

COMMENT J'EXPLORE ...

Une métastase orpheline d'un mélanome

F. HENRY (1, 2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3, 4), J.E. ARRESE (5), N. CLAESSENS (1), P. PAQUET (6),
G.E. PIÉRARD (7), ET LE GROUPE MOSAN D'ETUDE DES TUMEURS PIGMENTAIRES

RÉSUMÉ : Un mélanome présumé métastatique est parfois retrouvé sans lésion primitive connue. Cette métastase orpheline mérite une exploration. La recherche d'un mélanome primitif doit alors être réalisée avec des moyens non invasifs, toujours orientés par la clinique. Ainsi, outre l'examen cutané complet, un examen ORL, ophtalmologique, gynécologique et des investigations paracliniques sont réalisées selon la localisation de la métastase, le sexe et les plaintes fonctionnelles du malade. Le pronostic de ces métastases orphelines ne semble pas plus péjoratif que celui où la lésion primitive est connue. Les attitudes thérapeutiques sont donc similaires à celles des formes classiques de la maladie.

INTRODUCTION

Le mélanome est devenu au fil des ans un sujet de préoccupation de santé publique. Au cours des dernières décennies, son incidence a en effet augmenté de façon inégale par rapport à la vaste majorité des autres cancers (1). Le mélanome a aussi gardé du passé la réputation d'être résistant aux thérapeutiques anticancéreuses classiques. Fort heureusement, des progrès ont vu le jour en biologie cellulaire, en immunopathologie et en moyens peu ou pas invasifs de détection affinée des mélanomes primitifs et métastatiques. Ces avancées ouvrent des espoirs fascinants de détection précoce de ce cancer et de nouveaux traitements ciblés.

CONCEPT DE LA MÉTASTASE ORPHELINE

Le mélanome cutané est un cancer dont la progression métastatique est fréquente lorsque son épaisseur atteint ou dépasse le millimètre (1, 2). Des régressions partielles de la tumeur primitive sont fréquentes. Dans certains cas qui restent rares, la maladie est révélée par une localisation métastatique alors qu'aucun mélanome primitif n'est connu ni mis en évidence par les examens cliniques et paracliniques appropriés. Il s'agit d'une métastase orpheline. Cette entité a reçu une définition stricte basée sur quatre critères (3). Le diagnostic de mélanome doit être affirmé particulièrement dans les formes atypiques par des examens immunohistochimiques (4). Le caractère métastatique et non primitif de la lésion doit être appuyé par l'étude histologique.

(1) Assistant de Recherche, (3) Chargé de Cours Adjoint, Chef de Laboratoire, (5) Maître de Conférences, Chef de laboratoire, (6) Chercheur qualifié, (7) Chargé de Cours, Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatopathologie.
(2) Dermatologue, (4) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie.

HOW I EXPLORE ... AN ORPHAN METASTASIS OF A MALIGNANT MELANOMA

SUMMARY : A presumed melanoma metastasis is sometimes found without any evidence for the primary neoplasm. Such an orphan metastasis merits a complementary exploration. Searching for the primary melanoma must then be performed using non invasive and clinically oriented methods. Beside a thorough skin examination, otorhinolaryngological, ophthalmic and gynecologic searches are recommended. In addition, paraclinical investigations are conducted according to the metastatic location, the gender and the functional complaints of the patient. The prognosis of these orphan metastases is not more dramatic than when the primary lesion is identified. Therapies are similar to those proposed in the classical presentation of the disease.

KEYWORDS : *Melanoma - Tumor progression - Tumor regression - Metastasis*

Il faut pouvoir affirmer l'absence de tumeur cutanée ou muqueuse, pigmentée ou non, cachée, détruite ou enlevée sans contrôle histologique. La recherche anamnétique doit porter sur une période prolongée car une première métastase peut se révéler plus de 10 ans après l'enlèvement du mélanome primitif.

