

Une lueur au bout du tunnel dans les lésions mélanocytaires

Niels Willi, Gieri Cathomas


Institut de pathologie, Hôpital cantonal de Bâle-Campagne, Liestal

Le mélanome malin est une tumeur fréquente et potentiellement agressive, d'origine mélanocytaire, se développant le plus souvent à partir de la peau, plus rarement d'une muqueuse. On observe depuis plusieurs décennies une augmentation de l'incidence des mélanomes un peu partout dans le monde, y compris en Suisse. Cette augmentation est principalement attribuable aux mesures de dépistage précoce permettant de diagnostiquer les lésions à un stade pronostic plus favorable, ainsi qu'à la meilleure sensibilisation de la population. La fréquence des mélanomes à un stade plus avancé et de pronostic plus réservé est en revanche restée pratiquement inchangée [1, 2]. Dans ces situations, de nouvelles approches thérapeutiques à l'aide de substances sélectives à action ciblée contre les oncogènes (par ex. le b-raf) ou certains antigènes lymphocytaires ouvrent de nouvelles perspectives [3, 4].

Tout traitement nécessite cependant un diagnostic de certitude préalable et l'examen de pathologie reste aujourd'hui encore le gold standard dans le diagnostic du mélanome. Un faux positif entraîne des excès thérapeutiques et suscite des inquiétudes inutiles chez le patient. Un faux négatif donne une fausse sécurité et risque de faire renoncer à des traitements et à des soins pourtant nécessaires avec pour conséquence une poursuite de la progression de la maladie.

Recherche d'aberrations chromosomiques

Le diagnostic histologique du mélanome repose sur l'appréciation de toute une série de critères cytologiques et architecturaux, dont aucun ne permet à lui seul de confirmer la malignité. Les examens de matériels d'excision et les prélèvements tissulaires permettent de différencier rapidement et sans grandes difficultés les lésions mélanocytaires bénignes des mélanomes malins. On ne peut évidemment pas examiner les tumeurs dans leur totalité sur les biopsies par ponction ou les prélèvements de tissus, ce qui peut poser certains problèmes de diagnostic [5]. Il y a d'autre part de rares cas de lésions mélanocytaires dont la nature morphologique n'est pas déterminable avec certitude et dans lesquelles le pathologiste préférera faire appel à des techniques de microscopie étendues. L'hybridation in situ en fluorescence (FISH) permet aujourd'hui de mettre en évidence des aberrations chromosomiques au niveau cellulaire. Dans les années 1990, on a commencé à rechercher dans les tumeurs mélanocytaires des altérations génétiques spécifiques permettant de distinguer les naevi bénins des mélanomes malins. Il est rapidement apparu que les mélanomes acquièrent au cours de leur progression de nom-

breuses anomalies génétiques. Environ 95% des mélanomes présentent une instabilité génétique sous la forme d'au moins une addition (par ex. chromosome 1p ou 6p) ou d'une perte (par ex. chromosome 6q ou 11q) de matériel chromosomique [6]. Hormis les naevi de Spitz, les naevi conventionnels ne contiennent guère ce type d'altérations. Comme ces aberrations sont propres à certains chromosomes isolés et ne sont pas disséminées au hasard sur l'ensemble d'entre eux, il a été possible de composer un test diagnostique FISH à l'aide de plusieurs sondes. Ce test comprend les loci RREB1 (6p25, rouge), MYB (6q23, doré), CCND1 (11q13, vert) et Centromère 6 (CEP6, aqua). Après l'hybridation, les signaux peuvent être attribués directement sur la coupe histologique aux différentes cellules du matériel prélevé (fig. 1 ). Cette technique présente un avantage considérable sur les autres méthodes d'analyse génétique avec extraction d'ADN tissulaire. L'examen lui-même se fait comme d'habitude sur du matériel fixé à la formaline et inclus dans de la paraffine. L'analyse est réalisée au moins sur 30 cellules tumorales provenant de trois régions de la lésion. Le diagnostic de mélanome est retenu lorsque au moins un des critères suivants est vérifié:

1. Anomalie du RREB1 (rouge) dans 63% des noyaux
2. Perte relative de MYB (doré) en termes de CEP6 (aqua) dans 31% des noyaux
3. Addition de MYB (doré) avec plus de 2,5 signaux par noyau
4. Addition de CCND1 (vert) avec plus de 2,5 signaux par noyau.

