

LE MÉLANOME CUTANÉ DANS UNE PERSPECTIVE LIÉGEOISE

Actualisation de l'épidémiologie et avancées diagnostiques

P. QUATRESOOZ (1), R. HUSTINX (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Le mélanome cutané est un des pôles de recherche au CHU de Liège. Depuis une vingtaine d'années, le service de dermatopathologie avec l'appui du Groupe Mosan d'Etude des Tumeurs Pigmentaires observe l'évolution épidémiologique de ce cancer. Nous avons décelé un accroissement d'incidence du mélanome, plus particulièrement chez les femmes en âge de procréation. Nous avons aussi contribué et innové en matière de diagnostic clinique en introduisant la dermoscopie et en initiant la méthode ULEV et la biopsie de surface au cyanoacrylate. Sur le plan de la dermatopathologie, nous avons mis au point une batterie immunohistochimique permettant d'affiner le diagnostic et de définir des critères histopronostiques. Sur le plan du bilan d'extension, la technique du PET scan a été particulièrement affinée.

MOTS-CLÉS : *Mélanome – Epidémiologie – Dermoscopie – Biopsie de surface – Histopronostic – Immunohistochimie – PET scan*

INTRODUCTION

Dans leur ensemble, le mélanome cutané et les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires représentent les cancers les plus fréquents en pathologie humaine. Le mélanome se distingue des autres cancers cutanés par son caractère particulièrement agressif et par sa survenue fréquente chez des adultes jeunes. L'histoire moderne du mélanome a débuté il y a une trentaine d'années. Il a été établi que, dès qu'un mélanome cutané primitif atteignait 1 mm d'épaisseur, le risque d'une dissémination métastatique était déjà présent. A cette constatation dramatique s'ajoutait l'émergence d'une épidémiologie croissante chez les populations de race blanche vivant sous des climats particulièrement ensoleillés (Australie et sud des Etats-Unis). Cette situation a incité l'équipe de dermatopathologie à étudier la situation régionale du mélanome et à fonder à cet effet le Groupe Mosan d'Etudes des Tumeurs Pigmentaires (GMETP) (1). Où en sommes nous aujourd'hui et quelles sont les avancées obtenues dans la connaissance de l'épidémiologie du mélanome en région wallonne et dans le développement de nouvelles méthodes de diagnostic plus sensibles et spécifiques ? Ce texte est une brève synthèse des progrès réalisés en ces domaines au CHU de Liège.

(1) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire,
(3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire,
(4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, Liège.
(2) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Médecine Nucléaire, CHU du Sart Tilman, Liège.

CUTANEOUS MELANOMA IN A LIÈGE PERSPECTIVE

EPIDEMIOLOGICAL UPDATING AND DIAGNOSTIC PROGRESS

SUMMARY : Cutaneous melanoma is one of the research poles at the University Hospital of Liège. Since 20 years or so, the dermatopathology laboratory with the contribution of the Mosan Study Group of Pigmented Neoplasms have scrutinised the epidemiological evolution of this cancer. We have disclosed a sharp increase in the global incidence of melanoma, more particularly in women in child bearing age. We have also contributed and innovated in terms of clinical diagnosis by introducing dermoscopy and initiating both the ULEV method and the cyanoacrylate skin surface stripping. In the field of dermatopathology we have developed an immunohistological panel allowing to fine-tune the diagnosis and to define some histopronostic criteria. For the checkup of disease extension, the PET scan method has been particularly refined.

KEYWORDS : *Melanoma – Epidemiology – Dermoscopy – Skin surface biopsy – Histopronosis – Immunohistochemistry – PET scan*

AVANCÉES DÉTERMINANTES EN ÉPIDÉMIOLOGIE

Les études menées par le GMETP ont confirmé l'accroissement de l'incidence du mélanome cutané en Wallonie. En effet, nous avons constaté une augmentation de 69,9% du nombre de mélanomes depuis le début des années 90, alors qu'elle n'est que de 21,5% pour les carcinomes basocellulaires et de 50,3% pour les carcinomes spinocellulaires (2). La courbe de répartition des mélanomes en fonction de l'âge apparaît bimodale avec un premier pic d'incidence entre 20 et 50 ans (Fig. 1) touchant particulièrement la population féminine (2-5). Cette prépondérance féminine se matérialise par une augmentation du sex ratio F/H (Fig. 2).

