

INDAGUER LE «UGLY DUCKLING» MAIS ÉVITER LE «TELLY BELLY»

Algorithme exploratoire de la frontière diagnostique du mélanome

P. QUATRESOOZ (1), G.E. PIÉRARD (2, 3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4), ET LE GROUPE MOSAN D'ÉTUDES DES TUMEURS PIGMENTAIRES

RÉSUMÉ : Dans un idéal manichéen, certains espèrent une frontière nette, sans réserve aucune, entre les néoplasies mélanocytaires bénignes et celles qui sont malignes. Une telle distinction est communément établie pour la majorité des tumeurs par une confrontation anatomo-clinique. Cependant, la frontière peut s'avérer plus floue et incertaine pour d'autres lésions. Nous présentons un algorithme anatomo-clinique exploratoire de la zone frontière entre l'apparement bénin et l'apparement malin dans le domaine des tumeurs pigmentaires. Le concept d'un groupe de tumeurs appelées mélanocytomes cutanés éclaire tout particulièrement cette problématique où le risque d'erreur diagnostique est relativement élevé.

MOTS-CLÉS : *Mélanome - Mélanocytome - Dermoscopie - Immunohistochimie - Fraction de croissance*

DECIPHERING THE «UGLY DUCKLING», BUT ESCAPING THE «TELLY BELLY». EXPLORATORY ALGORITHM OF THE DIAGNOSTIC CUTTING EDGE OF MELANOMA.

SUMMARY : In a manichean ideal, one expects unreservedly a clear-cut distinction between benign melanocytic neoplasms and the malignant ones. Such a distinction is commonly established by a clinico-pathologic confrontation for the majority of neoplasms. However, the boundaries may be blurred and uncertain for some lesions. We present an exploratory clinico-pathologic algorithm of the border area between seemingly benign and seemingly malignant melanocytic neoplasms. The concept of a group of neoplasms called skin melanocytomas shed some light on such quandaries where the risk of misdiagnosis is quite high.

KEYWORD : *Melanoma - Melanocytoma - Dermoscopy - Immunohistochemistry - Growth fraction*

INTRODUCTION

Dans la pratique quotidienne, les critères de la médecine factuelle (Evidence-Based Medicine) combinés à l'expertise de chaque médecin, en particulier, sont les fondements d'un diagnostic qui se voudrait précis et irréfutable. Rien n'est plus rassurant pour le patient et son médecin que de pouvoir faire confiance à une distinction franche entre les néoplasies bénignes et malignes. Cette distinction manichéenne est cependant parfois difficile à établir sans réserve. Le mélanome et ses frontières diagnostiques en sont des exemples typiques.

Les meilleurs moyens de contrer la mortalité du mélanome sont un auto-examen régulier, un diagnostic précoce et un traitement immédiat alors que le néoplasme a encore une épaisseur inframillimétrique. Les nombreux efforts qui ont été consacrés en ce domaine se sont heurtés à des difficultés souvent incontournables, et qui ont alimenté des controverses parfois vives. Quoi qu'il en soit, la sensibilisation de la population, des médecins généralistes et des dermatologues au problème des tumeurs pigmentaires entraîne des conséquences pratiques (1). En particulier, au fil des ans, les lésions repérées de manière de plus en plus précoce ont, en toute logique, une taille de plus en plus petite. Elles n'expriment

pas totalement tous les critères diagnostiques ABCDE d'un mélanome «mature» (Tableau I). L'établissement du diagnostic d'un mélanome débutant s'avère dès lors beaucoup plus difficile que celui des tableaux historiques de cette néoplasie ayant atteint une grande taille (2, 3).

