



**HAL**  
open science

## Transformation d'un mélanocytome méningé en mélanome : étude clinique, histopathologique et cytogénétique

Amélie Bourhis, Isabelle Quintin-Roué, Sylvia Redon, Marianne Bourhis, Elsa Magro, Romuald Seizeur, Pascale Marcorelles, Arnaud Uguen

### ► To cite this version:

Amélie Bourhis, Isabelle Quintin-Roué, Sylvia Redon, Marianne Bourhis, Elsa Magro, et al.. Transformation d'un mélanocytome méningé en mélanome : étude clinique, histopathologique et cytogénétique. *Annales de Pathologie*, 2019, 10.1016/j.annpat.2019.01.010 . hal-02262437

**HAL Id: hal-02262437**

**<https://hal.univ-brest.fr/hal-02262437v1>**

Submitted on 20 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## Cas anatomo-clinique

Titre : Transformation d'un mélanocytome méningé en mélanome: étude clinique, histopathologique et cytogénétique

Title: Meningeal melanoma arising from a preexisting meningeal melanocytoma: a clinical, pathological and cytogenetic study about one case.

Amélie Bourhis <sup>1</sup>, Isabelle Quintin-Roué <sup>1</sup>, Sylvia Redon <sup>2</sup>, Marianne Bourhis<sup>3</sup>, Elsa Magro <sup>4</sup>,  
Romuald Seizeur <sup>4</sup>, Pascale Marcorelles <sup>1</sup>, Arnaud Uguen <sup>1\*</sup>.

1 ; CHRU Brest, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Brest, F-29220 France ;

2 ; CHRU Brest, Service Génétique Moléculaire et Histocompatibilité, Brest, F-29220 France ;

3 ; CHRU Brest, Service d'Ophtalmologie, Brest, F-29220 France;

4; CHRU Brest, Service de Neurochirurgie, Brest, F-29220 France.

Auteur correspondant (\*):

Dr Arnaud Uguen

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

CHRU de Brest, Hôpital Morvan, 5, Avenue Foch 29609 Brest, France

arnaud.uguen@chu-brest.fr

Tel + 33 298 223 349 Fax: + 33 298 223 334

## **Résumé**

Les tumeurs mélanocytaires méningées sont des tumeurs rares. Nous rapportons une observation exceptionnelle de transformation maligne d'un mélanocytome méningé en mélanome. L'histoire de la maladie se déroule des 61 ans aux 85 ans du patient et se termine par son décès lié à l'évolution du mélanome. Outre les données histopathologiques et immunophénotypiques du mélanocytome et du mélanome, nous illustrons également l'évolution cytogénétique de la tumeur en CGH array d'un profil chromosomique comportant des gains de chromosomes entiers au stade de mélanocytome à un profil chromosomique plus complexe s'enrichissant de déséquilibres segmentaires au stade de mélanome. En dehors de sa rareté, notre observation souligne l'intérêt potentiel des outils moléculaires dans le diagnostic et le pronostic des tumeurs mélanocytaires méningées.

**Mots-clés:** mélanome méningé; mélanocytome méningé; cytogénétique

## **Abstract**

Meningeal melanocytic tumors are rare. We report an exceptional case of transformation of a meningeal melanocytoma in a malignant melanoma. The course of the disease extends from 61-years to 85-years and ends with the death of the patient. Besides histopathological and immunohistochemical data, we also report the array CGH study of the melanocytoma and melanoma components suggesting the malignant transformation from whole chromosome gains in the melanocytoma to additional segmental aberrations in the malignant melanoma. Beyond the rarity of this tumor subtype, this case report highlights the potential interest of molecular analyses for diagnostic and prognostic purposes in the field of meningeal melanocytic tumors.

**Keywords:** meningeal melanoma; meningeal melanocytoma; cytogenetics

## Observation

Un homme de 61 ans sans antécédent de cancer présente une quadranopsie latérale homonyme inférieure gauche conduisant à la découverte en tomodensitométrie cérébrale d'une tumeur méningée occipitale droite. A distance d'une première exérèse chirurgicale, la tumeur récidive à 74 ans avec l'apparition de troubles proprioceptifs de l'hémicorps gauche. Une seconde résection chirurgicale permet une quasi régression des symptômes.