Cette modification de l'incidence trouve son explication dans une meilleure détection, un diagnostic plus précoce, mais surtout dans un réel accroissement du nombre de cas de mélanome en relation avec les modifications de comportement vis-à-vis du Soleil dans l'enfance de la population concernée et avec la quantité plus importante de rayons solaires atteignant la surface terrestre suite à la réduction de la couche d'ozone (6). La mortalité liée au mélanome a également augmenté, mais dans une proportion moindre (7).

Les constats épidémiologiques que nous avons faits ont été récemment confortés par d'autres évaluations faites en Flandre. Au vu de

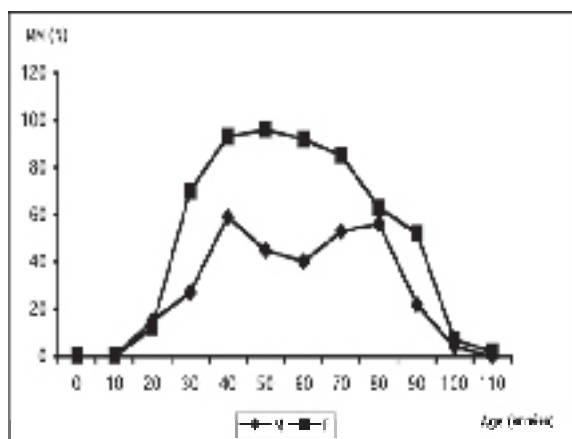


Figure 1 : Mélanomes chez les hommes et les femmes en fonction de l'âge (nombre total) (5).

ces données, il nous semble judicieux de modifier la stratégie des campagnes de dépistage du mélanome pour les recentrer en priorité sur la population féminine jeune.

AVANCÉES DÉTERMINANTES DANS L'ÉTABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC CLINIQUE

Les critères diagnostiques classiques ABCDE de l'examen standard à l'œil nous ont prouvé leur utilité. Cependant, seuls les mélanomes ayant déjà une extension marquée sont identifiés par cette démarche (7, 8). Dans la recherche d'une plus grande sensibilité de l'examen clinique, nous avons fait connaître la méthode de la dermoscopie ou microscopie de surface *in vivo* (9). Cet examen des structures sous-jacentes à la surface cutanée révèle une hétérogénéité de coloration qui ne se distingue pas à l'œil nu ainsi que des types de pigmentation particulièrement associés aux lésions mélanocytaires malignes (8). D'autre part, nous avons mis au point une méthode originale appelée «ultraviolet light-enhanced visualization» (ULEV) (10). Ces méthodes d'observation s'avèrent très sensibles et permettent de déceler des lésions suspectes, même très petites, méritant une exérèse à visée diagnostique.

AVANCÉES DÉTERMINANTES DANS L'ÉTABLISSEMENT DU DIAGNOSTIC MICROSCOPIQUE

La biopsie de surface met en évidence la présence de mélanocytes atypiques dans la couche cornée du mélanome (11). La biopsie de surface est un outil important dans l'algorithme décisionnel quant à l'excision d'une lésion pigmen-

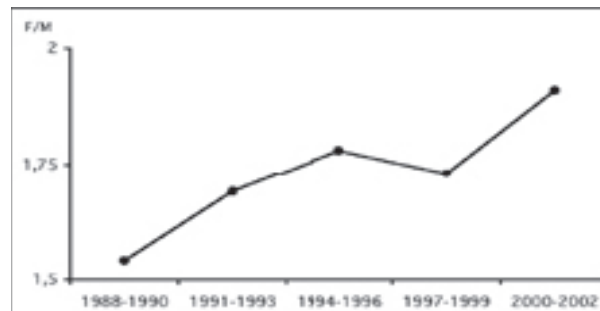


Figure 2 : Evolution du rapport femme/homme pour le mélanome (5).

tée, mais n'apporte nullement de diagnostic de certitude.

