

## Présentation et implications cliniques des marqueurs sériques dans le mélanome malin cutané

### *Presentation and clinical implications of serum markers in cutaneous malignant melanoma*

P. Vereecken

CLIDERM (Clinics in Dermatology), European Institute for Dermatology Practice and Research EIDPR, CHIREC Cancer Institute, Brussels, Belgium

Reçu le 20 novembre 2012 ; accepté le 7 décembre 2012

**Abstract:** With the emergence of new targeted therapies against cancer and the increasing number of treatment options, the challenge for the clinician is to assess the risk/benefit ratio of a choice and prognosis for each patient. Interest in serum biomarkers of melanoma progression fits into this framework. In fact, many serum biomarkers were assessed in melanoma, but their clinical significance remains a matter of debate. In this article, a review of these serum biomarkers of melanoma is detailed and discussed in terms of their practical utility. The low sensitivity and reduced specificity of these markers are serious limitations to their routine use in the early stages (AJCC stage I and II). However, in the later stages (AJCC stage III and IV), the use of some of them can help to follow the patient carefully since elevated serum levels are shown to precede a recurrence. None of them can set a personalized therapeutic strategy. Microarray technology and proteomics research will surely bring new candidates in the near future for a more precise definition of individual prognosis and prediction of treatment outcome, and identify patients who could benefit from a new adjuvant therapeutic approach.

**Keywords:** Serum biomarkers – Melanoma – Clinician – Prognosis – Therapeutic strategy

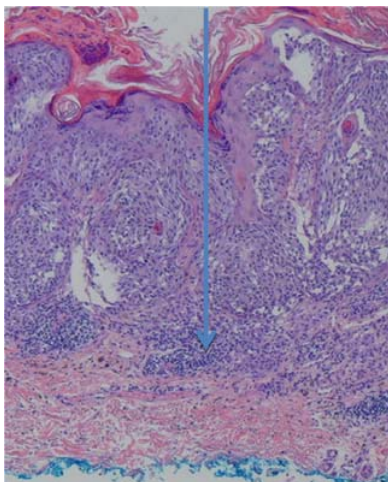
**Résumé :** Avec l'émergence de nouvelles thérapies ciblées contre le cancer et le nombre croissant d'options thérapeutiques, le défi pour le clinicien est d'évaluer le rapport risque/bénéfice d'un choix thérapeutique et le pronostic pour chaque patient. L'intérêt pour les biomarqueurs sériques de la progression du mélanome s'inscrit dans ce cadre. En fait, de nombreux biomarqueurs sériques ont été évalués dans le mélanome, mais leur signification clinique reste un sujet de débat. Dans cet article, un examen de ces biomarqueurs sériques du mélanome est détaillé et discuté du point de vue de leur utilité pratique. La faible sensibilité et la spécificité réduite de ces marqueurs sont de sérieuses limitations pour leur utilisation en routine dans les stades précoces (stades AJCC I et II). En revanche, dans les stades avancés (stades AJCC III et IV), l'utilisation de certains d'entre eux permet de suivre attentivement le patient et d'associer à une élévation d'un taux sérique la menace d'une récurrence. Aucun d'entre eux ne permet de définir aujourd'hui une stratégie thérapeutique personnalisée. La technologie des biopuces et la recherche en protéomique vont sûrement apporter de nouveaux candidats dans un proche avenir permettant une définition plus précise du pronostic individuel et la prédiction de l'issue thérapeutique et d'identifier les patients

qui pourraient bénéficier d'une nouvelle approche thérapeutique adjuvante.

**Mots clés :** Marqueurs sériques – Mélanome – Clinicien – Choix thérapeutique – Pronostic

L'incidence du mélanome malin cutané (MMC) est en augmentation dans le monde occidental, malgré la mise en place de campagnes de prévention depuis plusieurs années. Le dépistage précoce, ciblé sur les populations à risque, contribue à identifier les patients porteurs d'un mélanome débutant, mais malgré ces efforts, de nombreux patients – souvent jeunes – sont pris en charge avec une tumeur plus épaisse (avec un indice de Breslow supérieur à 1 mm – l'indice de Breslow est une mesure en millimètre de l'épaisseur verticale de la tumeur primitive –) [10] (Fig. 1).

À un diagnostic tardif sont d'ailleurs souvent associés un indice de Breslow plus grand et un envahissement des ganglions lymphatiques régionaux (stade III), qui précède très souvent un envahissement métastatique à distance (stade IV) [1]. Le MMC progresse généralement à partir d'une prolifération in situ dans un mode de croissance radiale. Ensuite apparaît la phase de croissance verticale qui représente un événement majeur pour la dissémination cellulaire, car elle permet aux cellules de migrer profondément dans le derme, dans les



**Fig. 1.**  
L'indice de Breslow mesure l'épaisseur de la lésion primitive

vaisseaux lymphatiques et la circulation sanguine.