L'aspect histologique des deux prélèvements est celui d'une prolifération tumorale de siège leptomeningé, en amas et travées de cellules fusiformes, à cytoplasmes clairs et limites cytoplasmiques floues, à noyaux arrondis ou ovalaires avec parfois des images d'invaginations cytoplasmiques intra-nucléaires. Il n'y a pas d'atypie cellulaire évidente, de nécrose tumorale ni d'infiltration du parenchyme cérébral adjacent et les figures de mitoses sont peu nombreuses (jusqu'à 3 pour 10 champs à fort grossissement x400). Le diagnostic de méningiome méningothélial est évoqué mais il existe parfois un pigment brunâtre non coloré par la coloration de Perls compatible avec du pigment mélanique et l'étude immunohistochimique met en évidence le phénotype EMA-, PS100+, récepteur à la progestérone- et HMB45+ de la tumeur avec un index de prolifération Ki-67 inférieur à 2% (Figure 1A, 1C-1E). L'expression de p16 est conservée, diffuse. Ces aspects sont compatibles avec un mélanocytome méningé.

Le patient redevient symptomatique à 76 ans sous forme d'une épilepsie partielle à type de déficit transitoire du membre supérieur gauche en lien avec une nouvelle progression tumorale confirmée par les imageries de contrôle (Figure 2A). Les symptômes s'aggravent parallèlement à la progression tumorale et, à 83 ans, alors qu'il présente une hémiparésie gauche et des troubles proprioceptifs du membre inférieur gauche, il est de nouveau opéré. L'aspect histologique de ce troisième prélèvement met en évidence une prolifération tumorale d'architecture plus nodulaire avec des images d'enroulements cellulaires, des cellules aux cytoplasmes moins clairs et comportant



parfois du pigment mélanique poussiéreux. Les figures de mitoses sont nombreuses, évaluées à 20 mitoses pour 10 champs à fort grossissement x400. Sur les prélèvements communiqués, il existe focalement des images d'infiltration du parenchyme cérébral adjacent et de petits foyers de nécrose. Les données immunohistochimiques sont globalement superposables à celles des précédents prélèvements en dehors d'une majoration de l'index de prolifération Ki-67 désormais à 15% (Figure 1B et 1F). Ces aspects conduisent au diagnostic de mélanome méningé développé sur mélanocytome méningé.

Un bilan d'extension ne retrouve pas d'argument clinique pour une localisation cutanée ni oculaire de mélanome (consultation spécialisée) et un TEP scanner ne met pas en évidence d'hypermétabolisme permettant d'évoquer une origine extra-méningée, notamment muqueuse, du mélanome. Des analyses moléculaires sont réalisées sur les prélèvements de mélanocytome et de mélanome et ne retrouvent pas de mutation de *BRAF*, *NRAS* ou *KIT* (le panel de gènes analysés ne comporte pas les gènes *GNAQ* et *GNA11*); les immunohistochimies anti-BRAFV600E (clone VE-1) et anti-NRASQ61R (clone SP174) sont également négatives. Les analyses de CGH array mettent en évidence des gains des chromosomes entiers 6, 7, 8, 9, 11 et 20 dans le mélanocytome auxquels se surajoutent des déséquilibres segmentaires avec un gain en 4p et un déséquilibre 6p/6q (gain de 6p par rapport à 6q en plus du gain du chromosome 6 entier) dans le mélanome (Figure 3). Il n'y a pas de perte d'expression de la protéine BAP1 en immunohistochimie ni de perte du locus de *BAP1* (3p21.1) en CGH array dans le mélanocytome et le mélanome.

Après trois séances de radiothérapie stéréotaxique, la symptomatologie déficitaire du membre inférieur gauche du patient se majore et une nouvelle imagerie cérébrale met en évidence une récurrence tumorale dure-mérienne de la faux, de la tente du cervelet et au contact de l'hémisphère droit en région pariéto-occipitale (Figure 2B). Devant cette évolution défavorable, une immunothérapie anti-PD-1 est initiée mais doit être rapidement arrêtée en raison d'une dégradation

de la fonction rénale en rapport avec une néphrite tubulo-interstitielle attribuée au traitement. Après une dégradation rapide de son état général, une majoration du déficit hémicorporel gauche et l'apparition de troubles de la déglutition, le patient décède à 85 ans.

