

# LE GROUPE MOSAN D'ÉTUDE DES TUMEURS PIGMENTAIRES FACE AU MÉLANOME CUTANÉ OLIGOMÉTASTATIQUE

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

**RÉSUMÉ :** Le mélanome oligométastatique est un mode particulier de progression cancéreuse qui se cantonne initialement au territoire de drainage lymphatique du site du cancer primitif. Dans la majorité des cas, un très petit nombre de métastases seraient présentes simultanément. Le stade oligométastatique est synchrone lorsque les métastases sont découvertes au moment du diagnostic initial du cancer primitif. Les métastases sont dites métachrones lorsqu'elles surviennent après traitement initial. Une variante de ce processus, décrite sous le nom de maladie couveuse ou «smouldering disease», concerne des lésions métastatiques cutanées qui grandissent et régressent de concert sur ce même territoire.

**MOTS-CLÉS :** Mélanome - Métastase - Maladie couveuse - Checkpoint immunitaire

THE MOSAN STUDY GROUP OF PIGMENTED TUMOURS FACING TOWARD THE OLIGOMETASTATIC CUTANEOUS MELANOMA

**SUMMARY :** The oligometastatic melanoma is a peculiar stage of cancer progression which is initially restricted to the initial body area. In most instances, only a small number of metastases are simultaneously present. The oligometastatic stage is synchronous when metastases are disclosed at the time of initial diagnosis of the primary cancer. Metastases are metachronous when they are detected after the initial treatment of the primary neoplasm. A variant of the disease is called the smouldering disease when cutaneous metastases grow or regress in unison. The smouldering disease is granted to a condition when some metastases keep grooving when other metastases regress.

**KEYWORDS :** Malignant melanoma - Metastasis - Smouldering disease - Immune checkpoint

## INTRODUCTION

Voici maintenant plus de trois décennies que nous avons initié le Groupe Mosan d'Étude des Tumeurs Pigmentaires (GMETP) qui associait des dermatologues issus de Liège et associés au Service de Dermatopathologie du CHU. Le but était de collecter toute information scientifique en liaison avec un sujet d'actualité naissante que représentait le mélanome cutané. Au fil du temps, ce groupe a évolué et publié de nombreux travaux internationaux. Nous présentons ici la synthèse du concept du mélanome oligométastatique.

## PATHOBIOLOGIE DU MÉLANOME CUTANÉ

La progression de la tumeur initiale et la phase de dissémination métastatique du mélanome restent des états probablement hétérogènes dans leur progression respective (1-3). La dissémination oligométastatique en est un exemple dont la fréquence est rarement reconnue et discutée, mais qui représente une situation caricaturale. Au cours de ce processus particulier, la tumeur primitive libère des cellules néoplasiques qui s'installent en petits

nombres sur le territoire cutané de drainage du premier relais ganglionnaire, sans en dépasser les limites (Figure 1). Cet épisode peut porter sur plusieurs semaines, voire des mois, sans se manifester au-delà du territoire concerné initialement. Bien souvent, les métastases ainsi produites gardent une taille réduite. Parfois même, certaines lésions régressent partiellement ou totalement, alors que d'autres métastases progressent. Ce phénomène est connu sous le nom de maladie couveuse ou «smouldering disease» (4, 5).

Plusieurs hypothèses sont confrontées pour percevoir les différentes modalités de progression métastatique du mélanome. Une version classique, dite contiguë, repose sur une hiérarchisation à partir de la tumeur primitive vers la chaîne ganglionnaire qui freine, en partie, l'infiltration néoplasique. Une autre hypothèse suggère que, dès leur libération du site primaire, les cellules présentent un état métastatique qui ne se révélera cliniquement qu'à un stade ultérieur. Une troisième hypothèse évoque l'existence d'un continuum depuis le néoplasme primitif jusqu'à la dissémination généralisée de métastases. Ces évolutions peuvent être interrompues, initialement ou plus tardivement, par un épisode d'apparent endormissement du processus métastatique (4, 6).

La situation pratique est probablement plus complexe que celle décrite dans les rapports mentionnés. Le mécanisme impliqué semble

(1) Chargé de Cours honoraire, (3) Professeur associé, Université de Liège, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.  
(2) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.  
(4) Professeur Ordinaire, Université de Liège, Service d'Anatomopathologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.



Figure 1. Mélanome oligométastatique groupant quelques lésions uniformes sur un territoire cutané restreint.

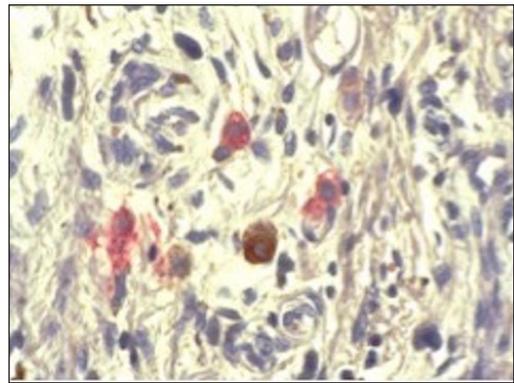


Figure 2. Cellules souches d'un mélanome.