Dans la septième révision de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) pour la stadification du mélanome (2009), les patients peuvent être divisés en quatre stades : des stades I et II (maladie locale) au stade III (maladie locorégionale) et le stade IV (maladie métastatique). Dans ce classement, le seul marqueur sérique qui a été intégré pour une utilisation clinique est la lactate-déshydrogénase (LDH), car la LDH sérique a été validée dans une analyse multivariée pour être un prédicteur indépendant et hautement significatif de la survie même après prise en compte du site et du nombre de métastases [1]. L'intérêt de la LDH est néanmoins souvent discuté en situation locale, locorégionale ou métastatique précoce.

La chirurgie est le pilier du traitement du mélanome. La préoccupation majeure après le diagnostic par exérèse de la lésion primitive est de savoir si le MMC a déjà métastasé ou non. En effet, de nombreux arguments soulignent que la détection précoce des métastases du mélanome pourrait améliorer le pronostic des patients, au moins pour une partie d'entre eux. À ce jour, aucun marqueur de détection précoce des métastases de mélanome n'est unanimement reconnu.

Un patient atteint de mélanome à haut risque (sous-entendu haut risque de récurrence) peut être défini comme un patient qui présente un risque de 50 % de rechute, dans un délai jusqu'à dix ans, malgré le traitement chirurgical initial optimal. Ces patients à haut risque doivent être suivis attentivement et si possible traités par des stratégies thérapeutiques adjuvantes. L'interféron- $\alpha$  et, plus récemment, l'ipilimumab ont été proposés comme traitements adjuvants, mais leur effet sur la survie est encore un sujet de débat. À ce jour, aucun marqueur prédictif de la réponse n'a été décrit.

Le processus métastatique implique la propagation des cellules cancéreuses à des sites anatomiques locorégionaux ou à distance via les vaisseaux lymphatiques et/ou la circulation sanguine. Dans le cas du mélanome, des cellules circulantes peuvent trouver un microenvironnement approprié dans le ganglion sentinelle (premier ganglion de drainage d'une aire ganglionnaire), dans d'autres ganglions lymphatiques ou dans des organes éloignés (ganglions lymphatiques, foie, poumons, cerveau, os).

En fait, la compréhension de la biologie et du mécanisme de cascade métastatique fournit de nouvelles cibles moléculaires et peut nous aider à découvrir de nouveaux biomarqueurs. Les biomarqueurs peuvent être divisés en des marqueurs de diagnostic pour les marqueurs de dépistage et de pronostic, et marqueurs prédictifs, qui devraient prévoir la réponse à un traitement. Les biomarqueurs du cancer sont constitués par de nombreuses structures moléculaires telles que les protéines, les peptides, les ADN, les ARNm. Leur intérêt repose sur le fait que ces marqueurs peuvent être trouvés dans les tissus, les cellules et/ou des fluides corporels. En outre, les cellules de mélanome viables peuvent également être trouvées dans le sang périphérique des patients atteints de mélanome. Nous nous limiterons dans cet article à la description des marqueurs moléculaires sériques du mélanome cutané.

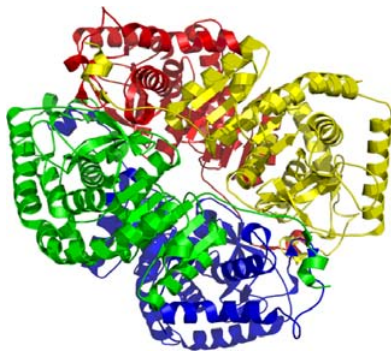
Le biomarqueur idéal devrait être une molécule facilement détectable dans le sérum d'un patient qui présenterait une tumeur en croissance. Le biomarqueur doit présenter une sensibilité et une spécificité suffisantes afin de minimiser les faux-négatifs et faux-positifs. La sensibilité se réfère à la proportion de patients ayant une pathologie confirmée qui auront un test positif pour un marqueur biologique, alors que la spécificité peut être définie par la proportion de personnes en bonne santé ayant un test négatif. Des études antérieures ont montré que de nombreuses molécules qui peuvent être impliquées dans l'oncogenèse et la propagation du cancer peuvent être trouvées dans le sérum de patients atteints de cancer, en particulier les patients atteints de mélanome, mais leur sensibilité et/ou la spécificité sont encore discutables. Ces molécules peuvent être produites et sécrétées ou excrétées dans la circulation sanguine directement par les cellules de mélanome ou indirectement par destruction des cellules de mélanome par la chimiothérapie, l'immunothérapie ou la thérapie combinée [19].

Ci-après, nous détaillons les molécules les plus importantes de sérum qui ont été décrites en tant que biomarqueurs pour MMC.

## Principaux biomarqueurs sériques du MMC (Fig. 2)

### Lactate-déshydrogénase (LDH)

Comme déjà mentionné plus haut, cette enzyme a été considérée comme le principal paramètre pronostique sérique chez les patients atteints de mélanome métastatique (AJCC stades III et IV). De nombreuses études ont validé la LDH comme étant le facteur le plus prédictif de l'évolution du patient, et ce, de façon indépendante et statistiquement significative. Cela a conduit à une stratification de l'AJCC : les patients atteints de mélanome métastatique avec des niveaux élevés de LDH sont



**Fig. 2.**

Illustration de la LDH : la LDH est une enzyme tétramérique et est constituée de plusieurs sous-unités H et M, encodées par deux gènes différents (chromosome 11 et 12)

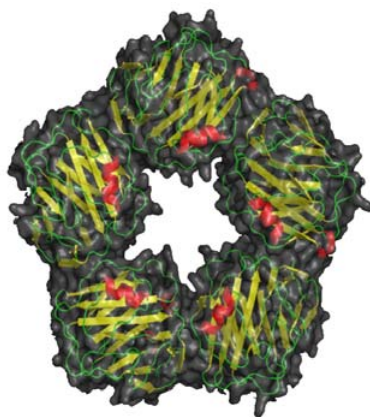
désignés comme M1c quel que soit le siège des métastases [1].

