

# LE MÉLANOME CUTANÉ SPORADIQUE AU-DELÀ DE SA CLASSIFICATION NORMATIVE

## Plaidoyer prenant en compte son particularisme évolutif

G.E. PIÉRARD (1, 2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3, 4)

**RÉSUMÉ :** Depuis des lustres, le mélanome cutané sporadique, qu'il soit à croissance lente ou rapide, est identifié par un ensemble de critères histopathologiques bien définis. Cette démarche diagnostique est largement reconnue, et elle apporte une estimation approximative de l'évolution probable du cancer. Des évaluations complémentaires cherchent à préciser le pronostic évolutif du mélanome. Dans ce cadre, les analyses fractales et spectrales tentent de mieux saisir les particularités évolutives individuelles de chaque tumeur. C'est, d'une part, l'étendue du compartiment germinatif tumoral, et d'autre part, le réseau microvasculaire péri-tumoral qui sont ainsi explorés et qui pourraient à l'avenir préciser le pronostic évolutif du mélanome cutané. La possibilité d'une éventuelle régression tumorale et une réaction immunitaire efficace pourraient mieux être identifiées.

**MOTS-CLÉS :** *Mélanome - Analyse spectrale - Analyse fractale - Vascularisation*

SPORADIC SKIN MELANOMA BEYOND ITS NORMATIVE CLASSIFICATION  
PLEA CONSIDERING ITS EVOLUTIVE CHARACTERISTICS

**SUMMARY :** For aeons, cutaneous sporadic melanoma, exhibiting either a slow or rapid growth rate, is identified using a set of well defined histopathological criteria. Such diagnostic step is greatly appreciated, and it brings a rough estimate of the probable evolution of the cancer. Some additional assessments try to improve the progressive prognosis of cutaneous melanoma. In this scope, fractals and spectral analyses expect to better perceive the individual progressive characteristics of each tumor. The extent in the tumoral germinative compartment and the peritumoral microvascular network are explored and should in a near future make clear the progressive potential of cutaneous melanoma. The possible tumoral regression and the immune reaction should be better perceived.

**KEYWORDS :** *Melanoma - Spectral analysis - Fractal analysis - Vascularization*

### INTRODUCTION

Le mélanome cutané sporadique (MCS) est un cancer qui touche des individus des deux sexes dans un large éventail d'âge s'étendant de l'adolescence jusqu'à la vieillesse bien affirmée (1). Compte tenu de la latence probablement longue conduisant au développement de cette néoplasie, en partie liée à la biologie des cellules souches du mélanome, l'événement initial de ce cancer peut survenir dès l'enfance, mais beaucoup plus tard également. Les MCS les plus fréquents ont une croissance lente (2). Ils se distinguent nettement des formes à croissance rapide qui s'avèrent plus dramatiques (3).

Hormis les mélanomes familiaux communément associés au syndrome du naevus dysplasique, ce cancer trouve rarement son origine dans une anomalie génétique reconnue et spécifique. Beaucoup plus communément, ce sont des facteurs de risque potentiel de pouvoir développer un MCS qui se trouvent inscrits au niveau des gènes (phototype clair, anomalie de la réparation de l'ADN, perturbation du

contrôle du cycle de prolifération cellulaire, ...) (4). Tout le monde s'accorde à attribuer aux rayonnements ultraviolets (UV) le rôle génotoxique prépondérant dans l'initiation de la majorité des MCS, mais il n'est probablement pas exclusif. Le comportement individuel vis-à-vis de l'exposition au soleil et aux sources artificielles d'UV est éminemment important à considérer. Le rôle des perturbateurs endocriniens a été également évoqué, particulièrement chez la jeune femme (5).

Afin d'initier un traitement optimal, les critères de la médecine factuelle (Evidence-Based Medicine), combinés à l'expertise de chaque médecin en particulier, sont les fondements d'un diagnostic précis et irréfutable. En effet, 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 (6). Cette distinction manichéenne est cependant parfois difficile à établir sans réserve parmi les néoplasies mélanocytaires (7-9). Le MCS et ses frontières diagnostiques en sont des exemples typiques.

