

VOIR LES CANCERS CUTANÉS EN 3D ET SURVIVRE

G.E. PIÉRARD (1)

RÉSUMÉ : L'incidence des cancers cutanés ne cesse de croître malgré les campagnes de sensibilisation de la population et des initiatives de dépistage. Pour répondre en partie à ce défi, nous avons conçu un film 3D avec l'aide de tous les services universitaires belges de dermatologie. Voir l'impact des ultraviolets dans la cellule en était le thème. Plusieurs réflexions pratiques d'actualité en découlent, notamment les questions relatives à la génotoxicité de la lumière, la prévention primaire des cancers cutanés, l'impact de l'actinodermatose et de la cancérogenèse en champs, l'épidémiologie des cancers cutanés, la dualité des mélanomes aux pronostics contrastés, et la reconnaissance des cellules souches du mélanome.

MOTS-CLÉS : *Cancer - Carcinome basocellulaire - Carcinome spinocellulaire - Kératose actinique - Mélanome à croissance rapide - Mélanome à croissance lente - Cellule souche*

LOOKING AT 3D IMAGING OF SKIN CANCERS AND SURVIVE

SUMMARY : The incidence of skin cancers is still on the rise despite information provided to the public and to cancer screening initiatives. We designed a 3D movie with the support of all Belgian university departments of dermatology. Looking at the impact of ultraviolet light in cells was the objective of this presentation. Several themes of actuality were addressed including genotoxicity of light, the primary prevention of skin cancers, the field actinodermatosis and cancerogenesis, the skin cancer epidemiology, the duality of skin melanomas with contrasted prognoses, and the recognition of melanoma stem cells.

KEYWORDS : *Cancer - Basal cell carcinoma - Squamous cell carcinoma - Actinic keratosis - Fast-growing melanoma - Slow-growing melanoma - Stem cell*

INTRODUCTION

Un projet interuniversitaire belge vient de se concrétiser en matière de cancers cutanés (1, 2). Nous l'avons piloté de Liège et nous avons eu l'appui de toutes les équipes universitaires belges dévolues au diagnostic et au traitement des maladies cutanées (Tableau I). Il a reçu l'appui logistique des Sociétés Avène, Bioderma, La Roche Posay et Meda.

Depuis plus de 20 ans, le Groupe Mosan d'Etude des Tumeurs Pigmentaires (Tableau II) a colligé des informations relatives à l'épidémiologie des cancers cutanés en Wallonie (3-8). Il est apparu que les cancers cutanés touchent la population avec une incidence toujours grandissante. Nos résultats viennent d'être confirmés au niveau national. Cette évolution épidémiologique ne semble pas freinée par les progrès réalisés dans le domaine du diagnostic précoce. De plus, il s'avère que les campagnes dites de dépistage menées en Belgique, comme ailleurs dans le monde, n'ont pas un impact immédiat sur le nombre de mélanomes diagnostiqués (9) et elles restent désespérément inefficaces dans la réduction de la mortalité due au mélanome.

Une révision des procédures de prévention, de diagnostic précoce et de traitement s'avèrait appropriée. Le tout devait reposer sur des concepts nosologiques actualisés et applicables dans la routine quotidienne des médecins.

AVÈNEMENT DE L'IMAGERIE 3D

Nous sommes à un tournant historique. Après le passage du muet au parlant, après l'arrivée de la couleur, le cinéma vit une autre révolution par la perception de la troisième dimension. Dire que le saut technologique est qualitatif, relève de l'euphémisme. Nous l'avons mis à profit pour illustrer l'effet des ultraviolets sur les constituants des cellules. Les mécanismes de la cancérogenèse cutanée ont ainsi été disséqués (fig. 1-8). Ces données de base apportent des clés de réponse à 6 questions d'actualité relatives à la génotoxicité de la lumière, la prévention primaire des cancers cutanés, l'actinodermatose et la cancérogenèse en champs, l'épidémiologie des cancers cutanés, la dualité des mélanomes aux pronostics évolutifs contrastés et la reconnaissance des cellules souches du mélanome.