Signalons toutefois que le taux de LDH, s'il est facile à réaliser, ne génère pas toujours les informations souhaitées. Ainsi Hamberg et al. ont indiqué que dans une série de 53 patients au stade IV AJCC mélanome seulement 38 % avaient des niveaux élevés de LDH, ce qui suggère qu'un taux élevé de LDH n'est pas le marqueur idéal pour cette condition [12]. Par ailleurs, dans une analyse multivariée de 64 patients au stade AJCC mélanome IV, Hauschild et al. n'ont pas réussi à démontrer la valeur pronostique indépendante de la LDH [14]. Il convient de rappeler que la LDH dosage peut être faussement positive en raison de l'hémolyse et d'autres facteurs parmi lesquels l'hépatite.

En revanche, Weide et al. insistent eux aussi dans une étude de 855 patients sur le caractère pronostique indépendant de la LDH [31].

### Protéine C réactive

La protéine C réactive (CRP) (Fig. 3) est un paramètre inflammatoire non spécifique qui pourrait avoir un rôle dans la détection de la progression du mélanome. Cette protéine est produite par les hépatocytes en tant que réponse de phase aiguë non spécifique des processus inflammatoires.



**Fig. 3.**

Structure moléculaire de la CRP : cinq sous-unités comportant chacune 206 acides aminés. Le gène responsable de sa synthèse est localisé sur le chromosome 1

Une élévation des taux sériques de CRP a été associée à un mauvais pronostic dans différents cancers. Deichmann et al. ont analysé la signification pronostique de la CRP par rapport à la LDH chez les patients de stade AJCC mélanome IV. Avec une définition d'un seuil de 3 mg/dl, l'identification d'un stade IV peut se faire avec une sensibilité de 76,9 % et une spécificité de 90,4 %. Dans une autre étude prospective de 67 patients, Deichmann et al. ont considéré que la CRP était même le seul facteur pronostique fiable [7–9]. Ces résultats sont discutés.

### S100- $\beta$ protéines (S100B)

Le taux sérique S100B est décrit comme plus lié à la charge tumorale et reflète donc à la fois le stade clinique et la progression tumorale (au plus le taux de S100B sérique est élevé, au plus la charge tumorale est importante). Il peut être donc utilisé pour contrôler l'efficacité d'un traitement antitumoral quel que soit le type de traitement (chirurgical, chimiothérapie, immunothérapie) (Fig. 4). Retsas et al. ont même suggéré l'utilisation de S100B au lieu de la LDH dans le système de classification de l'AJCC tandis que d'autres auteurs considéraient que S100B n'a pas de valeur ajoutée lorsque l'on compare la sensibilité et la spécificité de la CRP et de la LDH [20]. Pour certains, la S100B est probablement devenue le marqueur le plus utile dans



**Fig. 4.**

La protéine S100B est une protéine dimérique 21 kDa, constituée de deux sous-unités  $\beta$ . Cette protéine est un membre d'une famille de 19 protéines et a d'abord été isolée du cerveau de bovin au milieu des années 1960. La protéine S100B est exprimée par les cellules gliales et les mélanocytes et est produite par les tumeurs du cerveau et les mélanomes. Les rôles des S100B sont probablement multiples et sous-estimés, citons à titre d'exemple une interaction possible avec le gène suppresseur de tumeur *p53*

la pratique clinique, mais son intérêt semble limité aux stades avancés III et IV [15]. Dans les stades I et II, S100B ne fournit aucune information pronostique indépendante. Actuellement, S100B n'est pas utilisée en routine en dépit d'une forte valeur prédictive pour les récurrences dans ce groupe de patients.

Par ailleurs, il faut se rappeler que le mélanome S100B n'est pas spécifique et que son taux sérique peut être élevé chez les sujets sains, les patients atteints d'un cancer de la peau non mélanome, de troubles neurologiques, de tumeurs du système nerveux central, et même dans divers cancers gastro-intestinaux, et les patients infectés par le VIH.

### Activité inhibitrice de mélanome

Les rôles de cette protéine sont multiples comme la modulation de la croissance cellulaire et de l'adhésion cellulaire. Les taux de l'activité inhibitrice de mélanome (MIA) (Fig. 5) sont élevés dans le groupe des patients en rechute après chirurgie initiale. Certains auteurs considéraient que la sensibilité des deux molécules, MIA et S100B, est



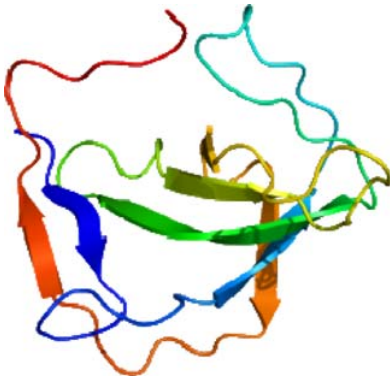


Fig. 5.

