

Mises au point interactives – Dermatologie pédiatrique



S. FRAITAG

Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS ; Cabinet de dermatopathologie Mathurin Moreau, PARIS.

Mélanome de l'enfant

Définition et épidémiologie

Le mélanome est très rare chez le sujet de moins de 18 ans. Il représente 3 % de tous les cancers pédiatriques et atteint les deux sexes de façon équivalente. On estime le nombre à environ 18 cas pour 1 million chez l'adolescent de 15 à 18 ans. Le mélanome est encore plus rare avant l'âge de 12 ans, de l'ordre de 1 cas pour 1 million d'enfants de moins de 11 ans [1]. On distingue le mélanome de l'adolescent (11 à 18 ans) du mélanome de l'enfant (< 11 ans) car chez l'adolescent on peut aussi rencontrer des mélanomes de type adulte, ou conventionnels, ce qui n'est pas le cas chez l'enfant.

Le mélanome de l'enfant est représenté par le mélanome de Spitz (MS), encore appelé tumeur de Spitz maligne, et le mélanome associé à un naevus congénital. Alors que l'incidence du mélanome a doublé en 10 ans chez l'adolescent, celle du mélanome prépubère (mélanome de l'enfant) reste stable. Le risque de survenue d'un mélanome en association à un naevus congénital de grande taille (diamètre > 20 cm à l'âge adulte) varie de 2-10 % selon l'étendue du naevus. La plupart surviennent avant l'âge de 10 ans [2-5].

Étiologie

Le mélanome associé au naevus congénital (**fig. 1 à 4**) survient plus souvent :
– en association à un naevus congénital (NC) de grande taille (≥ 20 cm à l'âge adulte) ;



Fig. 1 : Mélanome congénital. L'enfant est décédé à l'âge de 8 mois (Pr A. Sahli).



Fig. 2 : Mélanome survenant sur un naevus congénital de grande taille à l'âge de 4 ans. Sur la droite, on observe le naevus congénital infiltrant le derme et, dans la partie centrale et gauche de la photo, une tumeur mal limitée s'étendant vers l'hypoderme, de densité cellulaire plus élevée.

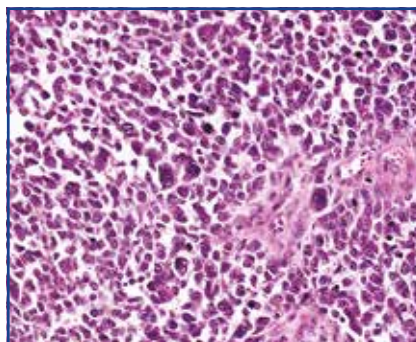


Fig. 3 : À plus fort grossissement, les éléments mélanocytaires apparaissent fortement atypiques, d'allure épithélioïde, achromique et souvent mitotique. Le diagnostic histologique est évident.



Fig. 4 : Mélanome d'extension superficielle chez une jeune adolescente de 12 ans.

- en association à des NC multiples (≥ 2) quelle que soit leur taille ;
- en cas d'IRM du système nerveux central anormale lorsqu'elle est pratiquée dans les premiers mois de vie

>>> Le mélanome de l'enfant ou mélanome de Spitz (MS) (**fig. 5 à 8**) n'est jamais associé à aucun facteur prédisposant connu. Il se développe *de novo*.



Fig. 5 : Mélanome de Spitz développé à l'âge de 18 mois sur la jambe (Pr D. Bessis).

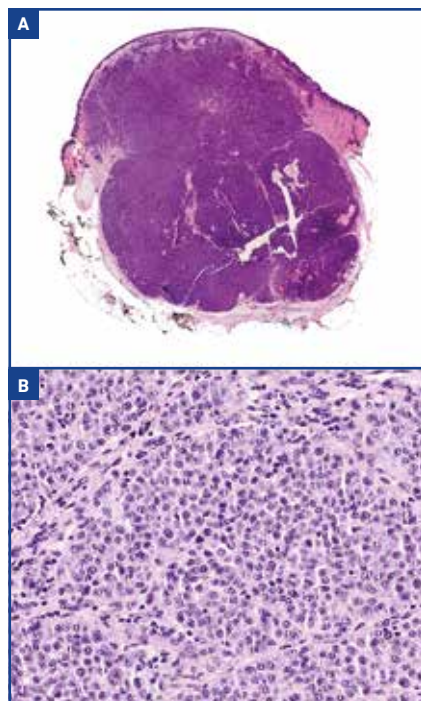


Fig. 6: **A:** aspect histologique de ce mélanome à faible grossissement: tumeur dermo-hypodermique relativement bien limitée, très infiltrante, surmontée d'un épiderme aminci; **B:** aspect cytologique hétérogène selon les zones avec de grandes cellules épithélioïdes sur certaines zones et, sur d'autres, des cellules de taille moyenne présentant des mitoses.