Plusieurs études ont rapporté une sensibilité de 83–89% et une spécificité de 94–100% pour la distinction des naevi et des mélanomes sur la base de ces valeurs seuil. La dispersion de ces dernières valeurs résulte d'une part de la variation inter-observateurs inhérente au recueil des signaux et d'autre part des différents types de mélanomes dans les populations des études. Le test semble avoir une meilleure sensibilité dans le mélanome acral-lentigineux que dans les mélanomes nodulaires ou d'extension superficielle. Il n'y a pas de différence de sensibilité entre les mélanomes survenant au niveau des zones cutanées chroniquement exposées au soleil et celles exposées de façon intermittente. Quoiqu'il en soit, la détermination des valeurs seuils est et restera encore sujette à controverses [7–9].

Diagnostic plus difficile dans les tumeurs de malignité incertaine

Toute une série de lésions mélanocytaires peut poser des problèmes lors du diagnostic au microscope op-



Niels Willi

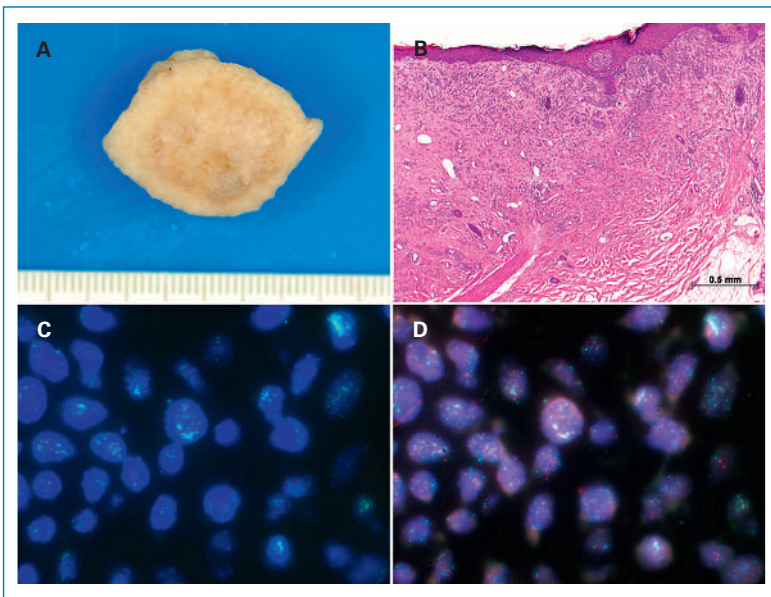


Figure 1

Mélanome amélanosique.

(A) Préparation de tissu excisé comportant une tumeur nodulaire, mal délimitée et non ulcérée.

(B) Tumeur mélanocytaire avec une régression fibreuse avancée sur son versant gauche.

(C) L'évaluation FISH se fait à l'aide de canaux de couleur. L'image du canal vert montre uniquement les signaux de la sonde CCND1, qui présente ici une nébuleuse de signaux, ce qui correspond à une accumulation.

(D) Dans l'image à cinq canaux, tous les signaux sont superposés, si bien que la totalité des signes deviennent visibles. On y trouve une accumulation de signaux verts (CCND1), mais aussi une augmentation des rouges (RREB1) et des bleus (CEP6), ainsi qu'une perte des signaux dorés (MYB).

tique. C'est par exemple le cas des naevi de Spitz atypiques, des naevi à extension dans la profondeur, des naevi épithélioïdes ou encore des naevi bleus à forte cellularité. Les lésions de ce type sont aussi rassemblées sous le terme de «melanocytic tumors of uncertain malignant potential» (MELTUMP) [10]. Ce groupe ne forme pas véritablement une entité biologique, mais désigne plutôt un ensemble d'entités plutôt rares en pratique quotidienne. Malheureusement, même les tests moléculaires ne sont pas très discriminants dans ces MELTUMP; une étude a trouvé pour le test FISH une sensibilité de l'ordre de 43% et une spécificité de 80% dans les tumeurs mélanocytaires de nature incertaine en termes de risque de récurrence et de métastatisation. En d'autres termes: un test FISH positif parle en faveur du diagnostic de mélanome, alors qu'un résultat négatif ne permet pas d'exclure un mélanome [11]. Peut-être une extension ou une modification de la composition des sondes permettra-t-elle dans l'avenir d'améliorer le test [12].