MIA est une protéine 12 kDa soluble, dont le rôle a été caractérisé comme un inhibiteur de la croissance cellulaire autocrine. Il peut être exprimé par des cellules de mélanome, ainsi que les chondrocytes

égale. Pour d'autres auteurs, MIA n'est pas supérieure à la LDH ou la CRP. Chez les enfants et les femmes enceintes (après semaine 38), MIA est augmentée et les dosages sériques devraient être ainsi évités dans ces deux groupes [2].

### Galectine-3

Galectine-3 (Gal-3) (Fig. 6) a été décrite pour être surexprimée dans les lésions mélanocytaires malignes et son taux dans le sérum de patients atteints de mélanome est augmenté par l'action conjointe des cellules de mélanome et des cellules inflammatoires. Gal-

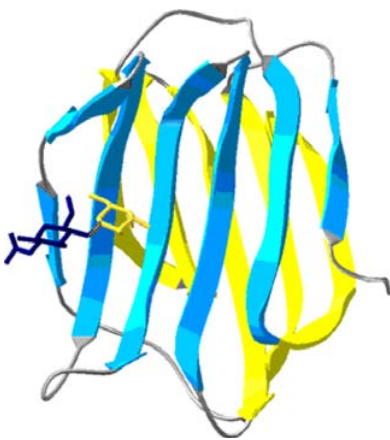


Fig. 6.

La galectine-3 est le membre de la famille des lectines qui peuvent se lier à des résidus  $\beta$ -galactosides. De nombreux membres de la famille galectine sont différenciellement exprimés dans le cancer. Gal-3 est une molécule qui contient un domaine NH<sub>2</sub>-terminal, un domaine COOH-terminal

3 joue un rôle important dans la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaire, l'adhésion cellulaire, la migration cellulaire, l'angiogénèse et la métastase. Ainsi, Gal-3 mérite une attention particulière. La clarification du rôle extracellulaire de Gal-3 devrait nous aider à comprendre la signification des taux sériques élevés de cette molécule chez les patients atteints de mélanome avancé [27].

### Autres approches moléculaires

#### Antigènes associés aux cellules de mélanome

La transformation maligne des mélanocytes entraîne des changements dans l'expression des gènes. Cela conduit à l'expression de molécules dites mélanome asso-

cié antigènes (MAA), qui sont plus ou moins spécifiquement associées au phénotype malin (Tableau 1). Parfois, ces MAA peuvent aussi être exprimés dans les mélanocytes normaux. Ces MAA jouent un rôle important dans le déclenchement de la réponse immunitaire antimélanome. Ces antigènes ont surtout été identifiés par des approches immunologiques, y compris in vitro et in vivo, des réactions et par des tests sérologiques. Ces antigènes peuvent être définis par leur capacité à interagir avec les cellules T ou B, et les peptides dérivés de ces antigènes ont été utilisés pour induire ou maintenir une réponse immunologique spécifique antimélanome. Mage-1 était le premier MAA identifié et appartient désormais à une grande famille d'au moins 12 antigènes exprimés de façon différentielle

**Tableau 1. Mélanome associé antigènes (adapté de Visser et al. [29]) / Melanoma-associated antigens (adapted from Visser et al. [29])**

Antigen	HLA restriction
<i>Oncospermatogonal antigens</i>	
MAGE-A1	A*01, A*03, A*24, A*28, B*3701, B*53, Cw*0201, Cw*0301, Cw*1601
MAGE-A2	A*0201, B*3701
MAGE-A3	A*01, A*02, A*2402, B*3701, B*44, DR*11
MAGE-4	A*0201
MAGE-A6	A*3402, B*3701
MAGE-A10	A*0201
MAGE-A12	A*0201
MAGE-B1	A*0201
MAGE-B2	A*0201
BAGE	Cw*1601
GAGE-1	Cw*6
LAGE-1	A*0201
PRAME	A*24
NY-ESO-1	A*02, A*31
DAM-6	A*02
<i>Melanocytic differentiation antigens</i>	
Tyrosinase	A*01, A*0201, A*2402, B*44, DR $\beta$ 1*0401
MART-1/Melan-A	A*0201, A*02, B*4501
Gp100	A*0201, A*03, A*0301, A*1101, A*2402, C*0802, DR $\beta$ 1*0401
TRP-1	A*31
TRP-2	A*31, A*33, A*0201, C*0802, A*68011
MC1R	A*0201
<i>Mutated antigens</i>	
MUM-1	B*44
CDK4	A*02
B-catenin	A*24
P15	A*24
GnT-V	A*02
TPI	DR $\beta$ 1*0101
Annexin II	DR $\beta$ 1*0401
CDC27	DR $\beta$ 1*0401
<i>Oncogene-derived antigens</i>	
HER2/Neu	A*0201

par les cellules mélanocytaires bénignes et malignes. Les réponses immunitaires à ces gènes peuvent être utilisées comme marqueurs d'évolution et/ou de réponse immunologique (Tableau 1).

