

**Carrefour Pathologie 2019**

**Mardi 5 novembre 2019**

**Histoséminaire « Tumeurs épithéliales cutanées »**

**Coordinateur :**

Pr Maxime Battistella, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Université de Paris

**Orateurs :**

Pr Laurence Lamant, Institut Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole

Pr Bernard Cribier, Clinique Dermatologique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Dr Eric Frouin, CHU de Poitiers, Université de Poitiers.

## Sommaire

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Introduction</b> Maxime Battistella         | <b>p.3</b>  |
| <b>Cas 1</b> Laurence Lamant – Emilie Tournier | <b>p.4</b>  |
| <b>Cas 2</b> Laurence Lamant – Emilie Tournier | <b>p.10</b> |
| <b>Cas 3</b> Eric Frouin – Delphine Dansette   | <b>p.17</b> |
| <b>Cas 4</b> Eric Frouin                       | <b>p.29</b> |
| <b>Cas 5</b> Maxime Battistella                | <b>p.35</b> |
| <b>Cas 6</b> Maxime Battistella                | <b>p.41</b> |
| <b>Cas 7 et 8</b> Bernard Cribier              | <b>p.46</b> |

## **Introduction – Maxime Battistella** Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Université de Paris

Les tumeurs épithéliales cutanées comportent de nombreuses entités bénignes et malignes, dérivées de l'épiderme, des annexes pilaires, sébacées, sudorales, ou unguéales.

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents, chez l'homme comme chez la femme. La prévalence estimée de ces cancers cutanés non-mélanome (NMSC) est de 2% en Australie, 1,4% en Europe et 0,7% aux USA, et cette prévalence augmente depuis les dernières décennies, du fait notamment de l'exposition aux UV.<sup>1</sup> On peut donc estimer que plus de 900 000 nouveaux carcinomes cutanés pourraient être diagnostiqués par an en France !

La nouvelle classification OMS des tumeurs cutanées a été publiée en 2018, apportant quelques modifications à la précédente classification, qui datait de 2005. Cette nouvelle classification intègre des découvertes majeures moléculaires ou étiopathogéniques des 15 dernières années, et de nouvelles catégories diagnostiques. On compte 80 chapitres concernant les tumeurs épithéliales cutanées dans cette classification, dont certains regroupent plusieurs entités.<sup>2</sup>

Pour cet histoséminaire, nous avons choisi d'illustrer au sein de ce vaste éventail diagnostique des nouveautés moléculaires ou étiopathogéniques, des formes inhabituelles de tumeurs fréquentes, ou de nouvelles entités clinico-pathologiques. Nous ne pourrions être exhaustifs dans ce vaste champ de la dermatopathologie. L'objectif est de vous transmettre les connaissances les plus importantes pour une meilleure évaluation diagnostique et pronostique des carcinomes cutanés, incluant une utilisation raisonnée de l'immunohistochimie et des techniques moléculaires.

### Références bibliographiques

- 1- Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept* 2017 ;7 :1-6.
- 2- Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R, eds. WHO classification of skin tumors. Lyon : IARC; 2018.

**Cas n°1 - Laurence Lamant - Emilie Tournier** Institut Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole (IUC-T)

### Renseignements cliniques

Femme de 83 ans. Exérèse après biopsie d'une tumeur cutanée de la joue droite, érythémateuse et nodulaire, de 7 mm de grand axe, évoluant depuis plus d'un an.

### Diagnostic

Carcinome épidermoïde à cellules fusiformes

### Description histologique

On observe une tumeur centrée sur le derme, infiltrant l'hypoderme. Elle est d'architecture fasciculée en superficie, à cellules isolées dans sa partie profonde. Quelques nodules lymphoïdes sont notés en périphérie. L'élastose dermique est marquée. Les cellules tumorales sont fusiformes, très atypiques, et fréquemment en mitose. En superficie, on note quelques foyers où la tumeur semble connectée à un épiderme dysplasique. Pas d'image de kératinisation. Quelques images d'embols périnerveux sont présentes. L'épaisseur de la tumeur est de 6 mm.

Le **phénotype** est le suivant : tumeur positive pour MNF116 et p40. Marquage focal pour l'actine musculaire lisse. Pas de marquage pour desmine, ERG, S100.