GÉNOTOXICITÉ DE LA LUMIÈRE

Les effets de la lumière sur le vivant sont très diversifiés et complexes. Les ultraviolets exercent des effets distincts selon leur longueur d'onde. Les UVB sont directement génotoxiques et pro-apoptotiques. Les UVA forment des

TABLEAU I. PROJET INTERUNIVERSITAIRE BELGE SUR LES CANCERS CUTANÉS

Coordinateur : G.E. Piérard (CHU Liège). Avec le concours de : J. André (ULB), L. Brochez (UZ Gent), V. del Marmol (ULB), C. Franchimont (CHU Liège), M. Garmyn (KUL), Jo Lambert (UZ gent), Julien Lambert (UZA), L. Marot (UCL), A.F. Nikkels (CHU Liège), P. Quatresooz (CHU Liège), R. Roelands (KUL), D. Roseeuw (VUB), I. Tromme (UCL) et O. Vanhooetghem (CHU Liège).

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

TABLEAU II. GROUPE MOSAN D'ÉTUDE DES TUMEURS PIGMENTAIRES

Président : G.E. Piérard. Membres : J.E. Arrese, G. Blaise, R. Bourguignon, M. Broux, N. Claessens, F. Cornil, M. Damseaux, J.M. Darcis, J. Dehavay, P. Delvoye, C. Devillers, A.L. Fraiture, C. Franchimont, V. Goffin, F. Henry, J.F. Hermanns, T. Lè, M. Lesuisse, C. Letawe, B. Letot, O. Martalo, F. Mauhin, A. Nikkels, P. Paquet, P. Quatresooz, G. Szepetiuk, N. Tassoudji, L. Thirion, I. Uhoda, G. Vandenbossche, V. Willemaers.

TABLEAU III. CANCERS CUTANÉS 2004-2008 COLLIGÉS AU LABORATOIRE DE DERMATOPATHOLOGIE DU CHU DE LIÈGE

Cancer	Nombre
Carcinome basocellulaire (CBC)	7.277
Carcinome spinocellulaire (CSC)	2.211
Mélanome cutané (MC)	1.257
Total	10.745

espèces réactives de l'oxygène qui vont altérer secondairement l'ADN nucléaire et mitochondrial, ainsi que des structures protéiques et lipidiques. De plus, en association avec les UVB, les UVA inhibent l'apoptose induite par les premiers, ce qui conduit à la potentialisation du processus d'oncogenèse (10). Les infrarouges proches du spectre visible participent également aux mécanismes du photovieillissement (11). Même le spectre visible pourrait exprimer des effets génotoxiques (12).

PRÉVENTION PRIMAIRE DES CANCERS CUTANÉS

Une photoprotection vestimentaire adéquate et l'utilisation répétée d'une crème solaire ayant des indices de protection élevés à l'encontre des UVB et des UVA sont des mesures qu'il convient de respecter (13). De la sorte, tant les signes du photovieillissement que ceux de la carcinogenèse cutanée sont contrecarrés, du moins en partie. Il faut souligner que ces mesures ne valent que si la photoprotection est rigoureusement respectée. Répéter les applications d'une crème solaire adéquate toutes les 2 à 3 h est requis si on recherche à se prémunir des cancers de la peau.

ACTINODERMATOSE ET CANCÉROGENÈSE EN CHAMPS

Les conséquences d'une exposition solaire chronique se marquent dès les premières années de l'âge adulte par l'apparition d'une irrégularité de la pigmentation cutanée. Au début, elle est infraclinique et ne se révèle que sous lumière ultraviolette. La mélanose hétérochrome en aires s'étend sur toute l'entièreté de la surface

corporelle photoexposée (14). Elle s'intensifie avec l'âge et donne naissance à l'hétérochromie photo-induite en champs qui forme le lit de la carcinogenèse (15).