Dans la technique d'amplification en chaîne par polymérase (PCR), un seuil de détection d'une cellule tumorale parmi  $10^7$ – $10^8$  cellules peut être obtenu, ce qui est beaucoup plus précis que la microscopie optique avec une limite de détection de 1/100–1/1 000. C'est cette technique qui permet d'identifier les MAA.

Dans l'analyse RT-PCR sérum, de l'ARN de l'échantillon est d'abord extrait et inversement transcrit en ADNc (transcription inverse). Un gène d'intérêt est ensuite amplifié grâce à des amorces spécifiques, et isolé sur gel d'agarose, ou hybridé après transfert de Southern. Le séquençage du produit de PCR est réalisé dans le but de le comparer avec le gène d'intérêt.

La mise en évidence de tyrosinase par RT-PCR chez les patients atteints de mélanome a été corrélée avec un risque plus élevé de rechute (55 % de ces patients présentant une rechute clinique), mais la spécificité de cette technique doit encore être optimisée [24,26]. Lorsqu'il est combiné avec un dosage de S100, Domingo-Domenech a montré que la tyrosinase RT-PCR ajoute de précieuses informations pronostiques chez les patients présentant un taux de S100 inférieur à 0,15 µg/l, même si cette équipe a montré que S100 avait une valeur prédictive supérieure. Curry et al. ont suggéré que la RT-PCR de détection de la tyrosinase peut être utile pour déterminer un sous-groupe de patients présentant un risque accru de métastases [6].

Un profilage d'autoanticorps associé à certains MAA a été présenté par Sabel et al. comme potentiellement utile pour sélectionner les patients atteints d'un mélanome qui devraient bénéficier de la recherche d'un ganglion sentinelle.

Ces résultats doivent toutefois encore être validés [21].

### Métabolites de mélanine

5-S-cystéinyl dopa (5SCD) est un précurseur de phœomélanine et est produite par les mélanocytes et les cellules de mélanome, en tant que produit de la liaison d'une molécule très réactive, dopaquinone, à la cystéine. 5SCD est détectable dans l'urine et dans le sérum de patients atteints de mélanome et en corrélation avec la progression de la maladie. Chez les patients en progression tumorale, le niveau de 5SCD peut s'élever avant l'apparition des signes cliniques. Un rapport comparatif a déclaré que, avec la LDH et le S100B, 5SCD était un biomarqueur intéressant, même si les auteurs de ce rapport ont conclu que S100B pourrait être considéré comme le plus sensible des trois marqueurs. En raison de l'effet de l'exposition aux UV sur la mélanine, l'utilisation de ce 5SCD en tant que biomarqueur pourrait être limitée chez les Caucasiens, alors que son utilisation dans d'autres populations, notamment au Japon, serait plus fiable. En outre, les patients présentant des métastases non pigmentées n'ont habituellement pas de taux sériques élevés de 5SCD. La 3,4-dihydroxyphénylalanine (L-DOPA) est le premier métabolite impliqué dans la mélanogenèse et ses niveaux plasmatiques ont été également été corrélés avec la progression du mélanome et la charge tumorale, ainsi que le rapport de plasma L-DOPA/L-tyrosine qui représente un indice de la tyrosinase et l'activité tyrosine hydroxylase. Stoitchkov et al. ont montré que ce dernier rapport a une valeur prédictive, en particulier chez les patients de stade III, et a préconisé l'utilisation simultanée de plusieurs biomarqueurs [25].

### Métalloprotéases matricielles

Les métalloprotéases matricielles (MMP) sont une famille de 24 endopeptidases structurellement liées. Ces enzymes zinc-dépendantes sont définies par leurs substrats

propres et peuvent lyser les composants de la matrice extracellulaire (par exemple le collagène de type IV, qui est une composante majeure de la membrane basale par les gélatinases comme la MMP-2 et MMP-9) et jouent un rôle dans l'angiogenèse et le renouvellement de l'ECM. Les MMP peuvent également cliver d'autres molécules telles que d'autres protéinases, des inhibiteurs de protéinases, des facteurs de croissance, des molécules d'adhésion, et par conséquent moduler la réaction inflammatoire, le processus de croissance tumorale, l'invasion tumorale et la dissémination métastatique.

Un équilibre entre les MMP et les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP) peut être rompu par une régulation à la hausse des MMP ou une régulation négative de TIMP, cela est montré lors de l'acquisition du phénotype malin.

Un autre rôle important, l'angiogenèse, a été attribué aux MMP, ce qui pourrait permettre une cible thérapeutique possible. Batimastat (BB-94, un inhibiteur synthétique à large spectre des métalloprotéinases), par exemple, a montré une efficacité pour inhiber l'angiogenèse des métastases hépatiques dans un modèle murin.

La surexpression de MMP a été signalée au cours de la progression du mélanome, et des taux sériques élevés de MMP, à savoir MMP-1 et MMP-3, ont été corrélés à une faible survie [18].