### Commentaire

Le terme de **carcinome épidermoïde (CE) à cellules fusiformes** est préféré à l'ancienne dénomination de carcinome sarcomatoïde, qui prêtait à confusion avec le CE avec différenciation sarcomatoïde c'est-à-dire associé à un contingent hétérologue sarcomateux (ostéoblastique, rhabdomyosarcomateux...) (1). Il survient presque toujours en territoire très photo-exposé (tête/cou, extrémités) mais peut aussi survenir sur une zone préalablement irradiée, où il est alors de moins bon pronostic. La *présentation clinique* est souvent celle d'une tumeur ulcérée, qui saigne spontanément.

### *Morphologie*

La tumeur est constituée de cellules fusiformes atypiques, parfois associées à un contingent épidermoïde plus conventionnel. Les cellules infiltrent le derme et souvent l'hypoderme, voire les tissus sous-cutanés, sans former de nids ni de travées. La connexion à l'épiderme peut manquer. Le stroma n'est pas desmoplastique (diagnostic différentiel avec le CE desmoplastique) (1, 2).

Le diagnostic ne peut être porté qu'après une *étude immunohistochimique* démontrant l'expression de marqueurs épithéliaux, compte-tenu des diagnostics différentiels qu'il faudra évoquer devant une tumeur cutanée à cellules fusiformes (voir plus loin) (3, 4).

### *Diagnostic différentiel*

Le CE à cellules fusiformes ne présente pas de différenciation kératinisante, une connexion épidermique n'est pas toujours présente. Enfin, il peut avoir perdu l'expression de certaines cytokératines (CK). Il faudra donc avant de retenir ce diagnostic, éliminer d'autres tumeurs malignes à cellules fusiformes. Le **fibroxanthome atypique** (FXA) lui aussi situé sur peau photo-exposée se définit comme une tumeur exophytique nodulaire et dermique n'infiltrant pas l'hypoderme, cernée par une bande d'élastose solaire (5). Les cellules sont fusiformes ou épithélioïdes, parfois plurinucléées, les atypies marquées, les mitoses nombreuses et parfois anormales. Le phénotype est « nul » : il n'y a pas d'expression de marqueurs épithéliaux (il ne faudra pas se contenter de AE1/AE3 ou MNF116 mais plutôt utiliser des anticorps reconnaissant des CK de haut poids moléculaires : CK5/6, 34βE12, ou un anticorps anti-p63 ou p40), pas d'expression de marqueurs mélanocytaires ni musculaires à l'exception de l'actine musculaire lisse (qui peut aussi être exprimée dans le CE à cellules fusiformes). La présence de territoires de nécrose, l'extension à l'hypoderme, des images d'invasion vasculaire ou périnerveuses sont incompatibles avec un FXA et selon la dernière classification OMS (2018), ces caractéristiques font classer la tumeur en **sarcome pléomorphe dermique** (6). Ces tumeurs sont de moins bon pronostic que les FXA qui ont un comportement indolent.

Un **mélanome à cellules fusiformes** fera également partie des tumeurs à dédouaner. La présence d'un contingent mélanocytaire jonctionnel ou plus conventionnel aidera à porter ce diagnostic de même que le phénotype mélanocytaire (dans ces formes à cellules fusiformes, il faudra privilégier l'utilisation des marqueurs PS100 et SOX10, plus sensibles que MART-1/MelanA).

Parmi les sarcomes à cellules fusiformes, on éliminera un **léiomyosarcome** dans lequel les faisceaux s'entrecroisent plus à angles droits et qui sera positif pour h-caldesmone et desmine (attention à l'actine musculaire lisse, parfois positive dans le CE à cellules fusiformes). Le diagnostic différentiel avec un **angiosarcome à cellules fusiformes** qui exprimera les marqueurs vasculaires CD34 ou ERG, ou un **sarcome de Kaposi** qui sera positif pour HHV8 est plus théorique.

La présentation de ce cas amène à rapidement discuter d'*autres formes inhabituelles de CE* et dont le diagnostic a une importance pronostique (7 pour revue).