Fig. 8: Mélanome de Spitz apparu très rapidement sur le coude droit d'une fille de 11 ans. Pas de métastases ni de récurrence avec un recul de 6 ans. © Dr S. Guero.

>>> Le mélanome conventionnel (MC), essentiellement de type SSM, exceptionnellement nodulaire, qu'on peut rencontrer chez l'adolescent, a les mêmes facteurs prédisposants que chez l'adulte: peau claire, exposition solaire, antécédents familiaux, *xeroderma pigmentosum*, mutation germinale du gène *CDKN2A* [6, 7]... Même en cas de *xero-*

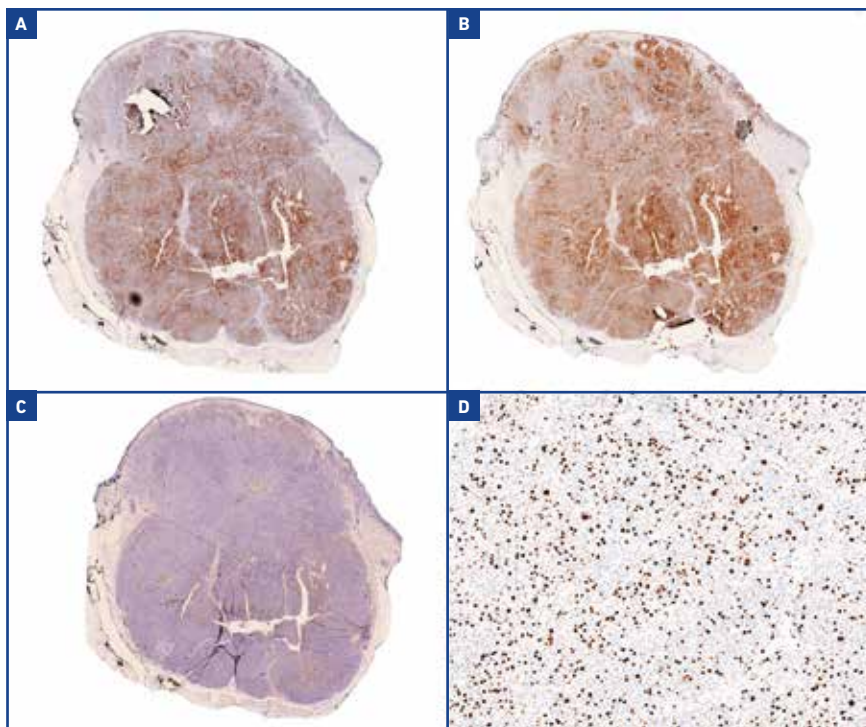


Fig. 7: Immunohistochimie. **A:** mélan A: marquage hétérogène. **B:** HMB45 marquage hétérogène avec vastes zones positives en profondeur. **C:** p16 presque totalement perdue. **D:** Ki67 (le taux atteint environ 40 % sur certains foyers).

derma pigmentosum, le mélanome ne survient qu'exceptionnellement avant la puberté.

■ Présentation clinique

Le mélanome de Spitz (MS) ne diffère pas vraiment d'un nævus de Spitz. Il se présente, comme lui, sous la forme d'un nodule achromique augmentant de taille rapidement, mais il est en général de grande taille (> 1 cm de diamètre) et peut être ulcéré et hémorragique. Il se localise préférentiellement aux membres et au visage. Comme pour le nævus de Spitz, le MS peut être confondu avec un granulome pyogénique (botriomycome) ou un xanthogranulome.

La dermoscopie ne permet pas de distinguer de façon significative un mélanome de Spitz d'une tumeur de Spitz atypique dont c'est le principal diagnostic différentiel cliniquement et histologiquement [8].