### Des cytokines, des chimiokines et de leurs récepteurs [17]

Les chimiokines sont de petits polypeptides de signalisation qui peuvent se lier à et activer les récepteurs couplés aux protéines G, une famille de sept molécules transmembranaires. De multiples rôles ont été attribués à ces chimiokines, et elles sont impliquées dans la transformation tumorale et le processus métastatique. L'expression différentielle de ces chimiokines et de leurs récepteurs pourrait

expliquer la spécificité d'organe des métastases.

Des cellules de mélanome exprimant la chimiokine CXCL8, aussi connue comme l'interleukine-8 (IL-8), ont été décrites et un rapport a établi que des taux sériques élevés d'IL-8 sont associés à la charge tumorale et à un mauvais pronostic. Cette piste est intéressante et pourrait être exploitée à des fins thérapeutiques, car des études *in vivo* ont déjà démontré que les anticorps humanisés anti-IL-8 sont capables de diminuer la croissance tumorale et l'angiogénèse.

Une récente étude sérique de 29 cytokines dosées simultanément chez 179 patients mélanomes (versus 378 individus témoins, en bonne santé) a permis de montrer un profil de cytokines sériques spécifique chez les patients par rapport aux témoins : concentrations sériques plus élevées d'interleukine(IL)-1alpha, IL-1bêta, IL-6, IL-8, IL-12p40, IL-13, GCSF, MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1bêta, IFN-alpha, TNF-alpha, EGF, VEGF, récepteur de TNF et II [4,30,32].

### Facteurs de croissance et facteurs d'angiogénèse

L'angiogénèse est une étape importante dans la croissance tumorale car elle assure l'apport de l'oxygène et des substrats aux cellules tumorales. Ce processus est en fait le résultat d'interactions complexes entre les facteurs proangiogéniques et antiangiogéniques libérés par les cellules tumorales, endothéliales, épithéliales, les cellules mésothéliales et les leucocytes. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) a été décrit comme un puissant mitogène des cellules endothéliales, et son expression — qui peut être augmentée en condition hypoxique — a elle aussi été corrélée avec la progression tumorale et le mauvais pronostic.

Différents VEGF ont été décrits, mais aucun n'a été rapporté comme facteur pronostique indépendant. Tout au plus, quelques études ont permis de corrélérer la présence/l'absence de certaines molécules

dans des situations très précises : par exemple le taux sérique de VEGF-c est diminué chez les patients métastatiques porteurs de métastases cutanées et sous-cutanées [28].

Un déséquilibre du rapport entre le taux sérique de l'angiopoïétine-1 et celui de l'angiopoïétine-2 pourrait, suivant Gardizi et al., signer une progression métastatique [11].

### Surface des cellules et molécules d'adhésion

#### Intégrines

Les intégrines sont des composants cellulaires qui assurent l'adhésion sur les autres cellules, l'ECM, ou à d'autres protéines. D'autres rôles importants peuvent être joués par les intégrines comme la transmission de l'information entre l'espace extra- et intracellulaires, et l'angiogénèse.

Les intégrines sont des récepteurs hétérodimères composés de deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ . Sur la base de leur sous-unité commune, les hétérodimères peuvent être classifiés en  $\alpha v$ ,  $\beta 1$   $\beta 2$  intégrines. Les principales intégrines impliquées dans la progression du mélanome comprennent  $\alpha v\beta 3$  (récepteur de la vitronectine et la fibronectine),  $\alpha 2\beta 1$  (collagène),  $\alpha 4\beta 1$  (fibronectine) et  $\alpha 6\beta 1$  (laminine).

Certains rapports ont montré que l'augmentation des concentrations sériques de  $\beta$  intégrines a été associée à une survie plus courte. L'impact clinique de cette observation n'a pas encore été défini.

#### CD44

CD44 est une glycoprotéine transmembranaire de surface, initialement décrite comme un récepteur lymphocytaire. CD44 est un récepteur cellulaire de surface pour l'acide hyaluronique. Si certaines études ont souligné son rôle dans l'invasion tumorale et l'apparition de métastases, force est de constater qu'aucune étude n'a permis de définir une valeur pronostique pour le taux sérique de CD44.

#### ICAM-1

ICAM-1 est une autre molécule d'adhésion intercellulaire qui se trouve dans les membranes cellulaires des leucocytes et les cellules endothéliales. ICAM-1 est un ligand de LFA-1 (lymphocytes *function-associated antigen-1*) des cellules T, B, macrophages et neutrophiles. La migration des leucocytes est facilitée par la liaison ICAM-1-LFA-1. Une étude a montré que le taux sérique d'ICAM-1 est augmenté chez les patients métastatiques mais sans valeur pronostique indépendante en analyse multivariée [13].

#### Autres

Sans cesse de nouvelles publications surgissent avec de nouvelles perspectives moléculaires (profilage protéique, dosage de micro-ARNs...).

Luo et al. montrent dans un travail très bien construit que les isoenzymes 1A de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) apparaissent comme des marqueurs des cellules souches de mélanome, mais leur présence dans le sérum et leur intérêt pronostique doivent encore se préciser [16].

