

Item 299 (ex item 149) – Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Fréquence-épidémiologie.....	3
3. Lésions précancéreuses.....	3
4. Nævus.....	3
4.1. Nævus communs acquis.....	3
4.2. Nævus congénitaux.....	4
4.3. Autres types de nævus.....	4
4.4. Nævus atypiques.....	4
4.5. Nævus multiples.....	4
5. Sous-types histologiques des mélanomes.....	4
5.1. Mélanome superficiel extensif (superficial spreading melanoma, SSM).....	4
5.2. Mélanome nodulaire.....	5
5.3. Mélanome acrolentigineux.....	5
5.4. Mélanome de Dubreuilh.....	5
6. Diagnostic d'une tumeur cutanée pigmentée.....	6
6.1. Diagnostic clinique.....	6
6.2. Diagnostic anatomopathologique.....	6
7. Prise en charge thérapeutique.....	8
7.1. Reprise d'exérèse : marge de tissu sain.....	8
7.2. Recherche de l'atteinte ganglionnaire, curage, ganglion sentinelle.....	8
7.3. Traitement adjuvant.....	8

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, pronostic et les moyens thérapeutiques.

1. Prérequis

Histologie de la peau normale (cf. figure 1, chapitre 29).

2. Fréquence-épidémiologie

Incidence de dix nouveaux cas par an en France pour 100 000 habitants.

En constante augmentation ++ (l'incidence du mélanome double environ tous les dix ans dans les pays à population blanche).

3. Lésions précancéreuses

La majorité des mélanomes surviennent de novo en peau apparemment saine.

Certains mélanomes se développent sur des nævus.

Le risque de transformation d'un nævus commun est très faible.

Il existe par contre un risque plus élevé de transformation des nævus congénitaux.

4. Nævus

Les nævus sont des lésions bénignes mélanocytaires et peuvent être congénitaux ou acquis.

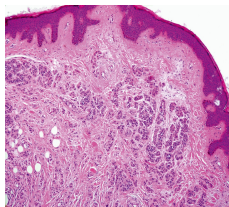
4.1. Nævus communs acquis

Les nævus communs acquis (« grains de beauté ») sont les plus fréquents et ne posent en général pas de problème diagnostique, dès l'examen clinique. Ils apparaissent avant 50 ans, puis ont une tendance à régresser, si bien que toute nouvelle lésion pigmentée est d'autant plus inquiétante qu'elle apparaît après l'âge de 50 ans.

Sur le plan histologique, les nævus communs sont constitués de mélanocytes qui se regroupent en amas (thèques) dans l'épiderme et/ou le derme (nævus épidermiques, jonctionnels, dermiques) (figure 1). Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires ni de mitoses.

Dans certains cas, ces lésions peuvent devenir suspectes, tant à l'examen clinique que microscopique. C'est le cas des lésions qui sont remaniées parce qu'elles ont été traumatisées ou biopsiées, et des nævus qui ont été stimulés par les UV (exposition solaire) ou les hormones (nævus de la grossesse).

Figure 1 : Nævus commun dermique, caractérisé par des cellules næviques régulières, regroupées en petits amas (thèques) principalement dans le derme. Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires, pas de mitose et pas d'invasion épidermique



4.2. Nævus congénitaux

Les nævus congénitaux sont des lésions malformatives et peuvent parfois être géants. Ils sont à fort risque de transformation en mélanome.

4.3. Autres types de nævus

À côté des nævus communs, il existe une grande variété de nævus, plus rares, dont certains, par leur aspect inhabituel, peuvent faire porter à tort le diagnostic de mélanome (nævus de Spitz, nævus à cellules fusiformes [de Reed], nævus de Sutton ou halo nævus, nævus bleu...).

4.4. Nævus atypiques

Il existe des nævus cliniquement atypiques. Il s'agit de lésions pigmentées qui ont certains critères de « l'abécédaire » (cf. *infra*), posant le problème du diagnostic différentiel avec un mélanome débutant. Ces lésions doivent systématiquement faire l'objet d'une biopsie exérèse pour étude anatomopathologique.

4.5. Nævus multiples

Le syndrome des nævus multiples (ou syndrome des nævus atypiques) se définit par l'existence de plus de 50 nævus sur tout le corps avec un aspect clinique atypique (faisant craindre un mélanome). Les sujets présentant de telles lésions en grand nombre sont dans l'ensemble plus à *risque* de développer un mélanome.