Le mélanome associé au nævus congénital de grande taille (NCG) peut survenir sur n'importe quel site, parfois en dehors du nævus. Il s'agit en général d'un nodule plus ou moins profondément enfoncé dans la peau, de survenue rapide.

Le mélanome conventionnel chez l'adolescent, comme chez l'adulte, intéresse surtout le torse et les membres avec les mêmes critères diagnostiques ABCDE.

■ Pronostic

À stade identique et épaisseur égale, le MS est de bien meilleur pronostic que le MC [3, 4]. Il donne souvent des métastases ganglionnaires mais très rarement des métastases à distance, et dans ce cas, essentiellement après la puberté, le plus souvent après 18 ans [9].

Le mélanome cutané associé au nævus congénital a le même pronostic que le

Mises au point interactives – Dermatologie pédiatrique

MC, essentiellement lié à son épaisseur (Breslow). Lorsque le diagnostic est posé le mélanome est souvent épais car se présentant sous la forme d'un nodule parfois situé profondément dans la peau [10]. Par ailleurs, lorsqu'il survient dans le système nerveux central, le pronostic est très mauvais.

■ Pathogénèse

Les mélanomes associés au NCG ont fréquemment une mutation de *NRAS Q61* [11].

Les MS appartiennent génétiquement à la famille des tumeurs de Spitz et ont donc des altérations oncogéniques identiques à celles du nævus de Spitz et des tumeurs de Spitz atypiques (TSA), à savoir des mutations de *HRAS*, des fusions de tyrosine kinases (*ALK*, *ROS1*, *NTRK1/3*, *MET*, *RET*) ou des fusions de sérine-thréonine kinase (*BRAF*, *MAP3K8*) mais pas de mutations de *BRAF* comme souvent dans les mélanomes conventionnels. Durant leur progression, elles acquièrent une inactivation de *CDKN2A* et parfois aussi des mutations du promoteur *TERT*, ceci généralement à l'adolescence.

Les MC de l'adolescent ont des altérations génétiques similaires à celles du mélanome de l'adulte : mutation fréquente de *BRAF V600E*, inactivation de *CDKN2A* et mutation du promoteur *TERT*. Les exceptionnels mélanomes associés au nævus bleu ont des mutations de la famille des nævus bleus, à savoir *GNAQ* ou *GNA11*.

■ Histopathologie

Le mélanome associé au NCG se présente le plus souvent comme un nodule assez bien circonscrit dans le derme profond et/ou l'hypoderme, bien différent du nævus congénital périphérique. Il peut être composé de cellules épithélioïdes, de cellules fusiformes ou de cellules rondes. La principale difficulté diagnos-

tique est de le différencier d'un nodule de prolifération. Ces nodules de prolifération correspondent à des foyers nodulaires totalement bénins et relativement fréquents que l'on peut observer dans les NC en particulier de grande taille [12].

Le MS est, comme le nævus de Spitz, constitué de grandes cellules mélanocytaires épithélioïdes et fusiformes. Il s'en distingue par sa grande taille (≥ 6 mm de diamètre), son asymétrie, son caractère mal circonscrit, son absence de maturation en profondeur, un pléomorphisme marqué, une extension profonde, des mitoses, en particulier en profondeur, et parfois une ulcération. L'HMB45 est en général positif sur toute sa hauteur et l'expression de la p16 est souvent perdue. Le principal diagnostic différentiel est la tumeur de Spitz atypique.

Les MC de l'adolescent sont histologiquement les mêmes que ceux de l'adulte, le plus souvent de type *superficial spreading melanoma*.

Les principaux écueils sont :

- chez l'enfant, ne pas prendre en compte les proliférations mélanocytaires superficielles fortement pagétoïdes qui sont banales dans les nævus d'enfants et parfois source de confusion avec un SSM ;
- chez l'adolescent, ne pas confondre un mélanome conventionnel à grandes cellules épithélioïdes avec un mélanome de Spitz dont le pronostic est, à épaisseur égale, bien meilleur. Pour cela, l'immunohistochimie (anti-BRAF) et la pathologie moléculaire sont indispensables.