## **Discussion**

Les tumeurs mélanocytaires méningées primitives sont des tumeurs rares (0,06-0,1% des tumeurs cérébrales, incidence annuelle d'environ 1 cas pour 10 millions de personnes) comprenant les mélanocytoses méningées diffuses (volontiers associées à des lésions mélanocytaires cutanées à type de naevus de Ota ou de naevus congénital géant), les mélanocytomes méningés et les mélanomes méningés. Elles prédominent volontiers à la face ventrale du système nerveux central (face inférieure des lobes frontaux, face antérieure du tronc et de la moelle) mais se développent aussi plus rarement à partir des leptoméninges de la fosse postérieure ou en supra-tentorial. Les mélanocytomes méningés sont des tumeurs typiquement solitaires, de bas grade, à mélanocytes faiblement nucléolés, n'infiltrant pas les structures adjacentes, sans nécrose, sans atypie cellulaire avec une activité mitotique le plus souvent inférieure à 1 mitose pour 10 champs à fort grossissement x400. Les mélanocytomes méningés d'activité mitotique plus importante et/ou avec infiltration cérébrale adjacente sont à considérer comme des tumeurs mélanocytaires de grade intermédiaire et sont plus à risque de récurrence. L'aspect du mélanome méningé est similaire à celui des autres localisations de mélanome avec une activité mitotique très majorée, des atypies cellulaires plus marquées, des nucléoles volumineux, souvent une infiltration du parenchyme cérébral adjacente et des foyers de nécrose tumorale [1]. L'index de prolifération Ki-67 est typiquement de 1 à 2% pour les mélanocytomes méningés et autour de 8% en moyenne pour les mélanomes méningés [2].

Tout comme au niveau cutané, les mélanomes peuvent se développer sur des lésions mélanocytaires préexistantes à type de mélanocytose méningée ou encore de mélanocytome méningé tel que rapporté dans notre observation. Ces transformations demeurent exceptionnelles dans la littérature et peu documentées sous l'angle moléculaire [3]. Les progrès dans la connaissance des mécanismes moléculaires d'initiation et de progression des mélanomes ont mis en évidence une grande conservation des "drivers" oncogéniques tels que les mutations de *BRAF*, de *NRAS* ou de *KIT* entre les lésions mélanocytaires préexistantes, le mélanome primitif ainsi que les lésions métastatiques [4]. Dans notre observation, la tumeur ne présente ni mutation de *NRAS*, ni mutation de *BRAF* ou de *KIT*, mutations classiquement retrouvées au niveau cutané mais aussi muqueux. D'autres mutations oncogéniques sont décrites au niveau méningé telles que les mutations de *GNAQ* ou *GNA11* et peuvent ainsi constituer un bon argument pour l'origine méningée primitive de la lésion tumorale mélanocytaire. Toutefois, les mutations de *GNAQ* et *GNA11* sont également retrouvées classiquement dans le spectre des tumeurs mélanocytaires de type "bleu" et les lésions uvéales. Aussi leur interprétation comme outil d'aide à la détermination de la nature primitive méningée versus métastatique d'origine cutanée ou oculaire d'une localisation cérébro-méningée de mélanome ne pourra se faire qu'après étroite confrontation des données anatomo-cliniques et moléculaires [5]. En l'absence de thérapie ciblée approuvée associée à ces mutations *GNAQ/GNA11* à ce jour, la recherche de ces mutations n'a pas été effectuée dans notre observation. Ajoutant à la similarité avec les lésions uvéales et le spectre des lésions tumorales mélanocytaires de type "bleu", des pertes de *BAP1* sont également décrites au cours de la progression tumorale des lésions mélanocytaires méningées [6]. Cette expression est néanmoins conservée dans notre observation et les analyses de CGH array ne mettent pas en évidence de perte du locus de *BAP1* en 3p21.1 dans le mélanocytome ni dans le mélanome. Ces analyses de CGH array apportent néanmoins des informations étayant la transformation maligne en mélanome du mélanocytome dans notre observation. En effet, les lésions tumorales mélanocytaires bénignes ne présentent volontiers pas de déséquilibre chromosomique tandis que les mélanomes présentent des gains et pertes de segments