En dépit de progrès en matière de diagnostic précoce et d'une meilleure connaissance de ce cancer par la population grâce aux campagnes d'information, la mortalité par le mélanome ne s'est pas réduite au fil du temps. Cette apparente contradiction s'explique en grande partie par l'existence de deux types évolutifs majeurs du mélanome (1, 4, 5). D'une part, on reconnaît des mélanomes d'évolution (relativement) lente ou très lente qui sont susceptibles d'être repérés lors de campagnes annuelles de dépistage. D'autre part, il existe des mélanomes à croissance rapide (MCR) qui, en quelques semaines à quelques mois, menacent gravement le pronostic vital (4-8). Ce sont vraisemblablement ces MCR qui sont responsables de la stabilité de la mortalité par ce cancer. En effet, leur évolutivité est telle qu'ils échappent à tout dépistage épi-

TABLEAU I. ABCDE DU MÉLANOME

A : Asymétrie
B : Bords irréguliers
C : Couleur hétérogène
D : Diamètre égal ou supérieur à 6 mm
E : Extension de la lésion dans le temps

(1) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (2) Chargé de Cours, Chef de Service, (3) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France. (4) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.



Figure 1. Conseils pour l'auto-examen recherchant une tumeur pigmentaire suspecte. Document préparé par la Société La Roche Posay.



Figure 2. Mélanome nodulaire à croissance rapide.

sodique ainsi qu'à des éventuelles visites programmées de contrôle médical recommandées aux individus supposés à risque.

DÉCELER LE «UGLY DUCKLING», MAIS ÉVITER LE «TELLY BELLY»

Des campagnes d'information et de sensibilisation au sujet du mélanome sont utiles et néces-

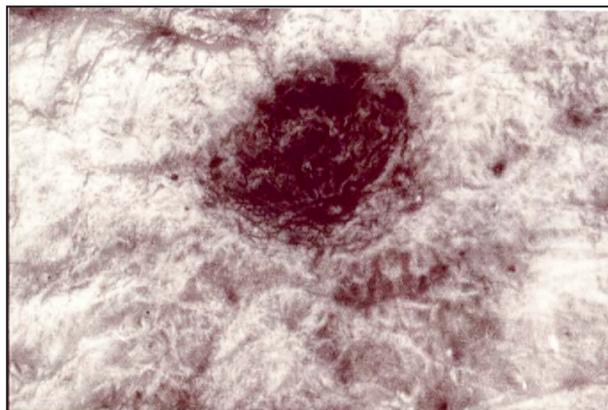


Figure 3. Aspect d'une tumeur hypomélanotique sous éclairage ultraviolet de la méthode ULEV.

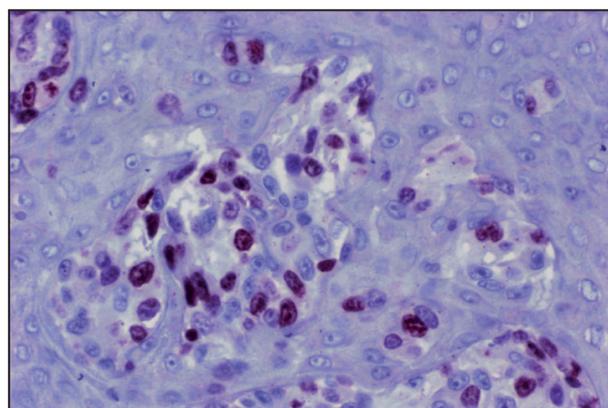


Figure 4. Immunomarquage Ki67 d'un mélanome cutané. Les cellules marquées (noyau rouge) font partie des cellules prolifératives formant la «growth fraction» du cancer.

saires dans la population. Le but est de déceler très tôt le «ugly duckling», en d'autres termes, le «vilain petit canard» ou le «mouton noir» correspondant à une lésion pigmentaire suspecte de mélanome (9, 10). Il faut parallèlement éviter le syndrome «telly belly» qui tire son nom de l'argot britannique. «Telly» évoque la télévision, et plus particulièrement les émissions à visée ou connotation médicale, parfois documentaires, et souvent présentées avec des aspects réducteurs et spectaculaires. «Belly», qui est la bedaine, évoque la perception par l'individu de sa propre santé. Le syndrome «telly-belly» s'applique donc aux individus qui se croient atteints d'une maladie qui vient d'être mise en exergue dans une émission télévisée (11).