Parfois, une métastase présumée orpheline d'un mélanome n'est pas couverte par une certitude diagnostique absolue. En particulier, un doute peut persister lorsqu'une lésion mélanocytaire étiquetée bénigne a été excisée et analysée antérieurement. Il faut savoir que certains de ces néoplasmes représentent un défi diagnostique qui ne reçoit pas un avis consensuel de la part des experts (5-8). Ces lésions qui n'obéissent pas aux critères classiques d'un mélanome primitif, mais dont l'évolution lui ressemble, sont parfois appelées dans la littérature "deep penetrating nevus", "naevoid melanoma", "borderline melanoma", ...

PRÉSENTATION CLINIQUE DE LA MÉTASTASE ORPHELINE

La fréquence des mélanomes métastatiques de site primitif inconnu est de l'ordre de 2 à 8 % (3, 9-16). Une prépondérance masculine est observée dans ces cas, contrairement à la plus grande fréquence féminine habituellement rapportée pour les mélanomes classiques. Les métastases d'emblée disséminées sont rares. La survie des malades est liée à l'étendue de la dissémination (17).

La localisation révélatrice ganglionnaire unique est majoritaire et il n'existe pas de site privilégié dans les chaînes ganglionnaires (18). Ces lésions ne semblent pas avoir un pronostic différent, que le primitif soit connu ou non (15,

16, 19). La survie serait même plus longue pour les malades atteints de métastases ganglionnaires orphelines d'un mélanome, même après ajustement pour le nombre de ganglions envahis et l'âge au moment du diagnostic (14). Après excision chirurgicale de métastases orphelines intraparotidiennes, la survie serait également plus prolongée (20). Les localisations dans des organes internes sont les mêmes que lorsque le site primitif est connu avec, par ordre de fréquence décroissante, le poumon, le système nerveux central et le foie. Les malades avec métastases viscérales orphelines auraient une survie plus longue que celle des mélanomes de primitif connu (16, 21). Sur un plan global, la meilleure survie apparente des malades avec métastases orphelines d'un mélanome par rapport à ceux dont le primitif est connu interpelle le clinicien.

PATHOGÉNIE DE LA MÉTASTASE ORPHELINE

Trois théories pathogéniques sont proposées pour expliquer la survenue d'un mélanome apparemment métastatique d'emblée : la présence d'un mélanome de siège inhabituel, la possibilité de mélanocytes ectopiques et la régression spontanée du mélanome primitif.

La présence d'un mélanome de siège inhabituel est possible, bien que rare dans l'œil et au niveau des sphères ORL, digestives, et uro-génitales (22). Ces localisations doivent donc être explorées négativement avant de pouvoir évoquer une métastase orpheline d'un mélanome.

Les mélanocytes en position ectopique dans des ganglions ou des viscères pourraient être à l'origine de mélanomes primitifs. De fait, la présence de cellules naeviques bénignes est retrouvée dans 0,3 à 3 % des ganglions lymphatiques (23- 25). Un autre exemple est représenté par la vingtaine de cas de mélanomes pulmonaires primitifs qui ont été rapportés (26). Ainsi donc, certains mélanomes ganglionnaires ou viscéraux de site primitif inconnu seraient en réalité des mélanomes primitifs (23), et leur évolution tendrait à se rapprocher de celle des mélanomes primitifs cutanés classiques, expliquant ainsi un meilleur pronostic.

La troisième théorie est celle du mélanome primitif ayant entièrement régressé de manière spontanée (27). Cette situation est bien reconnue lorsqu'elle laisse une trace anamnétique ou cicatricielle de la tumeur primitive. La métastase orpheline ne peut donc être évoquée que dans la situation où l'interrogatoire ne retrouve pas la notion de régression d'une lésion pigmentée et où l'examen clinique ne met pas en évidence

une macule dépigmentée, séquelle d'une régression complète.

BILAN EXPLORATOIRE

Deux axes d'exploration doivent être poursuivis. L'un vise à découvrir une lésion primitive, ce qui aboutirait, en cas de succès, à écarter le diagnostic de métastase orpheline. L'autre axe exploratoire est le bilan d'extension du processus métastatique.

L'absence de mélanome cutané ou muqueux doit être établi par une anamnèse et un examen clinique minutieux. La peau, les yeux, la sphère ORL et le système uro-génital doivent être explorés. Pour le revêtement cutané, la dermoscopie (28) et l'observation en lumière ultraviolette (29) sont des moyens particulièrement adaptés à la recherche d'une lésion suspecte ou ayant complètement régressé. Une biopsie ciblée sur un site douteux ajoute une autre dimension de certitude au bilan réalisé. L'examen microscopique standard et l'immunohistochimie permettent en effet de déceler quelques cellules malignes ou la signature d'une régression néoplasique (2, 30-33).