chromosomiques volontiers multiples et pour certains récurrents tels que le gain 6p ou 11q ou la perte de 6q ou 9p pour ne citer que quelques exemples. Des gains/pertes de segments de chromosomes ou de chromosomes entiers sont néanmoins parfois rapportés dans des tumeurs mélanocytaires de potentiel de malignité incertain [7]. Le mélanocytome ici analysé présente des gains des chromosomes entiers 6, 7, 8, 9, 11 et 20 sans perte/gain segmentaire renforçant la vraisemblance d'une lésion de grade intermédiaire, de potentiel de malignité difficile à prédire. Le mélanome présente les mêmes anomalies que le mélanocytome avec en plus apparition de déséquilibres segmentaires: un gain en 4p et un déséquilibre 6p/6q (gain de 6p par rapport à 6q en plus du gain de chromosome 6 entier), aberration chromosomique rapportée dans les mélanomes, y compris méningés [8-9]. Cette progression des altérations cytogénétiques entre les lésions de mélanocytome et de mélanome est tout à fait compatible avec la majoration du grade de malignité de la prolifération tumorale mélanocytaire au cours de l'évolution des lésions.

En complément des critères cliniques et histologiques, les données immunohistochimiques mais également moléculaires (cytogénétiques et génétiques) peuvent aider à établir le diagnostic et le pronostic d'une tumeur mélanocytaire méningée.

#### **Déclaration d'intérêts**

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Brat DJ, Perry A, Wesseling P, Bastian BC. Melanocytic tumours. In WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System Revised 4th edition. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK editors. IARC Lyon 2016. p265-270.
- [2] Brat DJ, Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous systems. *Am J Surg Pathol* 1999;23:745-754
- [3] Roser F, Nakamura M, Brandis A, Hans V, Vorkapic P, Samii M. Transition from meningeal melanocytoma to primary cerebral melanoma. Case Report. *J Neurosurg* 2004;101:528-531
- [4] Shain AH, Yeh I, Kovalyshyn I, Sriharan A, Talevich E, Gagnon A et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med*. 2015;373:1926-36.
- [5] Küsters-Vandeveldel HV, Küsters B, van Engen-van Grunsven AC, Groenen PJ, Wesseling P, Blokk WA. Primary melanocytic tumors of the central nervous system: a review with focus on molecular aspects. *Brain Pathol*. 2015;25:209-226.
- [6] de la Fouchardière A, Cabaret O, Pètre J, Aydin J, Leroy A, de Potter P, et al. Primary leptomeningeal melanoma is part of the BAP1-related cancer syndrome. *Acta Neuropathol*. 2015;129:921-923.
- [7] Gerami P, Busam KJ. Cytogenetic and mutational analyses of melanocytic tumors. *Semin Diagn Pathol*. 2013;30:362-374.
- [8] 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. *Mod Pathol*. 2011;24:613-623.
- [9] Baudrier-Régnier A, Bodenat C, Proust F, Delangre T, Hemet J, Laquerrière A. An Isochromosome 6p in a Primary Meningeal Malignant Melanoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2000;119:80-82.

## Légendes des figures

### Figure 1. Aspects histopathologiques de la prolifération tumorale (x400)

A. Aspect de mélanocytome (prélèvement à 74 ans). Prolifération tumorale fusocellulaire sans atypies ni activité mitotique évidente. Présence de pigment mélanique.

B. Aspect de mélanome (prélèvement à 83 ans). Atypies cellulaires et activité mitotique (flèche) majorées par rapport au mélanocytome.

C. Marquage cytoplasmique et nucléaire en immunohistochimie anti-PS100.

D. Marquage cytoplasmique intense en immunohistochimie anti-HMB45.

E. Index de prolifération Ki-67 faible (<2%) dans le mélanocytome.

F. Index de prolifération Ki-67 majoré (15%) dans le mélanome.

**Figure 2.** Tomodensitométrie cérébrale mettant en évidence une tumeur occipitale droite (A) et son extension par contiguïté à la dure-mère en pariéto-occipital droit, ainsi qu'au niveau de la faux et de la tente du cervelet (B) (A: cliché TDM à 74 ans; B: cliché TDM à 83 ans).