5. Sous-types histologiques des mélanomes

Le mélanome est une tumeur maligne mélanocytaire.

Il existe différents sous-types anatomocliniques de mélanomes (classification de Clark) qui ont une valeur pronostique.

Attention à ne pas confondre les différents types histologiques de la classification de Clark avec les niveaux de Clark qui définissent la profondeur d'infiltration dans la peau.

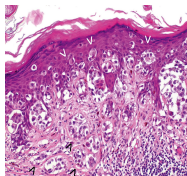
5.1. Mélanome superficiel extensif (superficial spreading melanoma, SSM)

C'est la forme la plus fréquente de mélanome (60 %).

La lésion évolue en deux phases, d'abord « radiaire » avec prolifération des mélanocytes dans l'épiderme, sans franchissement de la membrane basale, puis verticale où les cellules tumorales envahissent le derme progressivement. Histologiquement, le contingent tumoral intra-épidermique envahit l'épiderme de façon anarchique (figure 2), et le contingent dermique, lorsqu'il existe, s'étend dans le derme sans présenter l'organisation régulière d'un nævus.

Au stade radiaire (cancer in situ), l'exérèse est curative.

Figure 2 : Mélanome superficiel extensif, caractérisé par des cellules mélanocytaires atypiques envahissant l'épiderme (flèches blanches) et le derme (flèches noires)



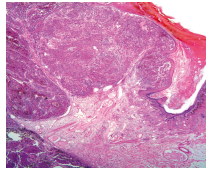
5.2. Mélanome nodulaire

Il représente 10 à 20 % des mélanomes.

C'est la forme la plus agressive, d'emblée invasive.

Histologiquement, la lésion forme un nodule intradermique (figure 3), sans contingent tumoral épidermique, constitué des cellules mélanocytaires tumorales souvent clairement atypiques, avec des mitoses.

Figure 3 : Mélanome nodulaire, constitué d'une prolifération dense de cellules mélanocytaires atypiques formant une nappe dans le derme



5.3. Mélanome acrolentigineux

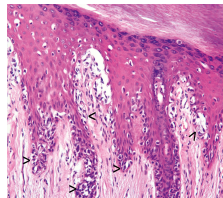
Il représente environ 2 % des mélanomes.

C'est un mélanome à extension superficielle extensive initiale qui se localise sur les régions palmo-plantaires.

On le voit de façon plus fréquente que les autres chez les sujets noirs, car la pigmentation naturelle de la peau, qui protège des UV, est moins marquée à ce niveau.

Histologiquement, la lésion forme une prolifération de mélanocytes atypiques d'abord intra-épidermique alignés dans la couche basale et/ou regroupés en thèques (figure 4), puis envahit le derme.

Figure 4 : Mélanome acrolentigineux, caractérisé par une prolifération intra-épidermique de cellules mélanocytaires atypiques (flèches)



Ici, la lésion est purement intra-épidermique, in situ (niveau 1 de Clark).

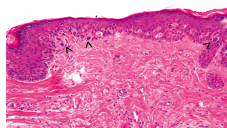
5.4. Mélanome de Dubreuilh

Il représente environ 10 % des cas.

C'est la forme la moins rapidement évolutive.

Il s'agit d'une lésion localisée sur le visage, en zone photo-exposée (malaire, temporale), qui forme une plaque brune souvent étendue. Histologiquement, la lésion est constituée d'une prolifération de mélanocytes atypiques alignés dans la couche basale, associée à une atrophie de l'épiderme (figure 5). Avec le temps, se forment des regroupements en thèques, puis tardivement survient une invasion dermique.

Figure 5 : Mélanome de Dubreuilh au stade in situ, montrant une prolifération de cellules mélanocytaires atypiques, alignées le long de la basale de l'épiderme (flèches)



6. Diagnostic d'une tumeur cutanée pigmentée

6.1. Diagnostic clinique

De façon simple, pour une lésion pigmentée cutanée, un mélanome est suspecté d'autant plus que la lésion est de grande taille (plus de 6 mm), présente une asymétrie, des contours irréguliers, une polychromie, et qu'elle évolue (taille, coloration). Ces signes cliniques élémentaires sont facilement retenus par le moyen mnémotechnique suivant, appelé règle de « l'abécédaire » :

- A : asymétrie
- B : bords irréguliers
- C : couleur inhomogène
- D : diamètre > 6 mm
- E : évolutivité

L'examen clinique peut être aidé d'une analyse de la lésion par un dermatoscope, qui est une sorte de loupe appliquée directement sur la peau. Cet examen apporte d'autres critères diagnostiques que ceux de l'abécédaire.