Le processus de cancérogenèse en champs peut apparaître après quelques décennies. Il a pour conséquence le développement de kératoses actiniques multiples sur un territoire cutané, aboutissant au développement de carcinomes spinocellulaires (16, 17). Un phénomène similaire concerne les mélanocytes impliqués dans l'hyperplasie mélanocytaire atypique qui est fréquente autour d'un lentigo malin.

ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS CUTANÉS

À l'heure actuelle, le «trou d'ozone» stratosphérique ne cesse de s'accroître. Le nombre de cancers cutanés suit la même évolution (18). Ces deux phénomènes sont-ils cependant directement liés ? La production illicite de chlorofluorocarbones (CFC) dans certains pays à des fins d'exportation en contrebande est pointée du doigt.

Les derniers relevés épidémiologiques en provenance de notre laboratoire de dermatopathologie portant sur les 5 dernières années sont éloquentes en la matière (Tableau III), et représentent environ 2.150 cas/an. Ces résultats ne sont pas discordants avec ceux collectés pour l'ensemble du pays et disponibles à l'heure actuelle.

Les rapports numériques entre ces cancers sont stabilisés depuis une dizaine d'années (7). Le rapport CBC/MM atteint actuellement 5,8 et celui relatif à CSC/MM est de 1,8.

DUALITÉ DES MÉLANOMES CUTANÉS

Il y a 25 ans, nous avons été les premiers à identifier des mélanomes selon leur prolifération, et plus précisément selon les indices de phase S correspondant à la proportion des mélanocytes néoplasiques en phase S de synthèse d'ADN (19). Actuellement, l'immunomarquage pour le Ki67 identifie aisément toutes les cellules de la fraction de croissance néoplasique. Cette méthode permet de stratifier le risque de gravité des mélanomes (20-27).

De manière parallèle, et probablement corrélée, le critère de croissance clinique distingue le mélanome à croissance rapide (MCR, accroissement d'épaisseur > 0,5 mm par mois) du mélanome à croissance lente (MCL). Cette conceptualisation sur un critère dynamique plutôt que morphologique s'avère très utile sur un plan pratique (21, 22).

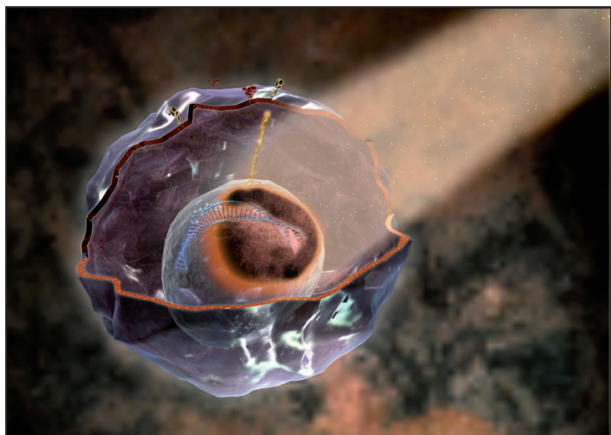


Figure 1. Représentation d'un rayonnement lumineux touchant un noyau cellulaire.

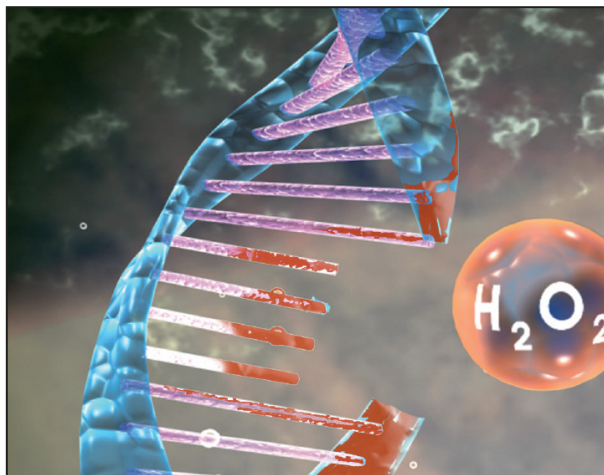


Figure 4. Dégâts provoqués par les espèces réactives de l'oxygène sur les chaînes d'ADN.