Le bilan d'extension du processus métastatique fait appel à plusieurs techniques. Le PET-scan du corps entier est une méthode très sensible (34-36). Un CT-scan du thorax et de l'abdomen ainsi qu'un examen par résonance magnétique nucléaire (RMN) du cerveau sont utiles. La recherche du ganglion sentinelle, si précieuse lorsque le site du mélanome cutané est connu (2, 37), n'a évidemment pas de place en cas de métastase orpheline.

Des dosages des LDH sériques et de la CRP sont recommandés. Tout excès dans leurs taux peut être en relation avec la masse néoplasique globale. Il ne sont cependant que des indicateurs potentiels d'évolution car ils n'ont pas de caractère spécifique. La protéine S100b soluble pourrait servir de marqueur sérique du mélanome. Il existe en effet une corrélation entre le stade et l'évolution de certains patients et le taux de protéine S100b circulante. Des résultats similaires seraient obtenus par le dosage de la MIA (melanoma inhibitory activity) et de la 5-s-cystéinyl-dopa (38, 39).

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Piérard GE, Arrese JE, Piérard-Franchimont C, et al.— Comment j'explore ... le risque métastatique du mélanome. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 120-123.

3. Das Gupta T, Bowden L, Berg JW.— Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg Gyn Obstet*, 1963, **117**, 341-345.
4. Piérard-Franchimont C, Letawe C, Nikkels AF, et al.— Patterns of the immunohistochemical expression of melanocyte-differentiation antigens and density of CD45R0+ T lymphocytes and L1-protein + macrophages in primary cutaneous melanomas. *Int J Mol Med*, 1998, **2**, 721-724.
5. Wakely L, Baxendine Jones A, Gallagher J, et al.— Aberrant diagnoses by individual surgical pathologists. *Am J Surg Pathol*, 1998, **22**, 77-82.
6. Grant-Kels JM, Bason ET, Grin CM.— The misdiagnosis of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **40**, 539-548.
7. Piérard GE C, Piérard-Franchimont C, Cornil F, et al.— Relativité de la prise en charge des cancers cutanés. Plaidoyer pour la synergie entre le médecin généraliste et le dermatologue-oncologue. *Rev Med Liège*, 2000, **55**, 247-252.
8. Brochez L, Verhaeghe E, Grosshans E, et al.— Inter-observer variation in the histopathological diagnosis of clinically suspicious pigmented skin lesions. *J Pathol*, 2002, **196**, 459-466.
9. Baab GH, Mac Bride CM.— Malignant melanoma : the patient with an unknown site of primary origin. *Arch Surg*, 1975, **110**, 896-900.
10. Paul E, Mullhofer R.— Metastasizing malignant melanoma from unknown primary tumor. *Hautartz*, 1980, **41**, 432-437.
11. Chang P, Knapper WH.— Metastatic melanoma of unknown primary. *Cancer*, 1982, **49**, 1106-1111.
12. Lopez R, Holyoke ED, Moore RH, et al.— Malignant melanoma with unknown primary site. *J Surg Oncol*, 1982, **19**, 151-154.
13. Velez A, Walsh D, Karakousis CP.— Treatment of unknown primary melanoma. *Cancer*, 1991, **68**, 2579-2581.
14. Anbari KK, Schuchter LM, Bucky LM, et al.— Melanoma of unknown primary site : presentation, treatment and prognosis. A single institution study. *Cancer*, 1997, **79**, 1816-1821.
15. Chang AE, Karnell LH, Menck HR.— The national cancer data base. Report on cutaneous and noncutaneous melanoma. A summary of 84,836 cases from past decade. *Cancer*, 1998, **83**, 1664-1678.
16. Laveau F, Picot MC, Dereure JJ, et al.— Mélanome métastatique de primitif inconnu. *Ann Dermatol Venerol*, 2001, **128**, 893-898.
17. Milton GW, Shaw HM, Mac Carthy WH.— Occult primary malignant melanoma : factors influencing survival. *Br J Surg*, 1977, **64**, 805-808.
18. Nguyen T, Avril MF, Charpentier P, et al.— Métastases ganglionnaires de mélanome sans tumeur primitive connue. *Bull Cancer*, 1992, **79**, 291-296.