Un autre problème est lié aux campagnes dites «de dépistage» qui attirent en priorité des cancérophobes et des adeptes d'une consultation gratuite. De plus, elles ciblent des groupes d'individus dont le mélanome éventuel a très peu de chance d'être découvert lors de cet examen (6). Certains qualifient ces campagnes «d'archaïsme

d'avant garde». Effectivement, l'effort consenti par les cliniciens ne semble pas avoir un impact direct et immédiat dans la détection des mélanomes. Au fil des années, nous n'avons jamais pu constater un pic accru de mélanomes décelés en fonction du moment d'une campagne dite de dépistage (12).

Toute campagne de dépistage annuelle a effectivement peu de chance d'identifier les MCR et ainsi de réduire le risque de mortalité. Ces MCR se développent volontiers chez des sujets qui ne sont pas traditionnellement considérés à haut risque pour le mélanome. De plus, les MCR ne semblent pas être spécifiquement photo-induits. C'est la soudaineté de leur apparition et de leur modification d'aspect qui doivent alerter. Ils ne peuvent être repérés en temps utiles que par un auto-examen par les sujets eux-mêmes concernés par cette problématique. L'auto-examen est donc d'une importance capitale (Fig. 1). Ceci implique qu'une inflexion éventuelle de la mortalité due au mélanome dépendra à la fois de la prise de conscience du problème par l'ensemble de la population et de la possibilité qui est donnée au médecin de repérer aussitôt que possible les MCR tueurs de façon à éviter tout retard à l'exérèse.

Au cours de la dernière décennie, le domaine des néoplasies pigmentaires cutanées a vu une évolution importante dans la précision des examens cliniques et histologiques (13-17). Nous en présentons une synthèse sous la forme d'un algorithme anatomo-clinique permettant de les diagnostiquer au plus tôt.

DIAGNOSTIC CLINIQUE PRÉCOCE : L'ABCDE DU MÉLANOME

L'ABCDE est le moyen mnémotechnique couvrant les critères de diagnostic clinique de la majorité des mélanomes (Tableau I). Chaque critère, considéré séparément, permet de distinguer un naevus mélanocytaire commun d'un mélanome. En revanche, il reste difficile, à partir de ces critères, de faire la différence entre un mélanome et un naevus dysplasique. Le critère E, caractérisant l'évolutivité, est estimé à l'anamnèse ou est mesuré par morphométrie clinique comparative. Il permet de faire une discrimination plus nette entre, d'une part, les naevi mélanocytaires communs ou un naevus dysplasique qui s'avèrent tous peu évolutifs, et, d'autre part, un mélanome qui présente les modifications de croissance en surface et en épaisseur les plus nettes.

Les critères A, B, C et D ont une sensibilité équivalente, alors que E augmente nettement

la spécificité et la sensibilité du dépistage du mélanome à croissance lente (14). Lorsque deux de ces critères sont rencontrés, la sensibilité de l'évaluation clinique est proche de 80-90%, alors que la spécificité n'atteint qu'environ 65%. En d'autres termes, il y a 10 à 20% de diagnostics cliniques faussement négatifs, et près d'un tiers de faux positifs. Le dépistage clinique simple du mélanome a donc ses limites.

Un des problèmes les plus importants, qui n'est pas toujours résolu par la règle ABCDE, réside dans le diagnostic différentiel entre un mélanome et un naevus dysplasique. La dermoscopie et la biopsie de surface peuvent, dans ce cas, être utiles pour éclairer ce diagnostic différentiel.