AVANCÉES DÉTERMINANTES DANS L'HISTOPRONOSTIC

L'aspect histologique des tumeurs mélanocytaires est très varié (12). Le diagnostic histologique s'est affiné au fil du temps grâce à l'immunohistochimie (13). La combinaison de 4 catégories d'anticorps nous a permis de définir 6 catégories parmi les lésions mélanocytaires atypiques (13). Les anticorps dirigés contre la protéine S100, la tyrosinase et contre l'antigène mélanocytaire reconnu par les lymphocytes T (Melan-A) confirment la nature mélanocytaire des cellules et détectent d'éventuelles cellules isolées. Le HMB-45 et le NKi-C3 interviennent comme marqueurs potentiels de progression néoplasique en association avec le Ki-67 évaluant l'activité proliférative de la lésion. Les modifications du stroma péri-tumoral sont étudiées par l'évaluation de la densité intratumorale en dendrocytes dermiques de type 1 révélés par l'anticorps anti-Facteur XIIIa, et par l'estimation de l'angiogenèse tumorale à l'aide de l'anticorps anti-UEA-1. Les 6 catégories lésionnelles couvrent un spectre allant des lésions bénignes aux mélanomes. Parmi les lésions intermédiaires se trouvent les lésions mélanocytaires bénignes soumises à une irradiation solaire importante ou des influences hormonales, mais également des lésions cliniquement et histologiquement atypiques. Le profil immunohistochimique de ces lésions montre une fraction proliférative légèrement augmentée, une positivité hétérogène pour les marqueurs potentiels de progression néoplasique. Ces lésions ne répondant pas aux critères histologiques de classification sont étiquetées «mélanocytomes» afin de les différencier des naevus stimulés, dysplasiques et autres entités bien définies (14-16). Ces mélanocytomes sont qualifiés d'atypiques quand leur profil immunohistochimique montre un potentiel

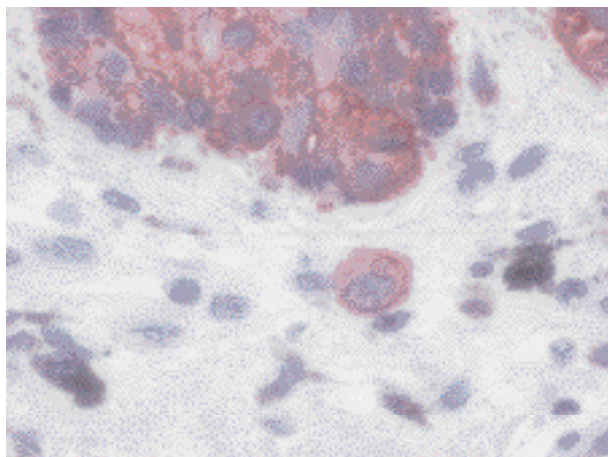


Figure 3 : Micrométastase satellite unicellulaire en immunohistochimie.

évolutif indéterminé sous forme d'une positivité significative pour les marqueurs potentiels de progression néoplasique (HMB-45 et NKI-C3) (13). L'immunohistochimie dégage également des indices histopronostiques venant s'ajouter aux critères communément admis tels l'indice de Breslow (épaisseur tumorale maximale), la présence ou non d'une ulcération, le niveau d'infiltration selon Clark, l'infiltrat inflammatoire, la régression tumorale. En effet, le panel histochemique réalisé de façon systématique sur tout mélanome évalue l'activité proliférative et l'angiogenèse, paramètres histopronostiques communs à d'autres tumeurs malignes.