La forme desmoplasique est très rare et n'est d'ailleurs pas référencée dans la dernière classification des tumeurs cutanées de l'OMS (2018). Très peu de publications sont disponibles mais les critères diagnostiques doivent être stricts : travées de cellules épithéliales infiltrant un stroma collagénique dense avec fréquentes invasions péri-nerveuses et vasculaires. Elle est de mauvais pronostic, associée à un plus fort taux de récurrence et de métastase ganglionnaire.

La forme adénosquameuse est également reconnue comme étant de plus mauvais pronostic : cette forme comporte des contingents malpighiens et adénocarcinomateux distincts contrairement au carcinome muco-épidermoïde. Cette forme muco-épidermoïde est cependant assimilée par certains (dont l'HAS dans ses recommandations françaises de prise en charge des CE) à la forme adénosquameuse alors qu'il s'agit de deux formes distinctes et de pronostic différent pour d'autres (7, 8).

Le CE acantholytique (dit aussi adénoïde ou pseudovasculaire) se définit par des fentes ou cavités pseudoglandulaires dans des massifs de CE, liées à une acantholyse. Il est classiquement rapporté comme de plus mauvais pronostic.

#### *Conduite à tenir devant un carcinome épidermoïde cutané infiltrant*

A côté de facteurs cliniques de mauvais pronostic (localisation à la lèvre, oreille, tempe ou joue, CE sur radiodermite, cicatrice de brûlures, ulcère et inflammation chronique; taille >2cm ; adhérence au plan profond ; signes neurologiques d'invasion; immunodépression), certains facteurs histopathologiques ont aussi une valeur pronostique et **doivent figurer dans nos compte-rendus** (7).

- **Type histologique** : associé en général à un bon pronostic : type commun, verruqueux, kératoacanthome-like, à cellules fusiformes ; type associé à un pronostic intermédiaire : acantholytique ; types associés à un pronostic intermédiaire à agressif: adénosquameux, desmoplasique.
- **Degré de différenciation**: bien, moyennement ou peu différencié (la zone la moins bien différenciée, même si elle est de petite taille, conditionne le grade total); les formes peu différenciées montrent un risque plus élevé de récurrence locale, de métastase ganglionnaire et sont associées à une survie à 5 ans plus courte
- **Epaisseur** de la tumeur (équivalent du Breslow) : mesurée à plus de 2 mm (et plus particulièrement à plus de 6 mm), elle est associée à un fort taux de récurrence locale et de métastase
- **Profondeur** de l'invasion (niveaux de Clark) : les formes profondes s'accompagnent d'un plus fort taux de récurrence locale et de décès lié à la maladie
- **Invasions périnerveuses** : elles sont associées à un mauvais pronostic, d'autant plus qu'elles sont profondes ou concernent un nerf de plus de 0.1 mm de diamètre.
- **Embols vasculaires**
- **Marges périphériques et profonde**

### *Pronostic et traitement*

La forme à cellules fusiformes est de bon pronostic, en l'absence d'infiltration de l'hypoderme et d'autres facteurs de risque tels qu'une immunodépression ou sa survenue sur territoire irradié.

Le traitement de la tumeur primitive est chirurgical, quel que soit son type histopathologique, discuté en RCP. L'exérèse en profondeur doit au moins intéresser l'hypoderme, à condition que les structures sous-jacentes ne soient pas envahies. Les marges latérales standards sont de 4 à 6 mm pour les tumeurs de faible risque, plus de 6 mm pour les tumeurs de risque intermédiaire /élevé. Pour les carcinomes classés à haut risque, la technique micrographique de Mohs ou de Slow Mohs (sans extemporané) assure une sécurité supérieure quant à la qualité de l'exérèse. La radiothérapie externe post-opératoire peut être discutée dans des formes avec invasion périnerveuse.

### Points importants à retenir

- Le diagnostic de CE à cellules fusiformes n'est possible qu'après étude phénotypique et positivité pour des marqueurs épithéliaux mais attention à certains marqueurs comme AE1/AE3 ou MNF116 qui peuvent être négatifs. Il faut leur préférer CK5/6, p63 ou p40.
- Les diagnostics différentiels imposent de demander une batterie de marqueurs. On peut proposer : CK5/6, p40 ou p63, S100, SOX10, desmine, h-caldesme.
- L'expression isolée de AML n'a aucune valeur diagnostique. Le FXA comme le CE à cellules fusiformes peuvent être AML positifs mais seront négatifs pour desmine et caldesme.
- en plus du type histopathologique du CE, le pathologiste doit faire figurer dans son compte-rendu d'autres éléments essentiels pour la prise en charge.