L'examen dermatopathologique reste l'étape indispensable à l'établissement du diagnostic d'un MCS. Les critères microscopiques sont établis, et n'ont pas été fondamentalement modifiés au cours de la dernière décennie. En complément, l'examen immunopathologique revêt une importance grandissante, surtout pour l'affinement du diagnostic précoce d'une

(1) Professeur invité, (3) Professeur adjoint, Laboratoire de Bioingénierie et d'Imagerie cutanée, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège et Université de Liège.

(2) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

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

tumeur de petite taille, qui n'exprime pas pleinement tous les critères cliniques de diagnostic (8). Il en est de même pour la détection des micrométastases de MCS (7, 10), ainsi que pour la détermination de la progression et de la régression de la néoplasie (11). Au-delà de l'établissement du diagnostic, certains critères microscopiques sont utilisés comme des indices du niveau de gravité de la maladie. Les déterminations de l'épaisseur maximale du MCS, de la taille de son compartiment germinatif («growth fraction») et de l'angiogenèse tumorale ont prouvé leur intérêt (7, 8, 12). Au vu de la diversité de ces critères, on peut donc s'interroger sur l'unicité du MCS (13). Il est vraisemblable que le développement et l'usage de certaines méthodes devraient affiner la perception de la diversité de la nature de la genèse des MCS et du degré de malignité de ces tumeurs (12, 14).

#### VASCULARISATION TUMORALE

Il est communément admis que la croissance de nombreux cancers est tributaire d'une néoangiogenèse stimulée. Cette relation n'est cependant pas identique, ni même similaire pour tous les cancers (15-18). Par ailleurs, la dissémination métastatique est potentiellement favorisée par le réseau microvasculaire sanguin, ainsi que par celui de la lymphangiogenèse. Le MCS en est un exemple caractéristique. Une évaluation immunohistochimique du développement des vaisseaux sanguins et lymphatiques est possible (19), et pourrait potentiellement représenter une évaluation à visée pronostique pour le MCS. Les résultats de tels examens sont cependant parfois contradictoires et rendent incertaine l'interprétation complexe à y donner (20-22). Un des problèmes réside, en partie, dans la méthode à mettre en œuvre pour la quantification des vaisseaux. Si elle ne peut rester simplement euristique, sa quantification selon une procédure euclidienne, ne semble pas pleinement performante. En revanche, les analyses fractales et spectrales ouvrent de nouveaux horizons (20-22).

Les méthodes fractales et spectrales permettent d'analyser la répartition et la densité des vaisseaux dans le derme péri-tumoral de MCS. Nous présentons en particulier les résultats obtenus dans 60 MCS d'épaisseur infra-millimétrique, ayant ou non donné naissance à des métastases dans les ganglions sentinelles.

#### CARACTÉRISATION SPECTRALE D'UN SYSTÈME VASCULAIRE DÉSORDONNÉ

La révélation immunohistochimique des vaisseaux sanguins et lymphatiques est une étape indispensable avant de les quantifier sur coupes histologiques (19). Pour le MCS, le décompte des sections transversales des vaisseaux est peu informatif, car la répartition spatiale, l'orientation, la forme et la taille des vaisseaux sont probablement erratiques, et cette situation n'est pas prise en considération par un simple décompte (20, 21). Les mesures par morphométrie euclidienne représentent une avancée en ce domaine. Au-delà de l'analyse fractale (21), la caractérisation de la distribution spatiale des vaisseaux par analyse spectrale représente un apport analytique utile.

En physiopathologie cutanée, la microvascularisation apparaît désordonnée (22-24), ce qui s'avère indéscriptible par des moyens usuels d'observation. Cependant, caractériser un système globalement désordonné cherche à déceler et identifier un ordre inapparent du système. Cet ordre peut être de nature très diverse. Dans cette recherche, l'analyse spectrale détermine la tendance manifestée par des constituants d'un système à se grouper en amas. De nombreux systèmes naturels présentent une symétrie de distribution qui permet de les caractériser. Ce type de symétrie repose sur l'invariance du système vis-à-vis d'un changement d'échelle d'évaluation (25).