Certaines lésions sont retirées pour des raisons esthétiques ou fonctionnelles (lésions sur la zone de la bretelle du soutien-gorge, lésions de la barbe gênant le rasage...). Par prudence, elles doivent systématiquement faire l'objet d'une analyse anatomopathologique.

Toute lésion cutanée pigmentée n'est pas forcément mélanocytaire.

Il existe des mélanomes de localisation primitive autres que cutanées (mélanomes muqueux ou mélanomes œsophagiens, de la rétine, etc.)

Il existe des mélanomes achromiques (non pigmentés, de diagnostic difficile).

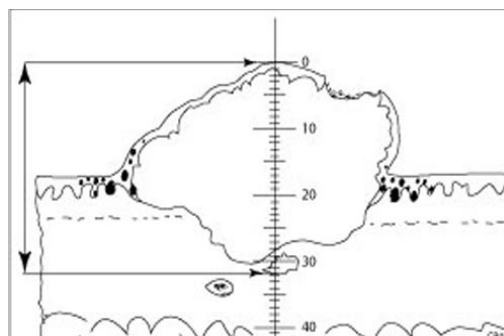
N.B : l'analyse histologique n'est pas nécessaire pour les lésions ayant un aspect clinique caractéristique d'un nævus. C'est le cas des lésions n'ayant aucun des critères de l'abécédaire. Elle devient nécessaire dans les cas douteux ou pour confirmer un diagnostic de mélanome.

6.2. Diagnostic anatomopathologique

L'analyse histologique a pour objectifs de :

- faire le diagnostic de la lésion pigmentée : mélanome, nævus ou éventuellement autre lésion pigmentée ;
- rechercher certains facteurs pronostiques, avec au premier plan la mesure de l'épaisseur maximale de la lésion (indice de Breslow ++) (figure 6).

Figure 6 : Mesure de l'épaisseur (Breslow)



1. Diagnostic de mélanome

Il est impératif de faire un prélèvement de l'ensemble de la lésion, avec une petite marge de tissu sain (biopsie-exérèse) ++. Il ne faut jamais faire une biopsie partielle, pour plusieurs raisons :

- le diagnostic différentiel entre nævus et mélanome est parfois difficile en histologie, et il n'existe pas de marqueur spécifique de mélanome à l'heure actuelle. Le diagnostic repose donc sur la morphologie. L'analyse de l'architecture globale de la lésion est un critère diagnostique essentiel ;
- il existe, dans une proportion débattue de cas, des mélanomes sur nævus. Faire une biopsie partielle expose au risque dans ce cas de n'échantillonner que la partie bénigne de la lésion ;
- en cas de biopsie partielle d'un nævus, la lésion se remanie ultérieurement et peut prendre un aspect très proche d'un mélanome, pouvant conduire ultérieurement à un diagnostic faussement positif de mélanome.

Diagnostic de mélanome = biopsie/exérèse complète avec examen anatomopathologique.

2. Analyse anatomopathologique de la tumeur

En cas de mélanome, l'examen histologique doit préciser les éléments suivants (recommandations INCa, décembre 2011) :

- taille du prélèvement, taille de la lésion ;
- type histologique : mélanome à extension superficielle (SSM), mélanome de Dubreuilh, mélanome acral lentigineux, mélanome nodulaire, inclassable, autres ;
- épaisseur en mm de la lésion = indice de Breslow ;
- stade d'invasion de Clark (niveaux de Clark) (facultatif) ;
- ulcération (non/oui) ;
- index mitotique ;
- qualité de l'exérèse (latéralement et en profondeur) ;
- exérèse complète (oui/non). Si oui préciser la marge ;
- stade pT de la classification pTNM (en précisant l'année d'édition).