La molécule d'adhésion de type 1 liée à l'antigène carcinoembryonnaire (CEACAM 1) a aussi récemment été présentée comme prometteuse par une équipe israélienne : la mesure de son taux sérique dans une étude rétrospective est bien corrélée avec la progression métastatique et la survie des patients atteints d'un mélanome [22].

L'utilité du dosage sérique de l'ADN du gène *BRAF* muté a également été présentée récemment comme facteur pronostique et prédictif de réponse aux biochimiothérapies. Cela serait probablement très utile pour les patients traités par le vémurafenib. Ces résultats doivent encore se confirmer [23].

### Discussion

Le cancer est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans notre

société. Il fait payer un prix énorme et a de nombreux effets dévastateurs. Le mélanome est l'exemple tragique de ces réalités.

Le pronostic du mélanome est intimement lié à la précocité du diagnostic. Les traitements actuels ont une efficacité limitée, et la chirurgie reste le pilier du traitement. De meilleurs traitements sont certainement nécessaires, même avec l'arrivée de molécules comme l'ipilimumab ou le vémurafenib qui permettent d'entrevoir de nouvelles perspectives pour nos patients atteints d'une maladie métastatique.

Dans le passé, les seuls facteurs pronostiques chez les patients atteints de mélanome ont été limités à l'histologie (épaisseur de la tumeur) et à la localisation de la tumeur primitive. Ces paramètres restent importants, mais ont été complétés par de nombreuses variables cliniques, pathologiques et biologiques, en particulier chez les patients atteints de mélanome avancé. Récemment, l'utilisation des marqueurs sériques, isolés ou combinés, a été proposée afin d'affiner le pronostic d'un patient, afin d'assurer le suivi adéquat, et de prédire les avantages possibles d'une thérapie. Plusieurs marqueurs spécifiques ou non spécifiques du mélanome peuvent être dosés dans le sérum de patients, et dans la plupart des cas, ces marqueurs sont en corrélation directe avec la masse tumorale.

Parmi tous ces biomarqueurs, LDH et S100B apparaissent comme biomarqueurs sériques avec une valeur pronostique indépendante — quoique discutée par certains — dans le mélanome avancé, dont le dosage est probablement plus précis et plus sensible que celui du taux de CRP (LDH et CRP sont évidemment plus facilement accessibles et dosés), comme illustré par certaines études, mais pas encore idéaux. Même si la LDH est bien reprise dans la nouvelle classification de l'AJCC, pour certains auteurs, la S100B serait supérieure en termes de valeur pronostique [3].

Dans une moindre mesure, en raison d'une sensibilité ou d'une spécificité moindre, CRP, MIA et Gal-3 peuvent également être considérés comme des biomarqueurs intéressants et prometteurs, mais comme d'autres molécules, les métabolites de mélanine, les cytokines, les métalloprotéases et les protéines d'adhésion, leurs dosages devraient à l'avenir être intégrés aux protocoles cliniques prospectifs, en distinguant leur valeur pronostique (devenir du patient) et leur valeur prédictive (réponse ou non à un traitement).

Les conditions de stockage de sérum devraient en outre être clairement explicitées dans tous les articles, car elles peuvent influencer de façon majeure les résultats et donc les conclusions. Cela laisse penser qu'un standard de méthodologie devrait être défini si l'on veut pouvoir comparer les études publiées [5].

La recherche vers de nouveaux biomarqueurs du mélanome est importante car en permettant de mieux comprendre la biologie de cette tumeur, elle pourrait améliorer le suivi des patients, le dépistage précoce et le traitement des lésions secondaires et ouvrir de nouvelles perspectives pour les thérapies ciblées. Les multiples modifications moléculaires de progression du mélanome sont actuellement intensément étudiées.

**Conflit d'intérêt :** l'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. (2009) Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 27(36): 6199–206
- Bosserhoff AK, Küster H, Hein R (2004) Elevated MIA levels in the serum of pregnant women and of children. *Clin Exp Dermatol* 29(6): 628–9. [PubMed]
- Bouwhuis MG, Suci S, Kruit W, et al. (2011) Prognostic value of serial blood S100-B determinations in stage IIB-III melanoma patients: a corollary study for