19. Wong JH, Cagle LA, Morton DL.— Surgical treatment of lymph nodes with metastatic melanoma from unknown primary site. *Arch Surg*, 1987, **122**, 1380-1383.
20. Wang BY, Lawson W, Robinsion RA, et al.— Malignant melanomas of the parotid : comparison of survival for patients with metastases from known vs unknown primary tumor sites. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, **125**, 635-639.
21. Vijuk G, Coates AS.— Survival of patients with visceral metastatic melanoma from an occult primary lesion : a retrospective matched cohort study. *Ann Oncol*, 1998, **9**, 419-422.
22. De Matos P, Tyler DS, Seigler MF.— Malignant melanoma of the mucous membranes : a review of 119 cases. *Ann Surg Oncol*, 1998, **5**, 733-742.
23. Ridolfi RL, Rosen PP, Thaler H.— Nevus cell aggregates associated with lymph nodes : estimated frequency and clinical significance. *Cancer*, 1977, **39**, 164-171.
24. Epstein JI, Erlandson RA, Rosen PP.— Nodal blue nevi : a study of three cases. *Am J Surg Pathol*, 1984, **8**, 907-915.
25. Hruban RH, Eckert F, Baricevic B.— Melanocytes of a melanocytic nevus in a lymph node from a patient with a primary cutaneous melanoma associated with a small congenital nevus. *Am J Dermatopathol*, 1990, **12**, 402-407.
26. Ost D, Joseph C, Sogoloff H.— Primary pulmonary melanoma : case report and literature review. *Mayo Clin Proc*, 1999, **74**, 62-66.
27. Pellegrini A.— Regressed primary malignant melanoma with regional metastasis. *Arch Dermatol*, 1980, **116**, 585-586.
28. Piérard-Franchimont C, Goffin V, Piérard GE.— La dermoscopie : imagerie magnifiée des tumeurs cutanées pigmentaires. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 180-186.
29. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Héliodermie hétérochrome et risque de cancers cutanés. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 355-356.
30. Piérard GE.— Melanophagic dermatitis and panniculitis. A condition revealing an occult metastatic malignant melanoma. *Am J Dermatopathol*, 1988, **10**, 133-136.
31. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Nikkels AF.— Factor XIIIa-positive dermal dendrocytes and proliferative activity of cutaneous cancers. *Virchows Archiv*, 1996, **429**, 43-48.
32. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— Stochastic relationship between the growth fraction and vascularity of thin malignant melanomas. *Eur J Cancer*, 1997, **33**, 1888-1892.
33. 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.
34. Paquet P, Hustinx R, Rigo P, et al.— Malignant melanoma staging using whole-body positron emission topography (PET). A report of two cases illustrating the clinical usefulness of metabolic imaging. *Melan Res*, 1998, **8**, 59-62.
35. Paquet P, Henry F, Belhocine T, et al.— An appraisal of 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for melanoma staging. *Dermatology*, 2000, **200**, 167-169.
36. Belhocine T, Piérard GE, de la Brassinne M, et al.— Staging of regional nodes in AJCC stages I and II melanoma : 18 FDG PET imaging versus sentinel node detection. *The Oncologist*, sous presse.
37. Belhocine T, Piérard GE, Gielen JL, et al.— Gamma-probe-directed lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in primary cutaneous melanoma. *Dermatology*, 2002, **204**, 355-361.
38. Eichmann M, Benner Auner N, et al.— Are responses to therapy of metastasized malignant melanoma reflected by decreasing serum values of S100b or melanoma inhibitory activity (MIA) ? *Melan Res*, 2001, **11**, 291-296.
39. Wakamatsu K, Kageshita T, Furue M, et al.— Evaluation of 5-S-cysteinyldopa as a marker of melanoma progression : 10 years' experience. *Melan Res*, 2002, **12**, 245-253.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.