L'autre problème concerne l'emploi des règles ABCDE lors d'une campagne de dépistage du mélanome. En effet, les mélanomes les plus dangereux sont les MCR dont certains ont un aspect lenticulaire à nodulaire (Fig. 2), parfois achromique et toujours en phase de croissance verticale rapide (1, 4-8). Ces lésions échappent habituellement aux critères A, B et C. Le critère D risque d'être trop tardif. Les MCR ne peuvent être suspectés en temps utiles que par le critère E. Comme ces MCR sont définis par leur augmentation en épaisseur de 0,5 mm par mois, et qu'il faudrait pouvoir les diagnostiquer avant qu'ils n'atteignent 1 mm pour être encore dans une phase où le risque métastatique est faible, la fenêtre diagnostique est d'environ 2 mois.

DERMOSCOPIE ET MÉTHODE ULEV

La dermoscopie est une méthode de diagnostic clinique non invasive, de réalisation apparemment facile, mais qui reste d'interprétation délicate si le praticien n'a pas l'expérience requise (18-25). Cet examen nécessite un équipement spécialement adapté. Il consiste en une lentille plane destinée à être déposée à la surface de la lésion. Cette lentille forme le plan profond d'une chambre éclairée de manière intense et uniforme, elle-même surmontée d'un oculaire permettant une mise au point de l'image. Pour l'examen en dermoscopie, une gouttelette d'huile ou d'un autre liquide transparent peut être déposée à la surface de la lésion afin de modifier les propriétés optiques de la couche cornée, pour en augmenter la transparence et réduire la diffraction de la lumière. De la sorte, il est possible d'examiner la lésion dans sa composante intra-épidermique. Les critères dermoscopiques de diagnostic différentiel entre les tumeurs pigmentées ont été progressivement codifiés au cours des dernières années (Tableau II). La spécificité

TABLEAU II. CRITÈRES DERMOSCOPIQUES PRINCIPAUX DU MÉLANOME

- Pigmentation et/ou dépigmentation asymétrique
- Plus de 3 couleurs
- Globules ou ponctuations, brun foncé ou noir, irréguliers en taille et en distribution
- Réseau réticulé pigmenté très marqué, large, irrégulier
- Réseau réticulé aux limites abruptes en périphérie
- Traînées radiales centrifuges de pigment, pseudopodes
- Voile bleuâtre
- Erythème de régression

et la sensibilité de cette méthode sont de l'ordre de 85 à 90%, ce qui est nettement supérieur à la valeur de l'examen clinique simple.

L'examen sous lumière ultraviolette (méthode ULEV) augmente les contrastes liés à la pigmentation mélanique, ce qui peut aider à déceler une tumeur mélanocytaire hypochromique (Fig. 3).

BIOPSIE DE SURFACE AU CYANOACRYLATE

La biopsie de surface au cyanoacrylate permet de collecter la partie la plus superficielle de la couche cornée. Elle représente un geste non invasif qui s'avère utile dans l'établissement du diagnostic précoce du mélanome. Tant la sensibilité que la spécificité de cette méthode dépassent 90%. Les naevi mélanocytaires communs ou dysplasiques ne révèlent tout au plus que la présence de cornéocytes, anucléés, renfermant de la mélanine (26). Les mélanomes, en revanche, sont très souvent caractérisés par la présence de mélanocytes atypiques, dispersés de manière irrégulière dans la couche cornée (26, 27). Les kératoses séborrhéiques pigmentées ne présentent pas ces caractéristiques mais, au contraire, révèlent une hyperkératose en réseau bien caractéristique. Les angiokératomes sont reconnus par une hyperkératose en nappe renfermant parfois des dépôts hématiques.

HISTOLOGIE CONVENTIONNELLE ET IMMUNOHISTOCHEMIE

L'examen dermatopathologique spécialisé reste l'étape indispensable au diagnostic du mélanome. Les critères microscopiques sont bien établis et n'ont pas été fondamentalement modifiés au cours de la dernière décennie (28). L'examen immunopathologique revêt une importance grandissante, surtout pour l'affinement du diagnostic de tumeurs précoces, de petite taille, qui n'expriment

pas pleinement tous les critères histologiques standard (13, 21-33).

