

LE MÉLANOME CUTANÉ : une seule maladie ?

G.E. PIÉRARD (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), T. HERMANS-LÊ (4), P. DELVENNE (5)

RÉSUMÉ : Pour les médias et le grand public, le mélanome est le plus grave de tous les cancers de la peau. Cette opinion est incontestable, mais il faut cependant y apporter des nuances. Tant la clinique que l'histopathologie et la génétique moléculaire nous démontrent que le mélanome n'est pas un monolithe en pathologie. On distingue des mélanomes de types différents qui sont associés à des origines et des pronostics évolutifs contrastés. La prise en charge et l'information à donner au patient doivent ainsi être modulées individuellement.

MOTS-CLÉS : *Mélanome - Pronostic - Cancer cutané - Prolifération cellulaire - Gène homeobox*

CUTANEOUS MALIGNANT MELANOMA : ONE SINGLE DISEASE ?

SUMMARY : For the media and the public at large, malignant melanoma is the most dreadful cancer of the skin. This statement is obvious. However, some nuances merit to be considered. The clinical presentations, histopathology and molecular genetics point to the fact that malignant melanoma is not a single monolithic pathological condition. Different types of melanomas are distinguished based on distinct origins and contrasted prognoses. The management and information for the patient should be handled individually.

KEYWORDS : *Melanoma - Prognosis - Skin cancer - Cell proliferation - Homeobox gene*

UN CONCEPT EN MARCHÉ

Si un cancer est défini par la nature de la cellule initiatrice et par l'évolution potentielle métastatique de la maladie, alors un mélanome est une seule maladie trouvant son origine au niveau du mélanocyte et se terminant par le décès suite à une dissémination métastatique. Ce concept a vacillé il y a une quarantaine d'années avec les travaux de W.H. Clark, devenu depuis Docteur Honoris Causa de notre Université. Celui-ci et son équipe ont réalisé des travaux de confrontation anatomo-clinique qui ont distingué le mélanome à extension superficielle, le mélanome nodulaire, le mélanome sur lentigo malin et le mélanome acro-lentigineux (1). Cette classification descriptive est toujours d'actualité et utile pour le clinicien. Quelques sous-types se sont ajoutés et ont précisé des types tumoraux plus rares parmi lesquels les variantes desmoplastique et neurotrophe.

L'importance de l'épaisseur de la tumeur primitive a été ensuite soulignée et reste acceptée par tous aujourd'hui. Ce critère a une valeur pronostique identique pour tous les types précités de mélanome.

Il y a une trentaine d'années, la dermatopathologie oncologique a quitté l'ère descrip-

tive pour entrer progressivement dans celle des fonctions cellulaires. L'exploration de la prolifération cellulaire a été alors initiée dans le mélanome (2). Une corrélation a été établie entre l'épaisseur du mélanome et la taille du compartiment germinatif de la tumeur primitive. Cette relation a été confirmée par la suite avec l'apport des nouvelles techniques immunohistochimiques (3, 4). Ceci a débouché sur la distinction clinique actuelle entre des mélanomes à croissance lente et des mélanomes à croissance rapide (5-7).

Parallèlement aux recherches relatives à la multiplication des cellules malignes, d'autres travaux se sont focalisés sur leur différenciation. Les anticorps disponibles sont nombreux à l'heure actuelle. Ces travaux ont démontré l'extraordinaire plasticité de différenciation des cellules du mélanome (8, 9), ce qui est un lourd handicap pour toutes les tentatives d'immunothérapie ciblant un antigène particulier et spécifique pour certaines cellules du mélanome.

La biologie moléculaire s'appuie sur un arsenal méthodologique sans cesse en croissance. Vint ainsi le temps de la découverte des cellules souches (10) et des gènes régulateurs homeobox (11). Leur implication permet de mieux comprendre la maladie métastatique et, en particulier, les très longues latences parfois observées avant l'apparition des métastases. Les tumeurs porteuses de mutations spécifiques ouvrent la porte à des approches thérapeutiques ciblées (12, 13).

(1) Chargé de Cours honoraire, Université de Liège et Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Consultant Expert clinique, (5) Professeur, Chef de Service FF, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(3) Chef de Service, Service de Dermatologie, CHR hutois, Huy.

MÉLANOME SPORADIQUE

La cause principale du mélanome est l'exposition solaire intempestive (14). Les espèces réactives de l'oxygène altèrent la structure génétique et divers sites de l'ADN de mélanocytes (15). De nombreux gènes communs de faible pénétrance sont probablement impliqués dans les mélanomes. Ces mutations s'accroissent en nombre avec la progression de la maladie (16).