Un périodogramme permet d'estimer la densité de puissance spectrale pour chaque fréquence dans l'échelle de mesure (Fig. 1). En

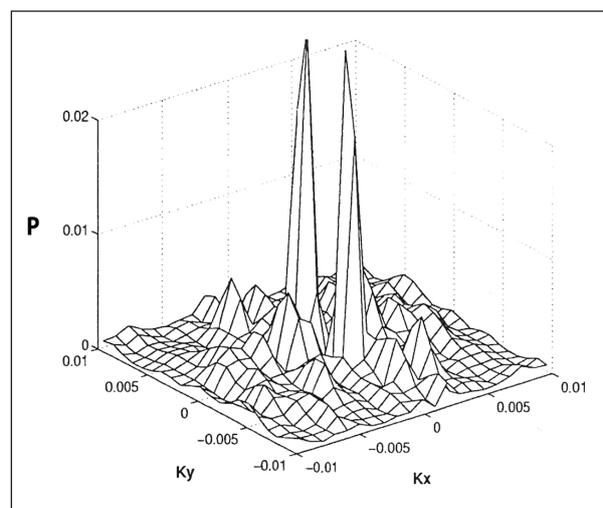


Fig. 1. Densité de puissance spectrale (P) selon deux axes d'observation (Kx et Ky). La graduation des fréquences correspond à l'inverse des longueurs d'ondes exprimées en pixels.

pratique, une transformée de Fourier rapide est utilisée (26, 27). Celle-ci fournit des fréquences correspondant à des «bins» entiers, pouvant faire correspondre la taille de l'image à un nombre entier de longueurs d'ondes. Dans nos observations, les images ont été analysées au grossissement de X100. De la sorte, la plage de fréquences caractérisant la répartition spatiale des vaisseaux correspond à des longueurs d'ondes supérieures à 10 pixels de l'image numérisée.

#### ANALYSE SPECTRALE DES VAISSEUX SUR COUPES IMMUNOHISTOCHIMIQUES

La description de la vascularisation sur coupe microscopique peut tenir compte de la forme et de la taille des vaisseaux. Ceux-ci peuvent être caractérisés de manière collective par le procédé dit du «hot spot» (20). Ce dernier consiste à décompter des vaisseaux situés dans la zone la plus richement vascularisée. Pour appliquer cette méthode, il convient d'isoler sur la coupe une zone hypervascularisée de manière relativement homogène. Cette procédure est un moyen de contribuer à la médecine personnalisée au-delà de la médecine factuelle.

#### INTERPRÉTATION DES SPECTRES DE DISTRIBUTION DES VAISSEUX

Dans le cas du MCS, l'analyse spectrale ne permet qu'une description approximative de la concentration des vaisseaux péritumoraux. La méthode permet d'obtenir les distributions des distances entre les vaisseaux et la néoplasie. La forme des distributions obtenues varie selon les MCS. Les distributions peuvent être quantifiées de manière globale à l'aide de leurs premiers moments. Le moment d'ordre zéro représente le nombre moyen de vaisseaux par unité de longueur de la coupe. La distance moyenne dépend de la position dans le stroma conjonctif. Cette position étant fixée manuellement, cet indice n'est pas d'une grande fiabilité.

La microvascularisation sanguine cutanée est communément groupée dans le derme superficiel. Cette tendance se manifeste dans l'espace fréquentiel par des valeurs élevées du spectre (Fig. 2). La partie radiale du spectre résulte de deux composantes additives. Lorsque la masse des vaisseaux est typiquement répartie de manière anarchique au sein de la zone sous-tumorale (28), la partie radiale du spectre se réduit au spectre des vaisseaux isolés. La distribution typique du spectre est typique d'une