Dans un naevus mélanocytaire, les mélanocytes adoptent un comportement grégaire, s'accumulant par migration plutôt que par prolifération pour former des thèques. Dans un mélanome à croissance lente, l'agrégation des mélanocytes s'accompagne d'une prolifération d'intensité modeste. Dans la littérature anglo-saxonne, ils sont qualifiés de «accretive» (par agrégation) ou de «growth-stunted» (en sidération) (34). A l'opposé, les MCR peuvent être identifiés par un marquage immunohistochimique élevé pour l'antigène Ki67 (8, 13, 31-33). Dans ce cas, même un MCR prolifératif d'une taille lenticulaire est facilement identifiable par l'extension de sa «growth fraction» (Fig. 4).

Récemment, il a été suggéré que l'inhibiteur de sérine protéase maspin agirait comme un suppresseur de tumeur. En particulier, un examen immunohistochimique révèle une positivité nucléaire dans les cellules naeviques alors qu'elle serait peu fréquente dans les mélanomes, en particulier ceux qui sont épais ou qui sont accompagnés d'une angiogenèse importante (35).

L'ÉNIGME DES MÉTASTASES TARDIVES ENFIN RÉSOLUE ?

Certains cancers dont le mélanome, qui semblent avoir été éradiqués au stade de la tumeur primitive, développent tardivement, parfois après plus de 10 ans, des métastases. Dès lors, pour chaque mélanome traité, ne faudrait-il pas écarter la notion de guérison pour celle de survie sans progression de la maladie (PFS) ? Le concept de la cellule souche cancéreuse mélanocytaire pourrait expliquer ce phénomène d'éclipse néoplasique (36-40). L'identification des micrométastases est une étape importante dans la prise en charge de ce cancer (28). Il est possible que des avancées importantes dans les protocoles thérapeutiques trouvent, dans un avenir proche, leur origine dans l'intégration conceptuelle de la cellule souche du mélanome (1, 6).

COMPOSITION DU GROUPE MOSAN D'ETUDE DES TUMEURS PIGMENTAIRES

Président : G.E. Piérard, Vice-Présidente : P. Quatresooz, 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. Lê, M. Lesuisse, C. Letawe, B. Letot, O. Martalo, F. Mauhin, P. Paquet, M.A.

Reginster, G. Szepetiuk, N. Tassoudji, L. Thirion, I. Uhoda, G. Vandenbossche, V. Willemaers.