### Références bibliographiques

- 1- Murphy GF, Beer TW, Cerio R, Kao GF, Nagore E, Pulitzer MP. Squamous cell carcinoma. In: Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R, eds. WHO classification of skin tumors. Lyon : IARC; 2018. p.35-45.
- 2- Schweinzer K, Kofler L, Bauer J, Metzler G, Breuninger H, Hafner HM. Cytokeratin AE1/AE3 immunostaining and 3D-histology: improvement of diagnosis in desmoplastic squamous cell carcinoma of the skin. Arch Dermatol Res 2017; 309:43-6.
- 3- Ha Lan TT, Chen SJ, Arps DP, Fullen DR, Patel RM, Siddiqui J, Carskadon S, Palanisamy N, Harms PW. Expression of the p40 isoform of p63 has high specificity for cutaneous sarcomatoid squamous cell carcinoma. J Cutan Pathol. 2014;41:831-8.
- 4- Choi JH, Ro JY. Cutaneous Spindle Cell Neoplasms: Pattern-Based Diagnostic Approach. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:958-72.
- 5- Beer TW, Drury P, Heenan PJ. Atypical fibroxanthoma: a histological and immunohistochemical review of 171 cases. Am J Dermatopathol 2010; 32: 533.
- 6- Tardio JC, Pinedo F, Aramburu JA, Suárez-Massa D, Pampín A, Requena L, Santonja C. Pleomorphic dermal sarcoma: a more aggressive neoplasm than previously estimated. J Cutan Pathol. 2016;43:101-12.

7- Motaparathi K, Kapil JP, Velazquez EF. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Review of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging Guidelines, Prognostic Factors, and Histopathologic Variants. *Adv Anat Pathol*. 2017;24:171-94.

8- Riedlinger WF, Hurley MY, Dehner LP, Lind AC. Mucoepidermoid carcinoma of the skin: a distinct entity from adenosquamous carcinoma: a case study with a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:131-5.

**Cas n°2 - Laurence Lamant - Emilie Tournier** Institut Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole (IUC-T)

### Renseignements cliniques

Patient de 80 ans. Tumeur de la main droite d'apparition récente. Pas d'antécédent carcinologique. Exérèse avec 2 cm de marge suite aux résultats d'une biopsie antérieure.

### Diagnostic

Carcinome neuro-endocrine à cellules de Merkel (CCM)

### Description histopathologique

Sous un épiderme sans anomalie, on observe une tumeur de siège dermique et hypodermique, d'architecture trabéculaire et infiltrante, mesurant 0.9 cm de grand axe . Elle est constituée de cellules de taille intermédiaire, ayant peu de cytoplasme et un noyau à chromatine fine. Un très petit nucléole est parfois visible. Les mitoses sont assez nombreuses (index mitotique/mm<sup>2</sup>=3), ainsi que les cellules apoptotiques. Un infiltrat lymphocytaire vient ponctuer la lésion. Pas d'embolie vasculaire. Epaisseur de la lésion : 2.5 mm. Exérèse au contact en profondeur.

Le phénotype est le suivant : tumeur positive pour AE1/AE3, CK20 (marquage en dot), neurofilaments (marquage en dot), SATB2, chromogranine A et synaptophysine. Pas de marquage pour TTF1, ni CK7.

### Evolution

Le bilan d'extension (scanner thoraco-abdomino-pelvien injecté) était négatif, l'échographie de l'aire axillaire droite sans particularité. Ce patient a bénéficié d'une procédure du ganglion sentinelle dans le temps d'exérèse. Ce ganglion n'était pas métastatique. Une radiothérapie externe du lit tumoral avec ajustement dosimétrique tenant compte de l'exérèse marginale en profondeur a été réalisée. Aux dernières nouvelles en Novembre 2018, on ne notait pas d'évolutivité chez notre patient classé pT1N0M0.