■ Pathologie moléculaire

Les mélanomes comportent généralement de nombreuses anomalies de l'ADN alors que les nævus n'en ont pas. Ces anomalies peuvent être mises en évidence par différentes techniques : hybridation génomique comparative (CGH), hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) (délétion de *CDKN2A*) ou NGS (*next generation sequencing*), séquençage de

l'ARN (mutations de *BRAF*, *NRAS*, *HRAS* et du promoteur *TERT*) [13]. Les tumeurs de Spitz atypiques peuvent avoir des anomalies de l'ADN mais en nombre moindre. Par conséquent, des anomalies multiples du nombre de copies sont plutôt en faveur d'un mélanome que d'une TSA, en particulier la perte/inactivation biallélique de *CDKN2A* sur 9p21, d'autant plus s'il existe une inactivation du promoteur *TERT* [14].

■ Bilan et prise en charge (fig. 9)

Le mélanome de l'enfant est pris en charge selon les mêmes modalités que celui de l'adulte. Cependant, la présence d'une épaisseur tumorale élevée et celle d'une atteinte métastatique ganglionnaire n'ont pas la même signification pronostique dans le mélanome de Spitz de l'enfant que dans le mélanome de l'adulte [15-19]. Le MS est toujours épais et est souvent ulcéré.

La biopsie du ganglion sentinelle (GS) était historiquement utilisée pour distinguer les tumeurs de Spitz bénignes des tumeurs de Spitz malignes mais elle est abandonnée dans cette indication car non fiable [18-21]. En réalité, il a été montré une atteinte fréquente du ganglion sentinelle dans les tumeurs de Spitz atypiques, en particulier celles qui ont des fusions intéressantes *ALK* et *MAP3K8* [13], et même dans les nævus de Spitz. Dans certaines séries, l'atteinte serait de 50 % alors qu'un nombre excessivement bas de sujets a développé des métastases à distance, généralement après 18 ans [22, 23]. Cela s'expliquerait peut-être par un système immunitaire capable de les éliminer.

Par ailleurs, la biopsie suivie du curage n'a pas fait la preuve d'un bénéfice thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent, alors qu'il risque d'entraîner un certain nombre de complications à long terme comme des lymphœdèmes. Par conséquent, l'utilité d'une étude du ganglion sentinelle dans le mélanome de Spitz de l'enfant est très controversée.

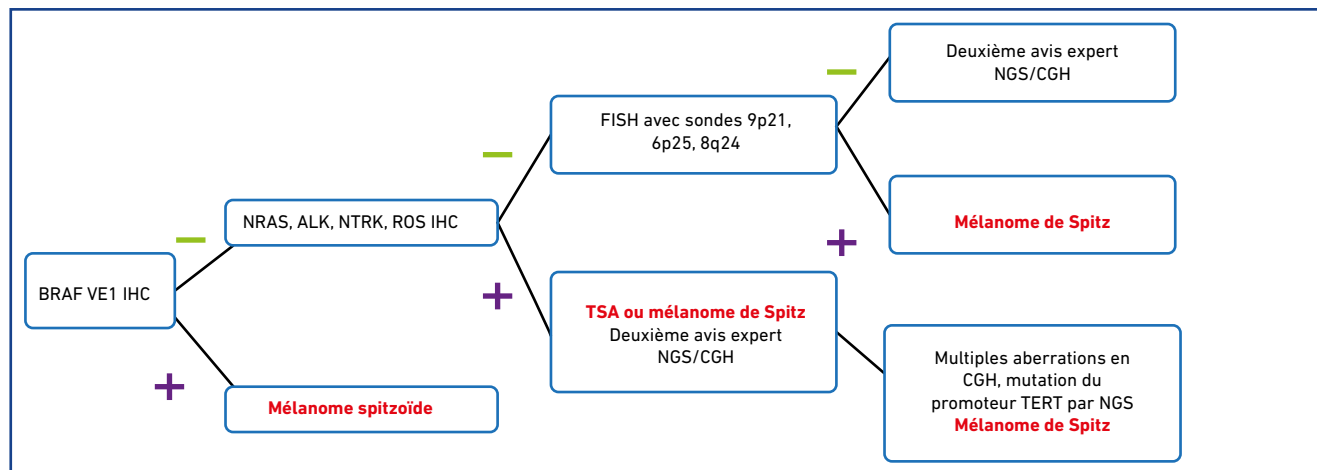


Fig. 9 : Algorithme. D'après [16].

