISSE
SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
FONDO NAZIONALE SVIZZERO
SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION

krebsforschung schweiz
recherche suisse contre le cancer
ricerca svizzera contro il cancro
swiss cancer research



Fondations Vuilleumier
Fondation Elitha