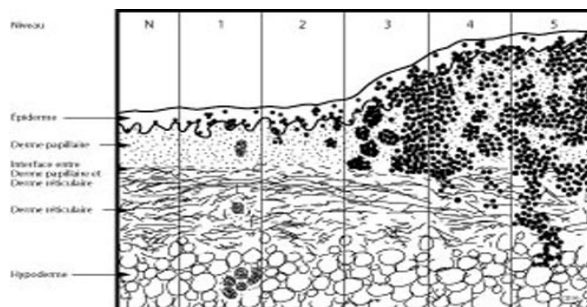
Les niveaux de Clark correspondent à la profondeur de l'infiltration par rapport à l'histologie de la peau (figure 7). Ils ont moins de valeur pronostique que l'indice de Breslow.

- Niveau de Clark 1 : intra-épidermique.
- Niveau de Clark 2 : infiltration du derme papillaire.
- Niveau de Clark 3 : infiltration entre derme papillaire et réticulaire.
- Niveau de Clark 4 : infiltration du derme réticulaire (profond).
- Niveau de Clark 5 : infiltration de l'hypoderme.

Pour le pTNM (7^e édition, 2010) :

- le T dépend de l'épaisseur et de la présence ou non de mitoses et d'une ulcération ;
- le N dépend du nombre de ganglions métastatiques.

Figure 7 : Niveaux de Clark. Profondeur de l'infiltration par rapport à l'histologie normale



7. Prise en charge thérapeutique

7.1. Reprise d'exérèse : marge de tissu sain

Il est recommandé de faire une reprise du site tumoral après biopsie/exérèse. Cette marge dépend de l'épaisseur de la tumeur et doit être faite au pourtour de la première zone d'exérèse :

- mélanome in situ (pTis) : 0,5 mm ;
- mélanome de 0–1 mm (pT1) : 1 cm ;
- mélanome 1,01–2 mm (pT2) : 1–2 cm ;
- mélanome de 2,01–4 mm : 2 cm ;
- mélanome > 4 mm : 2–3 cm.

Pour les mélanomes de Dubreuilh une reprise de 1 cm est conseillée.

La reprise chirurgicale fera l'objet d'un examen anatomopathologique.

7.2. Recherche de l'atteinte ganglionnaire, curage, ganglion sentinelle

Le curage ganglionnaire prophylactique n'a pas d'intérêt sur la survie.

Le curage sera proposé en cas de métastase ganglionnaire prouvée, dans le cadre de l'exploration d'une adénopathie ou d'une analyse du ganglion sentinelle (mélanomes ulcérés ou d'épaisseur supérieure à 1 mm). Cette option n'est pas recommandée de façon systématique.

7.3. Traitement adjuvant

Aucun traitement adjuvant n'est recommandé pour les mélanomes inférieurs à 1,5 mm et sans métastase ganglionnaire.

En cas de mélanome plus épais (> 1,5 mm) et/ou de présence de métastases ganglionnaires, un traitement optionnel par interféron alpha peut être proposé.

En cas de métastases viscérales, notamment cérébrales, une chimiothérapie peut être proposée.

En cas de mutation activatrice de *BRAF* (présente dans environ 50 % des mélanomes), un traitement par un inhibiteur de *BRAF* peut être proposé, car il existe une réponse objective dans environ 50 % des cas avec augmentation de la survie médiane.

La prescription de ce traitement nécessite de mettre en évidence une mutation activatrice de *BRAF* dans les cellules tumorales (en général mutation V600E). L'ADN tumoral sera en général extrait à partir du tissu fixé et inclus en paraffine restant dans les blocs tissulaires faits lors de l'exérèse de la tumeur et archivés au laboratoire d'anatomie pathologique.

Points essentiels

- Le mélanome est un cancer dont la fréquence est en augmentation.
- Toutes les tumeurs pigmentées de la peau ne sont pas mélanocytaires.
- La prise en charge d'une tumeur cutanée pigmentée suspecte repose sur la biopsie/exérèse avec examen anatomopathologique.
- Le principal facteur de pronostic des mélanomes est l'épaisseur (indice de Breslow), exprimée en millimètres et mesurée sur les coupes histologiques.
- Les autres facteurs pronostiques sont le sous-type histologique, le niveau de Clark, la présence ou non d'une ulcération, l'index mitotique.

- La prise en charge repose sur la chirurgie, avec reprise d'exérèse dont la taille dépend de l'épaisseur de la tumeur.
- Le dépistage pour la prise en charge précoce du mélanome est important, car l'exérèse d'une lésion au stade I (in situ) est curative.