## Commentaire

*Historique* : Cyril Toker en 1972 est le premier à décrire cette tumeur qu'il appelle carcinome trabéculaire cutané et qui renferme des granules (neurosecrétaires) en ultrastructure, comme on en observe dans les cellules de Merkel normales qui sont des mécanorécepteurs cutanés dérivés des crêtes neurales. La cellule d'origine est aujourd'hui débattue (cf plus loin).

Dans sa *présentation clinique* typique, il s'agit d'une tumeur affectant les sujets âgés et/ou immunodéprimés, en territoire photo-exposé (tête et cou+++). La lésion correspond souvent à un nodule d'évolution rapide mais d'autres formes cliniques sont décrites (plaque, papules, lésion pédiculée). Son incidence est en augmentation.

*Morphologiquement*, la tumeur est en général dermique, ou dermo-hypodermique, très rarement associée à un contingent intra-épidermique (mais des formes purement in situ sont décrites). Son architecture peut être diffuse, en nids ou encore trabéculaire comme dans le cas présenté. Les cellules peuvent être petites ou de taille intermédiaire, plus rarement grandes et pléomorphes. Les cytoplasmes sont peu abondants, les noyaux montrent une chromatine fine, des nucléoles indistincts et sont fréquemment en mitose ou en voie de nécrose.

Compte-tenu d'une prise en charge très spécifique (procédure du ganglion sentinelle, radiothérapie), il est impératif de réaliser une *étude immunohistochimique* pour confirmer le diagnostic. De plus, outre la forme histopathologique classique, sont décrites des formes inhabituelles ou trompeuses de CCM, qui seront discutées plus loin dans les diagnostics différentiels. Le phénotype classique, outre une positivité pour les marqueurs neuro-endocrines décrite dès 1985, repose sur une positivité pour la **CK20**, avec un marquage qui peut être cytoplasmique ou seulement en dot juxtanucléaire, ce dernier pattern étant plus sensible en terme diagnostique (75%). Ce type de marquage en dot est également observé avec les **neurofilaments** (85% des MCC selon (1)) et peut être très utile au diagnostic positif dans les cas négatifs pour CK20 (10 à 20% des cas selon les séries) mais aussi au diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs neuro-endocrines négatives pour ce marqueur (1, 2). Récemment, Kervarec et coll (1) ont établi qu'une positivité pour CK20, NF et pour **SATB2** était une combinaison de marqueurs à la fois sensible et spécifique pour le diagnostic de CCM. SATB2 (special AT-rich sequence-binding protein 2), protéine impliquée dans le remodelage chromatinien et la régulation de gènes tels que celui de la CK20, est exprimée au niveau cutané par les seules cellules de Merkel et est un très bon marqueur des CCM (90% des cas sont positifs) (1,3). Sa spécificité est également très importante (98%), sachant qu'il

peut être exprimé par d'autres tumeurs neuro-endocrines (TNE) comme les TNE bien différenciées digestives basses. Les **marqueurs neuro-endocrines** Chromogranine A, synaptophysine, CD56, NSE ou encore INSM1 sont en général positifs dans le CCM mais manquent de spécificité. Une positivité surprenante pour des marqueurs lymphoïdes tels que **PAX5, TdT** et même l'expression par les cellules tumorales d'immunoglobulines a été récemment rapportée (pour revue : 4). Leur plus fréquente positivité dans des CCM associés au polyomavirus de Merkel (cf plus loin) suggère un rôle du virus dans l'expression aberrante de ces marqueurs plutôt qu'une origine lymphocytaire B.

### *Etiopathogénie*

En 2008, un polyomavirus, appelé polyomavirus de Merkel (MCPyV), a été mis en évidence à partir de lignées de CCM puis dans des tumeurs (5). On sait aujourd'hui qu'il est détecté dans 80% des CCM, qu'il est intégré dans le génome de la cellule hôte avant l'expansion monoclonale des cellules tumorales puis qu'il subit des mutations abrogeant ses capacités réplicatives (mutations non sens ou délétions dans la région LT- Large T antigen- générant un antigène grand T tronqué) mais pas oncogéniques (liaison à Rb et p53 maintenue). Des tissus normaux (peau, salive, tube digestif...) ou d'autres types tumoraux (notamment les leucémies lymphoïdes chroniques) peuvent être infectés par ce virus (sous sa forme épisomale) mais son niveau d'expression est beaucoup plus faible que dans le CCM. Il est donc recommandé de le quantifier par PCR quantitative car contrairement à d'autres virus comme HHV8 dans le sarcome de Kaposi ou EBV dans des tumeurs EBV-induites, seules quelques copies sont présentes par cellule, ce qui peut rendre difficile d'affirmer que le virus provient bien de la tumeur et non du tissu normal. Certains proposent de déterminer en PCR en temps réel le nombre de copies de séquences codant la partie amino-terminale et carboxyterminale de LT pour identifier de façon indirecte des séquences tronquées, qui sont uniquement observées dans les cellules tumorales infectées et non dans les cellules normales infectées par le virus. L'antigène LT peut également être mis en évidence par immunohistochimie mais avec une moindre sensibilité (64% vs 83% dans l'étude de Kervarec et coll (1)).