Nos études nous ont permis de faire évoluer le concept de «micrométastases satellites en transit» (17). Initialement, ce terme s'appliquait à la présence de lésions satellites cliniques ou histologiques en périphérie de la lésion primaire. La classification AJCC définit de telles micrométastases comme des amas cellulaires néoplasiques d'au moins 0,05 mm, distincts de la masse tumorale principale (18); ultérieurement, de tels amas identifiés en immunohistochimie ont été admis dans la définition. Cependant, nos résultats montrent une association entre la présence de micrométastases satellites «uni- ou paucicellulaires», de taille inférieure à celle retenue dans la définition princeps, et le risque d'infiltration du ganglion sentinelle (17). Ces micrométastases satellites unicellulaires sont définies comme une cellule de morphologie compatible avec une cellule néoplasique, située à distance de la masse tumorale principale et positive pour la protéine S100 et au moins un deuxième anticorps d'identification mélanocytaire (Fig. 3). Si de telles micrométastases ne sont détectées que dans 2,6% des cas en histologie standard, l'analyse immunohistochimique amène ce pourcentage à 12,4%. Parmi les patients dont le ganglion

sentinelle était infiltré, 60% étaient porteurs de micrométastases satellites unicellulaires; d'autre part, parmi les lésions présentant des micrométastases satellites unicellulaires, seules 29,3% ne s'accompagnaient pas d'infiltration du ganglion sentinelle. Cette relation histopronostique entre la présence de telles micrométastases satellites unicellulaires et le risque d'infiltration du ganglion sentinelle nous a amenés à considérer la présence de ces micrométastases unicellulaires comme une indication d'exérèse du ganglion sentinelle au même titre qu'une épaisseur tumorale égale ou supérieure à 1 mm. Ceci trouve évidemment tout son intérêt dans les lésions inframillimétriques dont le potentiel métastatique imprévisible jusqu'à présent était bien établi. Les micrométastases satellites unicellulaires pourraient être l'expression morphologique du potentiel biologique des mélanocytes tumoraux à disséminer selon une voie qui leur est propre au sein de la matrice extracellulaire, et plus particulièrement le long de la membrane basale des structures vasculaires. L'identification de ces cellules pourrait donc nous permettre de déceler les mélanomes de moins de 1 mm à risque de dissémination.

AVANCÉES DÉTERMINANTES DANS LA RECHERCHE DE MÉTASTASES

Nous avons vu que la recherche de métastases dans les ganglions de drainage est effectuée avec une sensibilité extrêmement élevée. L'imagerie ne peut en aucune façon approcher une telle sensibilité, et la tomographie à émission de positons (TEP ou PET-scan) n'échappe pas à cette règle. Sa sensibilité dans la détection de l'envahissement ganglionnaire est médiocre, en particulier lorsqu'elle est comparée aux méthodes décrites ci-dessus. En revanche, la TEP au FDG est utile dans la recherche des métastases à distance, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à celles des méthodes dites conventionnelles (18-22). Couplée à une TDM (scanner à rayons X) réalisée à faible dose, elle permet l'exploration du corps entier en un temps raisonnable et sans aucune contre-indication, ni effet secondaire. Il est maintenant bien démontré que la TEP/TDM est supérieure à la TEP seule et à la TDM seule dans toutes les indications concernant le mélanome (23). La TEP/TDM se positionne ainsi dans la recherche de lésions secondaires, au moment du diagnostic, chez les patients à risque, dans la recherche précoce de la récurrence, toujours chez des patients sélectionnés (à risque) et dans l'évaluation d'opérabilité d'une métastase unique décelée par d'autres examens (18).

REMERCIEMENTS

Nous remercions les membres du GMETP qui participent activement à la recherche sur le mélanome. Le GMETP est composé des docteurs J.E. Arrese, G. Blaise, R. Bourguignon, C. Braham, M. Broux, N. Claessens, F. Cornil, M. Damseaux, J.M. Darcis, J. Dehavay, P. Delvoye, C. Flagothier, A.L. Fraiture, C. Franchimont, I. Fumal, F. Goffin, F. Henry, J.F. Hermanns, T. Lê, M. Lesuisse, C. Letawe, B. Letot, O. Martalo, F. Mauhin, S. Mostinckx, A. Nikkels, P. Paquet, G.E. Piérard, P. Quatresooz, N. Tassoudji, L. Thirion, E. Uhoda, I. Uhoda, V. Willemaers.