De nouvelles connaissances sur les altérations moléculaires des mélanomes ont conduit ces dernières années

au développement de nouvelles approches thérapeutiques. Cette évolution ne s'est pas arrêtée au diagnostic. De nouvelles techniques, telles que les FISH-multi-sondes, permettent aujourd'hui de réduire le nombre de lésions mélanocytaires de nature incertaine et donc de diminuer les cas incertains si inquiétants pour les patients et les médecins. Des sondes supplémentaires et de nouvelles valeurs seuils vont sans aucun doute encore améliorer les performances de ces tests et nous voyons une nouvelle lueur poindre au bout du tunnel dans la prise en charge des lésions mélanocytaires.

Correspondance:

Dr Niels Willi

Institut de pathologie

Hôpital cantonal de Bâle-Campagne

Mühlemattstrasse 11

CH-4410 Liestal

[niels.willi\[at\]ksli.ch](mailto:niels.willi[at]ksli.ch)

Références

- Buillard JL, Panizzon R, Levi F. Epidemiologie und Prävention des Hautmelanoms in der Schweiz. Schweizerisches Medizinisches Forum. 2009;9(17):314-8.
- Roy E, Wyss N. Krebs epidemiologie Hautmelanom: Bestandsaufnahme und Prävention. Publikation des Bundesamt für Statistik der Schweizerischen Eidgenossenschaft, 2012.
- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. New England Journal of Medicine. 2010;363(9):809-19.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. New England Journal of Medicine. 2011;364(26):2517-26.
- Ng JC, Swain S, Dowling JP, Wolfe R, Simpson P, Kelly JW. The impact of partial biopsy on histopathologic diagnosis of cutaneous melanoma: experience of an Australian tertiary referral service. Archives of dermatology. 2010;146(3):234-9.
- Bastian BC, LeBoit PE, Hamm H, Bröcker EB, Pinkel D. Chromosomal gains and losses in primary cutaneous melanomas detected by comparative genomic hybridization. Cancer research. 1998;58(10):2170-5.
- Gerami P, Jewell SS, Morrison LE, Blondin B, Schulz J, Ruffalo T, et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. The American journal of surgical pathology. 2009;33(8):1146-56.
- Gerami P, Mafee M, Lurtsbarapa T, Guitart J, Haghghat Z, Newman M. Sensitivity of fluorescence in situ hybridization for melanoma diagnosis using RREB1, MYB, Cep6, and 11q13 probes in melanoma subtypes. Archives of dermatology. 2010;146(3):273-8.
- Morey AL, Murali R, McCarthy SW, Mann GJ, Scolyer RA. Diagnosis of cutaneous melanocytic tumours by four-colour fluorescence in situ hybridisation. Pathology. 2009;41(4):383-7.
- Cerroni L, Barnhill R, Elder D, Gottlieb G, Heenan P, Kutzner H, et al. Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential. The American J of Surgical Pathology. 2010;34(3):314-26.
- Vergier B, Prochazkova-Carlotti M, de la Fouchardière A, Cerroni L, Massi D, De Giorgi V, et al. Fluorescence in situ hybridization, a diagnostic aid in ambiguous melanocytic tumors: European study of 113 cases. Modern Pathology. 2010;613-23.
- Gerami P, Li G, Pouryazdanparast P, Blondin B, Beifuss B, Slenk C, et al. A Highly Specific and Discriminatory FISH Assay for Distinguishing Between Benign and Malignant Melanocytic Neoplasms. The American J of Surgical Pathology. 2012;36(6):808-17.