MÉLANOME FAMILIAL

Dans de rares cas, le caractère familial du mélanome est indéniable et souvent associé à la présence de nombreux naevi mélanocytaires. Des mutations de p16 ou CDKN2A sont alors présentes (17-20). Plus de 30 mutations différentes de p16 ont été identifiées à ce jour (19). La probabilité de retrouver ces mutations dans les autres types de mélanome est faible (19). Les patients présentant de multiples mélanomes primitifs sont plus souvent porteurs de mutations de p16 (21). La prévalence des mutations familiales de p16 est également corrélée au nombre de mélanomes dans la parenté du sujet (18). En fait, elles sont présentes chez 25 à 40 % des mélanomes familiaux lorsque plus de deux mélanomes sont présents, et cette proportion diminue lorsque seuls deux mélanomes sont décelés. Le gène p16 code pour deux polypeptides, le p16/NKYa et le p14/ARF. Ces deux protéines participent au contrôle du cycle de division cellulaire. Selon la mutation, les fonctions de p16 et/ou p14 sont altérées.

La présence, souvent familiale, de multiples naevi dysplasiques est un marqueur de risque de mélanome et d'autres cancers également (22). Les mélanomes partagent ainsi des gènes du cancer avec d'autres néoplasies. Comme le mélanome est communément présent dans les syndromes de cancers familiaux, des individus avec des mutations BRCA1 et BRCA2 présentent un risque accru de mélanome (23).

Certaines altérations génétiques sont corrélées avec des phénotypes spécifiques (24). Il faut noter que la progression à partir d'un mélanocyte vers une cellule de mélanome passe par une série de modifications morphologiques et un ensemble d'altérations génétiques qui restent encore inconnues. La voie de signalisation MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) et la voie PTEN/AKT sont impliquées dans le contrôle de la croissance de mélanocytes (25). L'activation de ces voies suivant les mutations dans les gènes RAS et RAF pourrait

représenter une étape initiale du développement de naevi mélanocytaires (26).

L'oncogène BRAF, présent en position chromosomique 7q34 est muté chez plus de 70% des mélanomes (27). En revanche, cette mutation ne se retrouve pas dans les naevi mélanocytaires congénitaux géants (28). Les mélanomes associés à des naevi multiples et à la mutation BRAF surviennent plus fréquemment dans le jeune âge sur des sites exposés de manière intermittente au soleil (29). D'autres mutations comme celles touchant le locus cKIT ont été identifiées au niveau des muqueuses, des paumes et des plantes (mélanome acrolentigineux), ainsi que dans des mélanomes hyperpigmentés. Les gènes impliqués dans le mélanome métastatique incluent ceux de la voie MAPK, tels que le BRAF et le RAS. Les nouvelles thérapies ciblant les voies BRAF et cKIT requièrent le typage génétique du mélanome afin de sélectionner les patients pouvant bénéficier pleinement de ces traitements (30-33).

Diverses tumeurs mélanocytaires bénignes et le mélanome oculaire sont rarement porteurs des mutations BRAF (27). En revanche, ils contiennent des mutations des gènes NRAS ou HRAS. De plus, des mutations somatiques de GNAQ dans le domaine RAS ont été rapportées dans le mélanome oculaire et dans les naevi bleus (34). Similairement aux mutations BRAF, les mutations RAS et GNAQ peuvent provoquer une activation de la voie MAPK, formant ainsi une voie alternative pour des néoplasies mélanocytaires.