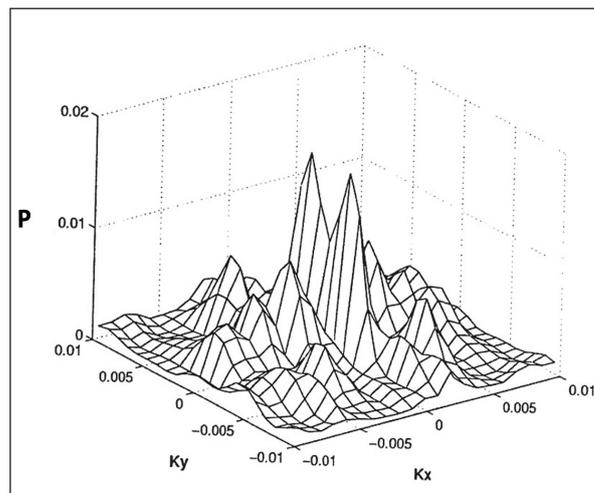


Fig. 2. Estimation du spectre par la méthode du périodogramme. La graduation des fréquences correspond à l'inverse des longueurs d'ondes exprimées en pixels.

zone dite de haute fréquence reflétant le fait que la surface des vaisseaux est bien délimitée (29).

Parmi les différents amasements possibles, deux sont qualifiés respectivement de simples et de hiérarchiques. Par définition, au sein d'un amas simple, les vaisseaux sont répartis de manière non structurée. Un amasement hiérarchique est obtenu lorsque des amas simples sont associés en un super-amas. Plus la coupe immunohistochimique est observée à une grande échelle, plus on y distingue des structures. La tendance du spectre aux basses fréquences obéit généralement à une loi de puissance. En revanche, dans le cas d'un amasement simple, la croissance du terme d'interférence cesse lorsque la longueur d'onde est nettement supérieure à la taille maximale des amas.

#### CONCLUSION

L'analyse spectrale trouve une application dans l'observation analytique personnalisée de coupes histopathologiques de MCS. Cette procédure nécessite une estimation fiable des spectres, ou du moins, que les défauts inévitables liés à l'estimation spectrale soient considérés. La méthode du périodogramme moyen est un compromis entre le biais et la variance de l'estimation. La comparaison du spectre estimé à la densité de puissance spectrale établit la fiabilité de cette méthode.

Il n'est pas rare que, lors de l'opération de binarisation, deux vaisseaux proches ne constituent plus qu'un seul objet connexe. Un

tel événement conduit à surestimer le spectre des vaisseaux isolés, qui dépend linéairement du nombre de vaisseaux, et quadratiquement de leur surface. Bien que la méthode de binarisation des images ait été mise au point afin d'éviter cet inconvénient, il est possible que l'extension des plus petits amas soit surestimée, et que le nombre moyen de vaisseaux par amas soit sous-estimé.

Dans près de la moitié des coupes histopathologiques examinées dans notre série de cas, l'analyse spectrale n'a détecté aucune structure particulière d'organisation. Dans les autres cas, les vaisseaux étaient disposés en amas. Sur certaines coupes histopathologiques, l'amasement est apparu être de nature hiérarchique. De surcroît, la répartition spatiale des plus gros et des plus petits vaisseaux était différente. Alors que la structure des plus gros vaisseaux était la même que celle de l'ensemble du réseau vasculaire, les plus petits vaisseaux étaient toujours groupés en amas. L'amasement des plus petits vaisseaux s'avère souvent hiérarchique. Eu égard à l'arbitraire du critère de taille utilisé, les plus petits vaisseaux ne coïncident pas nécessairement avec des néo-vaisseaux.