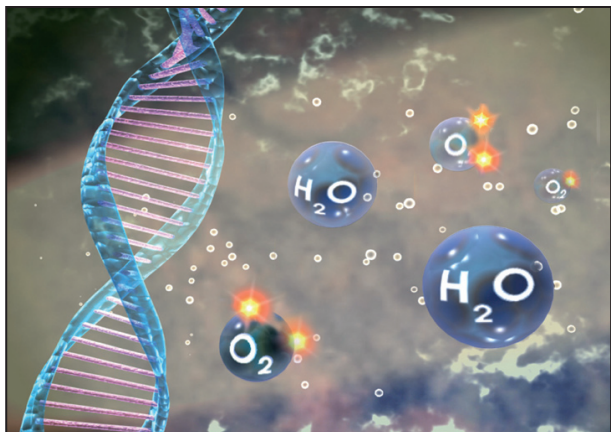


Figure 2. Rencontre des UVA avec des molécules qui vont se transformer en espèces réactives de l'oxygène.

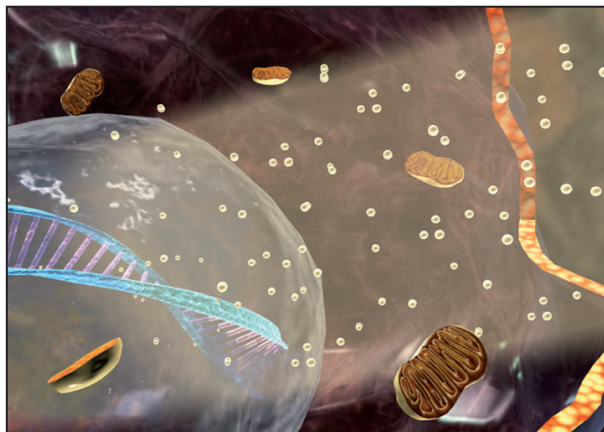


Figure 5. Flux d'espèces réactives de l'oxygène affectant le noyau, les mitochondries et la membrane cellulaire.

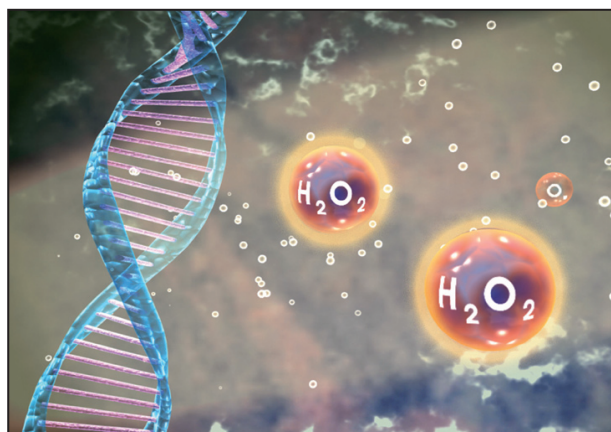


Figure 3. Espèces réactives de l'oxygène au voisinage de l'ADN.