CONCLUSION

A ce jour, les méthodes moléculaires ne sont disponibles que dans certains laboratoires. Le diagnostic moléculaire apparaît de plus en plus important pour prédire le comportement biologique du mélanome (34-36). Ce cancer est génétiquement hétérogène avec des phénotypes et des génotypes différents influençant de manière distinctes l'évolution du cancer et sa réponse à des thérapeutiques ciblées. Le mélanome n'est donc pas une seule maladie, mais beaucoup de paramètres morphologiques, prolifératifs, structurels et génétiques modulent son évolution et sa réponse aux traitements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Clark WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ.— Human malignant melanoma. Grune and Stratton, New York, 1979.
2. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Henry C, et al.— The proliferative activity of cells of malignant melanomas. *Am J Dermatopathol*, 1984, **6**, S317-S324.
3. Frahm SO, Schubert C, Parwaresch R, et al.— High proliferative activity may predict early metastasis of thin melanomas. *Hum Pathol*, 2001, **32**, 1376-1381.
4. Piérard GE.— Cell proliferation in malignant melanoma: relationship with neoplastic progression. *Int Scholarly Res Network Dermatol*, 2012, **828146**, 2012.
5. Lipsker D.— Growth rate, early detection and prevention of melanoma. Melanoma epidemiology revisited and future challenges. *Arch Dermatol*, 2006, **142**, 1638-1640.
6. Bourguignon R, Giet-Lesuisse M, Arrese JE, et al.— Mélanome à croissance rapide. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 429-431.
7. Bourguignon R, Lesuisse M, Piérard GE, et al.— Quand tout va à vau-l'eau. Evolution cataclysmique d'un mélanome à croissance rapide. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 117-120.
8. Mangini J, Li N, Bhawan J.— Immunohistochemical markers of melanocytic lesions. A review of their diagnostic usefulness. *Am J Dermatopathol*, 2002, **24**, 270-281.
9. Quatresooz P, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, et al.— Immunohistochemical aid at risk stratification of melanocytic neoplasms. *Int J Oncol*, 2004, **24**, 211-216.
10. Klein WM, Wu BP, Zhao S, et al.— Increased expression of stem cell markers in malignant melanoma. *Modern Pathol*, 2007, **20**, 102-107.
11. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— HOX gene aberrant expression in skin melanoma. *J Skin Cancer*, in press.
12. Fecher LA, Cummings SD, Keefe MJ, et al.— Toward a molecular classification of melanoma. *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 1606-1620.
13. Reginster MA, Piérard-Franchimont C, Piérard GE, et al.— Molecular dermatopathology in malignant melanoma. *Dermatol Res Pract*, 2012, **684032**, 2012.
14. Leiter U, Garbe C.— Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. The role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*, 2008, **624**, 89-103.
15. Piérard GE.— Voir les cancers cutanés en 3D et survivre. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 187-191.
16. Liede A, Karlan BY, Narod SA.— Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 and BRCA2. A review of the literature. *J Clin Oncol*, 2004, **22**, 735-742.
17. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM, et al.— Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002, **94**, 894-903.
18. Newton Bishop JA, Gruis NA.— Genetics : what advice for patients who present with a family history of melanoma? *Semin Oncol*, 2007, **34**, 452-459.
19. Goldstein AM, Cahn M, Harland M, et al.— Features associated with germline CDKN2A mutations: a GENOMEL study of melanoma prone families from three continents. *J Med Genet*, 2007, **44**, 99-106.
20. Helsing P, Nymoén DA, Ariansen S, et al.— Population based prevalence of CDKN2A and CDK4 mutations in patients with multiple primary melanomas. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, **47**, 175-184.
21. Bataille V.— Genetic epidemiology of melanoma. *Eur J Cancer*, 2003, **39**, 1341-1347.
22. Freedberg DE, Rigas SH, Russak J, et al.— Frequent p16-independent inactivation of p14ARF in human melanoma. *J Natl Cancer Inst*, 2008, **100**, 757-759.
23. Singh M, Lin J, Hocker TL, et al.— Genetics of melanoma tumorigenesis. *Br J Dermatol*, 2008, **158**, 15-21.
24. Dahl C, Guldberg P.— The genome and epigenome of malignant melanoma. *APMIS*, 2007, **115**, 1161-1176.
25. Miller AJ, Mihm MC Jr.— Melanoma. *N Engl J Med*, 2006, **355**, 51-65.
26. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al.— Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 2000, **27**, 949-954.
27. Wu D, Wang M, Wang X, et al.— Lack of BRAF^{V600E} mutations in giant congenital melanocytic nevi in a Chinese population. *Am J Dermatopathol*, 2011, **33**, 341-344.
28. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al.— Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*, 2003, **97**, 401-402.
29. Richmond-Sinclair NM, Lee E, Cummings MC, et al.— Histologic and epidemiologic correlates of p-MAPK, Brn-2, p53 and p16 immunostaining in cutaneous melanoma. *Melanoma Res*, 2008, **18**, 336-345.
30. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, et al.— Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4340-4346.
31. Bollag G, Hirth P, Tsai J, et al.— Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma. *Nature*, 2010, **467**, 596-599.
32. Sondergaard JN, Nazarian R, Wang Q, et al.— Differential sensitivity of melanoma cell lines with BRAF^{V600E} mutation to the specific RAF inhibitor PLX4032. *J Translat Med*, 2010, **8**, 39-50.
33. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le mélanome métastatique : un vent d'espoir porté par l'ipilimumab et le vemurafenib. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 64-68.
34. Viros A, Fridlyand J, Bauer J, et al.— Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features. *PLoS Med*, 2008, **5**, e120.
35. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al.— Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*, 2009, **457**, 599-602.
36. Mithani SK, Smith IM, Califano JA.— Use of integrative epigenetic and cytogenetic analyses to identify novel tumor-suppressor genes in malignant melanoma. *Melanoma Res*, 2011, **21**, 298-307.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr C. Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
Email : Claudine.franchimont@chu.ulg.ac.be