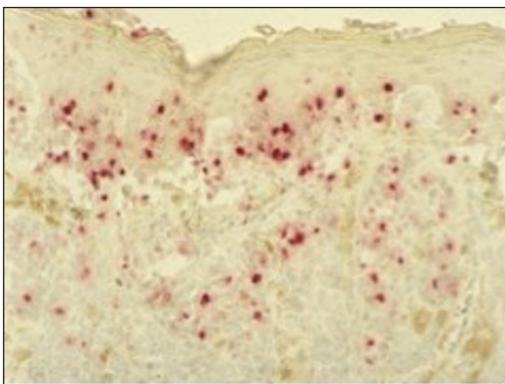


Figure 3. Cellules métastatiques isolées d'un mélanome.

dépendre de l'ancienneté et de la taille de la tumeur primitive. Dans une période initiale, les cellules métastatiques sont quiescentes, Ki-67 négatives, et ne donnent pas naissance à des masses tumorales. Avec le temps, les cellules recrutées sont impliquées dans la multiplication. Les tumeurs sont alors promues.

La croissance et la progression néoplasique d'un mélanome cutané résultent de la conjonction de plusieurs paramètres intrinsèques et extrinsèques à la tumeur (5-9). La biologie moléculaire et l'influence de sexe féminin sont importantes à noter (7, 10-14). Quelques-uns de ces aspects peuvent être explorés de manière non invasive par la mesure de la couleur (mélanose) de la peau (13-15). L'éclairage cutané sous lumière ultraviolette (UVA) révèle une mosaïque du teint qui est liée au risque de développement de cancers cutanés, en particulier le mélanome (11, 13-14).

A ce jour, il n'existe qu'un nombre restreint d'études relatives au processus oligométastatique, synchrone (simultané au diagnostic du cancer primitif) ou métachrone (postérieur

à un traitement initial) dans le mélanome cutané. L'attitude thérapeutique ne distingue pas les métastases synchrones et celles qui sont métachrones. La plupart des données disponibles proviennent d'études rétrospectives et de registres. La particularité de la réponse du stroma récepteur pour les métastases n'est pas connue (9). Le stade oligométastatique devrait être mieux précisé.

#### INITIATION DU PROCESSUS OLIGOMÉTASTATIQUE

Rien n'indique à ce jour que la structure du mélanome est impliquée spécifiquement dans le devenir oligométastatique de la tumeur. Des cellules souches isolées du mélanome se détachent de la tumeur primitive (16-18). Ces cellules ne sont pas engagées dans un processus actif et rapide de prolifération cellulaire, et elles sont souvent Ki-67 négatives. Ces cellules souches du mélanome ont été identifiées tant dans le sang circulant que dans le stroma du derme. Elles sont très résistantes à la chimiothérapie.

Bon nombre de cellules libérées par la tumeur primitive semblent correspondre à des cellules souches, et très peu sont impliquées dans un processus accéléré de multiplication cellulaire (Figure 2). De plus, ces cellules adoptent parfois une disposition particulière en position périvasculaire plutôt qu'endovasculaire. Cette migration autour des vaisseaux cutanés a été décrite antérieurement (3, 19), mais sans être associée au processus oligométastatique.

#### ENTRETIEN DU PROCESSUS OLIGOMÉTASTATIQUE

Les cellules souches cancéreuses sont dotées d'une capacité d'auto-renouvellement et de dif-

férentiation et elles ont un potentiel infini de prolifération (16-18). Cependant, les tumeurs oligométastatiques gardent habituellement un volume réduit (Figure 3). Cela implique, probablement, un nombre maximum de divisions cellulaires potentielles. Une autre possibilité repose sur un équilibre entre le nombre de cellules produites et la destruction parallèle par apoptose de cellules excédentaires (8).

Il est vraisemblable que certaines cellules souches du mélanome cutané participent à la résistance thérapeutique de ce cancer. Des traitements ciblés du mélanome devraient détruire ces cellules.

#### PROCESSUS DE LA MALADIE COUVEUSE

La maladie couveuse, touchant au mélanome cutané et correspondant au «smouldering disease», fait état d'une apparente alternance erratique entre des phases de croissance de métastases et des épisodes de régression tumorale (7, 8). Le processus global peut être actif pendant des semaines, voire des mois, sans atteinte à l'état de santé du patient.

La survenue simultanée de métastases en phase de croissance et de régression élimine la possibilité d'un contrôle systémique généralisé, simple et direct. Il doit y avoir un mécanisme précis qui contrôle des effets locaux sur des sites biologiques bien précis tels les «check-points immunitaires» du cycle de division cellulaire.