BIBLIOGRAPHIE

1. HAWRYLUK EB, MOUSTAFA D, BARTENSTEIN D *et al.* A retrospective multicenter study of fatal pediatric melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1274-1281.
2. BARNHILL R, BAHRA MI A, BASTIAN BC *et al.* Malignant Spitz Tumour (Spitz melanoma). In: Elder DE, Massi D, Scoyler RA, Willemze R eds. WHO Classification of Skin Tumours. *World Health Organization*;2018:108-110.
3. AVERBOOK BJ, LEE SJ, DELMAN KA *et al.* Pediatric melanoma: analysis of an international registry. *Cancer*, 2013; 119:4012-4019.
4. PARADELA S, FONSECA E, PRIETO VG. Melanoma in children. *Arch Pathol Lab Med*, 2011;135:307-316.
5. RÉGUERRE Y, VITTAZ M, ORBACH D *et al.* Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents treated in pediatric oncology units. *Pediatr Blood Cancer*, 2016;63:1922-1927.
6. RICHARDSON SK, TANNOUN ZS, MIHM MC. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:77-90.
7. BARTENSTEIN DW, KELLEHER CM, FRIEDMANN AM *et al.* Contrasting features of childhood and adolescent melanomas. *Pediatr Dermatol*, 2018;35:354-360.
8. MOSCARELLA E, LALLAS A, KYRGIDIS A *et al.* Clinical and dermoscopic features of atypical Spitz tumors: A multicenter, retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:777-784.
9. HAN D, ZAGER JS, HAN G *et al.* The unique clinical characteristics of melanoma diagnosed in children. *Ann Surg Oncol*, 2012;19:3888-3895.
10. LACOSTE C, AVRIL MF, FRASSATI-BIAGGI A *et al.* Malignant Melanoma Arising in Patients with a Large Congenital Melanocytic Naevus: Retrospective Study of 10 Cases with Cytogenetic Analysis. *Acta Derm Venereol*, 2015;95: 686-690.
11. YANG C, GRU AA, DEHNER LP. Common and not so Common Melanocytic Lesions in Children and Adolescents. *Pediatr Dev Pathol*, 2018;21:252-270.
12. VERGIER B, LAHARANNE E, PROCHAZKOVA-CARLOTTI M *et al.* Proliferative Nodules vs Melanoma Arising in Giant Congenital Melanocytic Nevi During Childhood. *JAMA Dermatol*, 2016 152: 1147-1151.
13. PAPPO AS. Pediatric melanoma: the whole (genome) story. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014:e432-435.
14. ROTH A, LAMPLEY N, BOUTKO A *et al.* Next-generation sequencing improves agreement and accuracy in the diagnosis of Spitz and spitzoid melanocytic lesions. *J Cutan Pathol*, 2022;49:868-874.
15. BARTENSTEIN DW, FISHER JM, STAMOULIS C *et al.* Clinical features and outcomes of spitzoid proliferations in children and adolescents. *Br J Dermatol*, 2019;181:366-372.
16. SONDAK VK, MESSINA JL. What's new in pediatric melanoma and Spitz tumors? Pretty much everything. *Cancer*, 2021; 127:3720-3723.
17. BAHRA MI A, BARNHILL RL. Pathology and genomics of pediatric melanoma: A critical reexamination and new insights. *Pediatr Blood Cancer*, 2018;65:10.
18. Hung T, Piris A, Lobo A *et al.* Sentinel lymph node metastasis is not predictive of poor outcome in patients with problematic spitzoid melanocytic tumors. *Hum Pathol*, 2013;44:87-94.
19. LALLAS A, KYRGIDIS A, FERRARA G *et al.* Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2014;15:e178-183.
20. KWON EJ, WINFIELD HL, ROSENBERG AS. The controversy and dilemma of using sentinel lymph node biopsy for diagnostically difficult melanocytic proliferations. *J Cutan Pathol*, 2008;35: 1075-1077.
21. DE LA FOUCARDIERE A, BLOKX W, VAN KEMPEN LC *et al.*; ESP Dermatopathology Working Group; EORTC Melanoma Group; EURACAN. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch*, 2021;479:3-11.
22. HUNG T, PIRIS A, LOBO A *et al.* Sentinel lymph node metastasis is not predictive of poor outcome in patients with problematic spitzoid melanocytic tumors. *Hum Pathol*, 2013;44:87-94.
23. LALLAS A, KYRGIDIS A, FERRARA G *et al.* Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2014;15:e178-183.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.