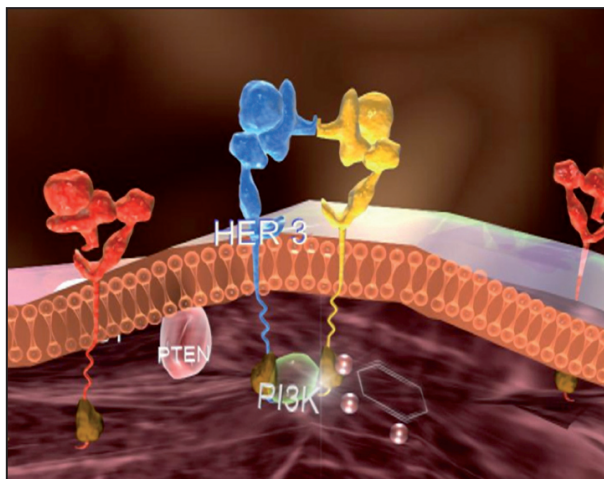


Figure 6. Récepteurs pour l'EGF (Epidermal Growth Factor) dont la fonction va être altérée par la lumière ultraviolette.

Dans notre série liégeoise, les MCR représentent 45% de la totalité des mélanomes. Au moment de leur excision, la moitié de ces MCR n'avaient pas encore atteint 1 mm d'épaisseur. L'autre moitié des MCR étaient épais et, pour certains, avaient libéré des micrométastases unicellulaires en position extravasculaire dans le derme.

Dans cette conceptualisation, il faudrait exciser les MCR dans leurs 2 à 3 premiers mois d'évolution, avant qu'ils n'atteignent 1 mm d'épaisseur et qu'ils n'aient donc pas eu le temps d'exprimer leur potentialité de «tueur» (22). Le challenge est d'autant plus difficile que ces mini-MCR sont souvent achromiques, symétriques et d'une taille lenticulaire (25).

CELLULES SOUCHES DU MÉLANOME

Tout comme d'autres cellules souches de cancers, la cellule souche du mélanome est entrée dans une nouvelle conceptualisation de la biologie fondamentale du mélanome, de sa prolifération et de sa dissémination métastatique (22, 28-30). La cellule souche du mélanome aurait une très longue durée de vie en ayant la capacité de proliférer de manière illimitée et souvent dans un cycle cellulaire lent. Elle donnerait aussi naissance à des mélanocytes néoplasiques qui seraient engagés dans un compartiment prolifératif d'amplification où le cycle cellulaire serait accéléré, ce qui correspondrait au potentiel réellement tumoral de la néoplasie (27). Les cellules souches du mélanome auraient également le pouvoir de migrer (28) et de se loger dans des tissus différents de ceux atteints par les néoplasies primitives. Ces cellules auraient enfin des capacités remarquables de résistance aux chimiothérapies conventionnelles.

Toutes ces caractéristiques de la cellule souche du mélanome pourraient expliquer certaines particularités de cette néoplasie : sa chimiorésistance, la latence parfois très longue avant le développement perceptible des métastases, le développement parfois synchrone de dizaines de métastases, la présence de «micrométastases» unicellulaires en transit extravasculaire au départ du néoplasme primitif (28), la présence d'une fraction de croissance «explosive» dans un MCR,...

CONCLUSION

L'impact des cancers cutanés en santé publique ne cesse de grandir. Les campagnes de dépistage ont montré leurs limites qui sont celles des campagnes d'information et de sensibilisa-