- the EORTC trial 18952. *Eur J Cancer* 47(3): 361–8
- Bozano MD, Garcia-Vazquez MD, Lopez-Michelena T, et al. (2000) Soluble interleukin-2 receptor, intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-10 serum levels in patients with melanoma. *Br J Cancer* 83(7): 847–52. [PMC free article] [PubMed]
- Butterfield LH, Potter DM, Kirkwood JM (2011) Multiplex serum biomarkers assessments: technical and biostatistical issues. *J Transl Med* 9: 173
- Curry BJ, Myers K, Hersey P (1999) MART-1 is expressed less frequently on circulating melanoma cells in patients who develop distant compared with locoregional metastases. *J Clin Oncol* 17(8): 2562–71. [PubMed]
- Deichmann M, Benner A, Bock M, et al. (1999) S100-beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate-dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *J Clin Oncol* 17(6): 1891–6. [PubMed]
- Deichmann M, Benner A, Kuner N, et al. (2001) Are responses to therapy of metastasized malignant melanoma reflected by decreasing serum values of S100-β or melanoma inhibitory activity (MIA)? *Melanoma Res* 11(3): 291–6. [PubMed]
- Deichmann M, Kahle B, Moser K, et al. (2004) Diagnosing melanoma patients entering American Joint Committee on Cancer stage IV, C-reactive protein in serum is superior to lactate-dehydrogenase. *Br J Cancer* 91(4): 699–702. [PMC free article] [PubMed]
- Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al. (2012) Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline — Update 2012. *Eur J Cancer* 48(15): 2375–90
- Gardizi M, Kurschat C, Riese A, et al. (2012) A decreased ratio between serum levels of the antagonistic angiopoietins 1 and 2 indicates tumour progression of malignant melanoma. *Arch Dermatol Res* 304(5): 397–400
- Hamberg AP, Korse CM, Bonfrer JMG, De Gast GC (2003) Serum S100-B is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res* 13(1): 45–9. [PubMed]
- Hasegawa M, Takata M, Hatta N, et al. (1997) Simultaneous measurement of serum 5-S-cysteinyl-dopa, circulating intercellular adhesion molecule-1 and soluble interleukin-2 receptor levels in Japanese patients with malignant melanoma. *Melanoma Res* 7(3): 243–51. [PubMed]
- Hauschild A, Michaelson J, Brenner W, et al. (1999) Prognostic significance of serum S100-B detection compared with routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma Res* 9(2): 155–61. [PubMed]



15. Kruijff S, Hoekstra HJ (2012) The current status of S100-B as a biomarker in melanoma. *Eur J Surg Oncol* 38(4): 281–5
16. Luo Y, Dallaglio K, Chen Y, et al. (2012) ALDHA1 isoenzymes are markers of human melanoma stem cells and potential therapeutic targets. *Stem Cells* 30(1): 2100–13
17. Neagu M (2012) The immune system — a hidden treasure for biomarker discovery in cutaneous melanoma. *Adv Clin Chem* 58: 89–140
18. Nikkola J, Vihinen P, Vuoristo MS, et al. (2005) High serum levels of matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-1 are associated with rapid progression in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 11(14): 5158–66
19. Palmer SR, Erickson LA, Ichetovkin I, et al. (2011) Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 86(10): 981–90
20. Retsas S, Henry K, Mohammed MQ, MacRae K (2002) Prognostic factors of cutaneous melanoma and a new staging system proposed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC): validation in a cohort of 1,284 patients. *Eur J Cancer* 38(4): 511–6. [PubMed]
21. Sabel MS, Liu Y, Griffith KA, et al. (2011) Clinical utility of serum autoantibodies detected by protein microarray in melanoma. *Int J Proteomics* 2011: 413742
22. Sapoznik S, Faranseh S, Ortenberg R, et al. (2012) Serum CEACAM-1 correlates with disease progression and survival in malignant melanoma patients. *Clin Dev Immunol* 2012: 290536
23. Shinozaki M, O'Day SJ, Kitago M, et al. (2007) Utility of circulating B-RAF DNA mutation in serum for monitoring melanoma patients receiving biochemotherapy. *Clin Cancer Res* 13(7): 2068–74
24. Sonesson B, Eide S, Ringborg U, et al. (1995) Tyrosinase activity in the serum of patients with malignant melanoma. *Melanoma Res* 5(2): 113–6. [PubMed]
25. Stoitchkov K, Letellier S, Garnier JP, et al. (2003) Evaluation of the serum L-dopa/L-tyrosine ratio as a melanoma marker. *Melanoma Res* 13(6): 587–93
26. Tsao H, Nadiminti U, Sober AJ, Bigby M (2001) A meta-analysis of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for tyrosinase mRNA as a marker for circulating tumor cells in cutaneous melanoma. *Arch Dermatol* 137(3): 325–30. [PubMed]
27. Vereecken P, Awada A, Suci S, et al. (2009) Evaluation of the prognostic significance of serum galectin-3 in American Joint Committee on Cancer stage III and stage IV melanoma patients. *Melanoma Res* 19(5): 316–20
28. Vihinen PP, Hilli J, Vuoristo MS, et al. (2007) Serum VEGF-C is associated with metastatic site in patients with malignant melanoma. *Acta Oncol* 46(5): 678–84. [PubMed]
29. Visser M, Velders MP, Rudolf MP, Kast WM (2001) Molecular characterization of melanoma-derived antigens. In: Nickoloff BJ (editor) *Melanoma: methods and protocols*. 1st edition. Vol. 61. Humana, Totowa, NJ, USA (Methods in Molecular Medicine)
30. Vuoristo MS, Laine S, Huhtala H, et al. (2001) Serum adhesion molecules and interleukin-2 receptor as markers of tumour load and prognosis in advanced cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 37(13): 1629–34. [PubMed]
31. Weide B, Elsässer M, Büttner P, et al. (2012) Serum markers lactate-dehydrogenase and S100-B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis. *Br J Cancer* 107(3): 422–8
32. Yurkovetsky ZR, Kirkwood JM, Edington HD, et al. (2007) Multiplex analysis of serum cytokines in melanoma patients treated with interferon-alpha2b. *Clin Cancer Res* 13(8): 2422–8. [PubMed]