La taille minimale des amas, ainsi que le nombre moyen de vaisseaux par amas permet une caractérisation quantitative de la structure des réseaux vasculaires. Dans le cas d'un amasement hiérarchique, la dimension d'homothétie constitue un indice supplémentaire. La répartition des vaisseaux par rapport à la peau peut être caractérisée par l'intermédiaire des premiers moments des distributions des distances. En particulier, le moment d'ordre zéro représente le nombre moyen de vaisseaux par unité de longueur de la peau. L'écart type de la distribution quantifie l'épaisseur de la zone vascularisée. Enfin, le premier coefficient de Fisher caractérise l'asymétrie de la distribution des distances. Ce dernier indice révèle une grande diversité parmi les coupes histopathologiques analysées.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le mélanome du sujet âgé. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 34-40.
2. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, et al.— Regarder dans une boule de cristal et dépister des sujets à risque pour le mélanome cutané. *Rev Med Liège*, sous presse.
3. 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.
4. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— HOX gene aberrant expression in skin melanoma: a review. *J Skin Cancer*, 2012, **2012**, 707260.
5. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Piérard SL, et al.— In vivo skin fluorescence imaging in young Caucasian adults with early malignant melanomas. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2014, **7**, 225-230.
6. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, et al.— Cutaneous melanocytomas: a conceptual cluster of atypical and indolent melanocytic neoplasms. *Expert Rev Dermatol*, 2013, **8**, 185-194.
7. Frahm SO, Schubert C, Parwaresch R, et al.— High proliferative activity may predict early metastasis of thin melanomas. *Hum Pathol*, 2001, **32**, 1376-1381.
8. Marghoob AA, Scope A.— The complexity of diagnosing melanoma. *J Invest Dermatol*, 2009, **129**, 11-13.
9. Psaty EL, Halpern AC.— Current and emerging technologies in melanoma diagnosis : the state of the art. *Clin Dermatol*, 2009, **27**, 35-45.
10. 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.
11. Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Delvenne P, et al.— Dormancy of growth-stunted malignant melanoma : sustainable and smoldering patterns. *Oncol Res*, 2014, **8**, 54-59.
12. Piérard GE.— Cell proliferation in cutaneous malignant melanoma : relationship with neoplastic progression. *ISRN Dermatol*, 2012, **2012**, 828146.
13. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, et al.— Le mélanome cutané: une seule maladie? *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 458-460.
14. Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Scrutinizing skinfield melanin patterns in young Caucasian women. *Expert Opin Med Diagn*, 2013, **7**, 455-462.
15. Verheul HM, Voest EE, Schlingemann RO.— Are tumours angiogenesis-dependent? *J Pathol*, 2004, **202**, 5-13.
16. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Stochastic relationship between the growth fraction and vascularity of thin malignant melanomas. *Eur J Cancer*, 1997, **33**, 1888-1892.
17. Piérard-Franchimont C, Henry F, Heymans O, et al.— Vascular retardation in dormant growth-stunted malignant melanomas. *Int J Mol Med*, 1999, **4**, 403-406.
18. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al.— Angiogenic fast-growing melanomas and their micrometastases. *Eur J Dermatol*, 2010, **20**, 302-307.
19. Piérard-Franchimont C, Loussouarn G, Panhard S, et al.— Immunohistochemical patterns in the interfollicular Caucasian scalps. Influence of age-, gender- and alopecia. *BioMed Res Int*, 2013, **2013**, 769489.
20. Zielinski KW.— Practical problems in quantification of tissue vascularization. *Acta Stereol*, 1998, **17**, 59-72.
21. Heymans O, Blacher S, Brouers F, et al.— Fractal quantification of the microvasculature heterogeneity in cutaneous melanoma. *Dermatology*, 1999, **198**, 212-217.

22. Uhoda I, Piérard GE, Piérard-Franchimont C, et al.— Vascularity and fractal dimension of the dermo-epidermal interface in guttate and plaque-type psoriasis. *Dermatology*, 2005, **210**, 189-193.
23. Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, et al.— Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis. *EMBO J*, 2001, **20**, 672-682.
24. Dadras SS, Paul T, Bertoncini J, et al.— Tumor lymphangiogenesis: a novel prognostic indicator for cutaneous melanoma metastasis and survival. *Am J Pathol*, 2003, **162**, 1951-1960.
25. Wegner T, Tyler B, Peterson M, et al.— Fractals for windows. *Waite Group Press*, 1992, 1-358.
26. Serra J.— Image analysis and mathematical morphology. *Academic Press*, 1988., pp 1-139.
27. Press WH, Brian BP, Teukolsky SA, et al.— Numerical recipes : the art of scientific computing. *Cambridge University Press*, 1995, pp 1-98.
28. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Delvenne P.— Malignant melanoma and its stromal nonimmune microecosystem. *J Oncol*, 2012, **2012**, 584219.
29. Schmidt PW.— Interpretation of small-angle scattering curves proportional to a negative power of the scattering vector. *J App Cryst*, 1982, **15**, 567-569.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au  
Pr G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, 4000  
Liège, Belgique.  
Email : gerald.pierard@ulg.ac.be