tion du grand public. L'auto-examen minutieux et une consultation rapide pour toute suspicion d'un mini-MCR reste le seul élément clé qui permettrait une réduction de la mortalité par le MCR.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard GE, André J, Brochez L, et al.— En chemin vers les cancers photo-induits. *Skin*, 2009, **12**, 22-24.
2. Piérard GE, André J, Brochez L, et al.— Des UV aux cancers cutanés. Voyage en 3D au cœur de la cellule. *Dermatol Actual*, 2009, **113**, 6-8.
3. Piérard GE.— The Mosan study group of pigmented neoplasms. *Dermatologica*, 1988, **176**, 124-129.
4. 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.
5. Piérard-Franchimont C, Uhoda I, Piérard GE.— Cutaneous cancers in the Mosan region and Ardennes of Belgium. *Dermatology*, 1999, **198**, 187-191.
6. Quatresooz P, Uhoda I, Fumal I, et al.— Revisiting the gender-linked melanoma burden. *Dermatology*, 2004, **209**, 197-201.
7. Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Rep*, 2004, **12**, 111-114.
8. Quatresooz P, Hustinx R, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le mélanome cutané dans une perspective liégeoise. Actualisation de son épidémiologie et avancées diagnostiques. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, S52-S55.
9. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Space-time clustering and seasonality in diagnosing skin cancers in Wallonia (South East Belgium). *Dermatology*, 2008, **217**, 48-51.
10. Rünger TM.— How different wavelengths of the ultraviolet spectrum contribute to skin carcinogenesis : the role of cellular damage responses. *J Invest Dermatol*, 2007, **127**, 2103-2105.
11. Schroeder P, Haendeler J, Krutmann J.— The role of near infrared radiation in photaging of the skin. *Exp Gerontol*, 2008, **43**, 629-632.
12. Botta C, Di Giorgio C, Sabatier AS, De Méo M.— Genotoxicity of visible light (400-800 nm) and photoprotection assessment of ectoin, L-ergothioneine and mannitol and four sunscreens. *J Photochem Photobiol B Biology*, 2008, **91**, 24-34.
13. Henry F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Photoprotection cutanée. *Rev Med Liège*, 2005, **60** S103-S108.
14. Petit L, Fogouang L, Uhoda I, et al.— Regional variability in mottled subclinical melanoderma in the elderly. *Exp Gerontol*, 2003, **38**, 327-331.
15. Quatresooz P, Petit L, Uhoda I, et al.— Mosaic subclinical melanoderma. An Achilles heel for UV-related epidermal carcinogenesis ? *Int J Oncol*, 2004, **25**, 1763-1767.
16. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 6-10.

17. Quatresooz P, Xhaufnaire-Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Epidermal field carcinogenesis in bald-headed. An attempt at finetuning early noninvasive detection. *Oncol Rep*, sous presse.
18. Nikkels AF, Gerardy-Goffin F, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le trou d’ozone et son impact sur la chronobiologie. Sommes-nous directement concernés ? *Rev Med Liège*, 1992, **47**, 415-418.
19. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Henry C, Lapière M.— The proliferative activity of cells of malignant melanomas. *Am J Dermatopathol*, 1984, **6**, S317-S324.
20. Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
21. Liu W, Dowling JP, Murray WK, et al.— Rate of growth in melanomas : characteristics and associations of rapidly growing melanomas. *Arch Dermatol*, 2006, **142**, 1551-1558.
22. Piérard GE, Quatresooz P, Rorive A, et al.— Le mélanome cutané : innovations conceptuelles et thérapeutiques, fruit de la recherche translationnelle. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 579-584.
23. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Highlighting the immunohistochemical profile of melanocytomas. *Oncol Rep*, 2008, **19**, 1367-1372.
24. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Groupe Mosan d’Etude des Tumeurs Pigmentaires.— Malignant melanoma and its growth fraction. In : Trends in Dermatology Research. Pub. *Novascience*, sous presse.
25. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Quatresooz P, et al.— Mini-mélanome papulo-achromique de croissance rapide. *Dermatol Actual*, sous presse.
26. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Rorive A, et al.— Molecular histology on the diagnostic cutting edge between malignant melanomas and melanocytomas. *Exp Rev Dermatol*, sous presse.
27. Quatresooz P, Piérard GE, Rorive A, et al.— Molecular pathways supporting the proliferation staging of malignant melanoma. *Int J Mol Med*, sous presse.
28. Claessens N, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical detection of incipient melanoma micrometastases. Relationship with sentinel lymph node involvement. *Melanoma Res*, 2005, **15**, 107-110.
29. Klein WM, Wu BP, Zhao S, et al.— Increased expression of stem cell markers in malignant melanoma. *Mod Pathol*, 2007, **20**, 102-107.
30. Schatton T, Murphy GF, Frank NY, et al.— Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*, 2008, **451**, 345-349.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be