#### PROCESSUS SPONTANÉ OU INDUIT PAR DES TRAITEMENTS ?

Le mélanome cutané oligométastatique est un phénomène exceptionnel. Bien qu'une évolution statistique soit difficile à établir, il nous apparaît que sa prévalence est plus développée chez des patients sous immunothérapie qu'en l'absence de ce type de traitement. Nous l'avons particulièrement observé suite à l'application de dinitrochlorobenzène (DNCB) (20). Ce processus pourrait également être enclenché par des médicaments ciblant actuellement le processus métastatique du mélanome.

Un exemple d'actualité concernant des agents inducteurs de mélanome cutané oligométastatique est représenté par des inhibiteurs de «check-points immunitaires». Ces médicaments (ipilimumab, nivolumab,...) sont indiqués dans le traitement du mélanome cutané

métastatique (21) et interfèrent avec le cycle de division cellulaire. La survenue de lésions oligométastatiques est alors un signe thérapeutique évocateur, du moins en partie, du contrôle de l'évolution progressive de la maladie.

#### CONCLUSION

Le stade oligométastatique du mélanome cutané devrait mériter une attention particulière. Les raisons pour lesquelles le processus est synchrone ou métachrone restent inconnues, tout comme le sont les mécanismes de la maladie couveuse. En l'absence d'argument formel, la multidisciplinarité thérapeutique reste le moyen le plus efficace en matière de soins à apporter à ces patients. Influencer la maladie oligométastatique pourrait être un objectif thérapeutique. Stimuler la régression de métastases serait l'idéal. Des observations cliniques attentives sont attendues dans un avenir proche.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. Espinosa E, Berrocal A, López Martín JA, et al.— Advances in cutaneous melanoma. *Clin Transl Oncol*, 2012, **14**, 325-332.
2. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Le mélanome cutané sporadique au-delà de sa classification normative. Plaidoyer prenant en compte son particularisme évolutif. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 277-281.
3. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Humbert P, et al.— Gazing into the early dissemination process of cutaneous malignant melanoma cells. *Austin J Cancer Clin Res*, sous presse, 2017.
4. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Reginster M-A, et al.— Smouldering malignant melanoma and metastatic dormancy: an update and review. *Dermatol Res Pr*, 2012, 461278.
5. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Nizet JL.— Tumour infiltrating lymphocytes as a therapeutic strategy for melanoma. *Expert Opin Biol Ther*, sous presse.
6. Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Delvenne P.— Dormancy of growth-stunted malignant melanoma : sustainable and smouldering patterns. *Oncol Rev*, 2014, **8**, 54-59.
7. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Humbert P, et al.— Streamlining molecular pathobiology of malignant melanoma. *Clin Res Dermatology*, 2016, **3**, 1-9.
8. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Humbert P, et al.— Functional regulation triad of mitosis, apoptosis and thigmotropism of survivin in cutaneous malignant melanoma. *Clin Res Dermatology*, 2016, **3**, 1-9.
9. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Delvenne P.— Malignant melanoma and its stromal nonimmune microecosystem. *J Oncol*, 2012, 584219.

10. Gaudi S, Messina JL.— Molecular bases of cutaneous and uveal melanomas. *Patholog Res Int*, 2011;159421.
11. Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Scrutinizing skinfield melanin patterns in young Caucasian women. *Expert Opin Med Diagn*, 2013, 7, 455–462.
12. Burton L, Egger E, Quillo R, et al.— Prognostic factors in young women with cutaneous melanoma. *AM J Surg*, 2014, 207, 102-108.
13. 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.
14. Piérard GE, Piérard SL.— Faint mosaic melanoderma pattern in Caucasians with skin cancers. *Oncol Rep*, sous presse.
15. Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Piérard GE, et al.— Comment j’explore... le “cheetah-look”. Regard sur la peau sous des longueurs d’ondes particulières de la lumière. *Rev Med Liege*, 2015, 70, 204–206.
16. 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.
17. Schatton T, Frank MH.— Cancer stem cells and human malignant melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2008, 21, 39–55.
18. Cramer SF.— Stem cells for epidermal melanocytes - A challenge for students of dermatopathology. *Am J Dermatopathol*, 2009, 31, 331-341.
19. Lugassy C, Dickersin GR, Christensen L, et al.— Ultrastructural and immunohistochemical studies of the periendothelial matrix in malignant melanoma: evidence for an amorphous matrix containing laminin. *J Cutan Pathol*, 1999, 26, 78.
20. Piérard GE, Henry C, Franchimont C, et al.— *Immunotherapy by dinitrochlorobenzene of melanomas of the skin. II- Histology of the cytotoxic effect. Pathology of Malignant melanoma*, Ed AB Ackerman, Publ Masson, New York, 1981, 373–385.
21. Piérard GE, Nizet JL, Humbert P.— Nouveaux paradigmes et métaphores du traitement du mélanome cutané. *Rev med Liege*, 2016, 71, 562–566.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
Email : gerald.pierard@ulg.ac.be