### Figure 3. Profils chromosomiques en CGH array.

A. Gains des chromosomes entiers 6, 7, 8, 9, 11 et 20 dans le mélanocytome.

B. Déséquilibres chromosomiques segmentaires surajoutés au niveau des chromosome 4 et 6 (\*) dans le mélanome par rapport au mélanocytome.

## Figures Legends

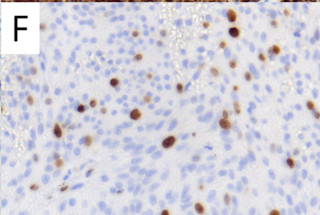
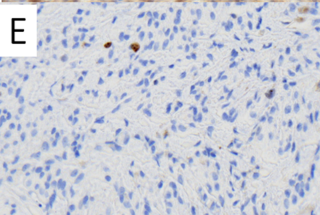
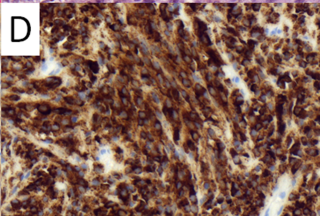
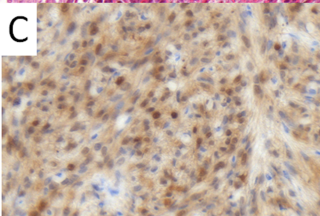
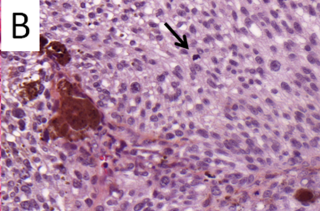
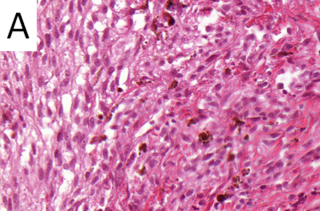
### Figure 1. Histopathological features of the tumor (x400 magnification)

- A. Features of melanocytoma (at 74 -years-old). Fusocellular tumor with no obvious cytological atypia or mitosis. Note the presence of melanin.
- B. Features of melanoma (at 83 -years-old). Increased cytological atypia and mitotic activity (arrow) in comparison with the melanocytoma.
- C. Cytoplasmic and nuclear staining of tumor cells using PS100 immunohistochemistry.
- D. Intense cytoplasmic staining using anti-HMB45 immunohistochemistry.
- E. The Ki-67 proliferative index is inferior to 2% in the melanocytoma.
- F. The Ki-67 proliferative index is about 15% in the melanoma.

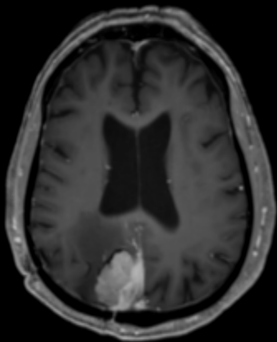
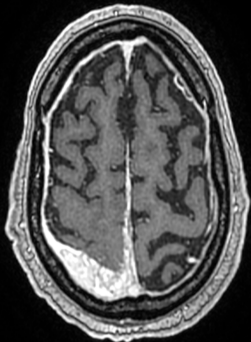
**Figure 2.** Cerebral tomodensitometry showing a right occipital tumor (A) and tumor spreading in the parieto-occipital *dura mater*, in the *falx cerebri* and in the *tentorium cerebelli* (B) (A: 74-years-old; B: 83 years-old).

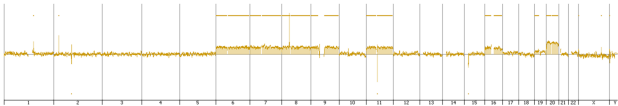
### Figure 3. Comparative Genomic Hybridization on DNA microarray (array CGH) results.

- A. Gains of whole chromosomes 6, 7, 8, 9, 11 et 20 in the melanocytoma
- B. Additional segmental chromosomal abnormalities in chromosomes 4 and 6 (\*) in the melanoma when compared with the melanocytoma.





**A****B**

**A****B**