REMERCIEMENTS

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

BIBLIOGRAPHIE

- Piérard GE.— Voir les cancers cutanés en 3D et survivre. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 187-191.
- 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.
- Marghoob AA, Scope A.— The complexity of diagnosing melanoma. *J Invest Dermatol*, 2009, **129**, 11-13.
- Lipsker D.— Growth rate, early detection and prevention of melanoma. Melanoma epidemiology revisited and future challenges. *Arch Dermatol*, 2006, **142**, 1638-1640.
- 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.
- 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.
- Bourguignon R, Giet-Lesuisse M, Arrese JE, Piérard GE.— Mélanome à croissance rapide. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 429-431.
- Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Quatresooz P, et al.— Mini-mélanome papulo-achromique de croissance rapide. *Dermatol Actual*, 2009, **114**, 8-10.
- Grob JJ.— The «ugly duckling» sing : identification of the common characteristics of nevi in an individual as a basis for melanoma screening. *Arch Dermatol*, 1998, **134**, 103-104.
- Scope A, Dusza SW, Halpern AC, et al.— The «ugly duckling» sing : agreement between observers. *Arch Dermatol*, 2008, **144**, 58-64.
- Piérard-Franchimont C, Henry F, Piérard GE, et le Groupe Mosan d'Etude des Tumeurs Pigmentaires.— Comment je préviens... les cancers cutanés. Entre information et syndrome «telly-belly». *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 5-7.
- 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.
- Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment j'explore... un patient atteint de mélanome : actualisation d'un algorithme. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 837-842.
- Guitera-Rovel P, Vestergaard ME.— Les outils diagnostiques du mélanome cutané. *Ann Dermatol Venereol*, 2008, **135**, 828-834.
- Goodson AG, Grossman D.— Strategies for early melanoma detection : approaches to the patient with nevi. *J Am Acad Dermatol*, 2009, **60**, 719-735.
- Psaty EL, Halpem AC.— Current and emerging technologies in melanoma diagnosis : the state of the art. *Clin Dermatol*, 2009, **27**, 35-45.
- Piérard-Franchimont C, Goffin V, Piérard GE.— La dermoscopie : imagerie magnifiée des tumeurs cutanées pigmentaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 180-186.
- Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Vogt T, et al.— Improvement of early recognition of lentigo maligna using dermatoscopy. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **42**, 25-32.
- Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al.— Dermoscopy of pigmented skin lesions : results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **48**, 679-693.
- Menzies SW.— Cutaneous melanoma : making a clinical diagnosis, present and future. *Dermatol Ther*, 2006, **19**, 32-39.
- Segura S, Pellacani G, Puig S, et al.— In vivo microscopic features of nodular melanomas : dermoscopy, confocal microscopy, and histopathologic correlates. *Arch Dermatol*, 2008, **144**, 1311-1320.
- Stanley RJ, Stoecker WV, Moss RH, et al.— A basis function feature-based approach for skin lesion discrimination in dermatology dermoscopy images. *Skin Res Technol*, 2008, **14**, 425-435.
- Pellacani G, Longo C, Malvey J, et al.— In vivo confocal microscopic and histopathologic correlations of dermoscopic features in 202 melanocytic lesions. *Arch Dermatol*, 2008, **144**, 1597-1608.
- Braun RP, Oliviero M, Kolm I, et al.— Dermoscopy : what's new ? *Clin Dermatol*, 2009, **27**, 26-34.
- Piérard G, 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.
- Piérard-Franchimont C, Arrese Estrada J, Quatresooz P, Piérard GE.— Cyanoacrylate skin surface strippings. In : *Textbook of aging skin*. Ed. Farage M, Miller KW, Maibach HI. Publ. Springer Science, Heidelberg, sous presse.
- Smoller BR.— Histologic criteria for diagnosing primary cutaneous malignant melanoma. *Modern Pathol*, 2006, **19**, S34-S40.
- 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.
- Ohsie SJ, Sarantopoulos GP, Cochran AJ, Binder SW.— Immunohistochemical characteristics of melanoma. *J Cutan Pathol*, 2008, **35**, 433-444.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Highlighting the immunohistochemical profile of melanocytomas. *Oncol Rep*, 2008, **19**, 1367-1372.
- Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE, et al.— Molecular histology on the diagnostic cutting edge between malignant melanomas and melanocytomas. *Oncol Rep*, sous presse.

33. Quatresooz P, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Molecular pathways supporting the proliferation staging of malignant melanoma. *Int J Mol Med*, 2009, **24**, 295-301.
34. Piérard-Franchimont C, Henry F, Heymans O, Piérard GE.— Vascular retardation in dormant growth-stunted malignant melanomas. *Int J Molec Med*, 1999, **4**, 403-406.
35. Chua R, Setzer S, Govindarajan B, et al.— Maspin expression, angiogenesis, prognostic parameters, and outcome in malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2009, **60**, 758-766.
36. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, et al.— A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res*, 2005, **65**, 9328-9337.
37. Grichnik JM, Burch JA, Schulteis RD, et al.— Melanoma, a tumor based on a mutant stem cell ? *J Invest Dermatol*, 2006, **126**, 142-153.
38. Buac K, Pavan WJ.— Stem cells of the melanocyte lineage. *Cancer Biomark*, 2007, **3**, 203-209.
39. Klein WM, Wu BP, Zhao S, et al.— Increased expression of stem cell markers in malignant melanoma. *Mod Pathol*, 2007, **20**, 102-107.
40. 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 Dr. P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Belgique
Email : pascale.quatresooz@chu.ulg.ac.be