Nous remercions également le «Fonds d'Investissement de la Recherche Scientifique» (FIRS) du CHU de Liège pour le support qu'il a pu nous apporter.

BIBLIOGRAPHIE

- Piérard GE.— The Mosan study group of pigmented neoplasms. *Dermatologica*, 1988, **176**, 124-129.
- Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Reports*, 2004, **12**, 111-114.
- Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Cornil F, et al.— Les mélanomes cutanés, un spectre de cancers émergents chez la femme en région wallonne. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 495-499.
- Quatresooz P, Uhoda I, Fumal I, et al.— Revisiting the gender-linked melanoma burden. *Dermatology*, 2004, **209**, 197-201.
- Quatresooz P.— Contribution à l'étude de caractéristiques immunophénotypiques du stroma péritumoral et cicatriciel dans la peau. *Thèse de Doctorat en Sciences Médicales*, Faculté de Médecine, Université de Liège, 2006.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Quand solaire rime avec scolaire. Une enquête sur les risques de mélanome auprès de 3695 élèves d'écoles primaires liégeoises. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 88-92.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment j'explore... un patient atteint de mélanome : actualisation d'un algorithme. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 12, 837-843.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Quatresooz P, et al.— Hic et nunc. Naevus ou mélanome ? *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 43-47.
- Piérard-Franchimont C, Goffin V, Piérard GE.— La dermoscopie : imagerie magnifiée des tumeurs cutanées pigmentaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 180-186.
- Quatresooz P, Petit L, Uhoda I, et al.— Mosaic subclinical melanoderma. An Achilles heel for UV-related epidermal carcinogenesis ? *Int J Oncol*, 2005, **25**, 1763-1767.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Arrese Estrada J, et al.— Cyanoacrylate skin surface strippings as an improved approach for distinguishing dysplastic nevi from malignant melanomas. *J Cutan Pathol*, 1989, **16**, 180-182.
- Brochez L, Verhaeghe E, Grosshans E, et al.— Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol*, 2002, **196**, 459-466.
- Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
- Quatresooz P, Piérard GE.— Immunohistochemical investigation of $\alpha 1$ (IV) and $\alpha 5$ (IV) collagen chains in a broad spectrum of melanocytic tumours. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 161-168.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Revisiting melanocytomas and spitzoid lesions. *Am J Dermatopathol*, sous presse.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Diagnostic challenge of desmoplastic melanoma. *Trends Cancer Res*, sous presse.
- Claessens N, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical detection of incipient melanoma micro-metastases. Relationship with sentinel lymph node involvement. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 107-110.
- Balch ChM, Buzaid AC, Soony SJ, et al.— Final version of the American Joint Committee on cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 3635-3648.
- Paquet P, Hustinx R, Rigo P, Piérard GE.— Malignant melanoma staging using whole-body positron emission topography (PET). A report of two cases illustrating the clinical usefulness of metabolic imaging. *Melanoma Res* 1998, **8**, 59-62.
- Paquet P, Henry F, Belhocine T, et al.— An appraisal of 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for melanoma staging. *Dermatology*, 2000, **200**, 167-169.
- Belhocine T, Piérard GE, de la Brassinne M, et al.— Staging of regional nodes in AJCC stages I and II melanoma : 18 FDG PET imaging versus sentinel node detection. *The Oncologist*, 2002, **7**, 271-278.
- Paquet P, Hustinx R, Rigo P, Piérard GE.— Malignant Melanoma. Oehr P, Biersack HJ, Coleman RE, eds. *PET and PET CT in Oncology*. London, England : Springer Ltd, 2003, 259-265.
- Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, et al.— Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N-and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 1178-1187.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.