Dans près de 20% des cas, le CCM ne semble pas associé à une infection virale. La comparaison avec les formes associées au virus objective plusieurs différences : les formes sans virus sont de plus mauvais pronostic, montrent une surexpression plus fréquente de p53, ont un taux plus élevé de mutations génomiques et de néo-antigènes tumoraux (40 mutations/Mb versus autour de 0.5 mutations/Mb dans les formes viro-induites), ont des

noyaux aux contours plus irréguliers. D'autres caractéristiques suggèrent un rôle des UV dans la genèse de ces tumeurs : ils sont plus fréquemment observés au niveau de la tête et du cou et chez les patients australiens. Les tumeurs négatives pour le virus se caractérisent par une signature mutationnelle UV-induite (6).

### *Origine cellulaire*

Une équipe a suggéré que la cellule à l'origine des **CCM virus-négatifs** était **épidermique**, plus exposée aux UV que celle à l'origine des CCM viro-induits (6). D'autres faits plaident pour cette hypothèse : (i) les CCM associés à des carcinomes épidermiques (collision lésionnelle) sont négatifs pour le virus ; (ii) alors que la cellule de Merkel normale est située dans la basale épidermique, la plupart des CCM sont dermiques voire hypodermiques ; (iii) même si le phénotype CK20+ est commun à la cellule de Merkel normale et tumorale (mais en dot seulement dans les CCM), d'autres marqueurs de la cellule de Merkel normale (CD117, CD24, CD271) ne sont pas exprimés par les CCM ; (iv) enfin, les données de séquençage génomique suggèrent une origine épidermique aux CCM négatifs pour le virus. Dans les **cas associés au virus**, la cellule initialement infectée serait un **fibroblaste dermique**, selon des expériences récentes d'infection virale cutanée. Le mécanisme de trans-différenciation neuro-endocrine des CCM n'est pas encore clairement expliqué mais pourrait être lié à une inhibition de Rb dans les tumeurs viro-induites et à des mutations de Rb et p53 dans les CCM négatifs pour le virus.

### *Diagnostic différentiel*

Surtout sur matériel biopsique, mais parfois aussi sur la pièce d'exérèse, un CCM peut poser des problèmes diagnostiques. Si le pathologiste n'évoque pas le diagnostic et ne demande pas l'étude immunohistochimique ad hoc, il peut passer à côté du diagnostic. En effet, sur l'HE, le CCM est une tumeur à cellules basaloïdes qui peut simuler un carcinome basocellulaire (CBC), un lymphome, une leucémie aiguë myéloïde, un carcinome indifférencié, un mélanome ou la métastase d'un carcinome neuro-endocrine. Les aspects trompeurs avec un **CBC** sont l'architecture en massifs, la présence fréquente d'un stroma mucineux, la rétraction du stroma autour des massifs tumoraux, plus rarement une disposition palissadique focale des cellules (7). Devant une tumeur basaloïde riche en mitoses, sans palissade bien développée, avec a fortiori des artefacts d'écrasement cellulaire, un CCM (ou une autre tumeur) doit être suspecté et une étude immunohistochimique est nécessaire. Il faut, dans ce contexte, se méfier

de BerEP4 qui peut être positif dans un CCM et à l'inverse, d'une différenciation neuro-endocrine, parfois observée dans certains CBC. Cependant, les CBC ne sont pas CK20 positifs (mais 20% des CCM sont CK20 négatifs) et les CCM ne sont jamais positifs pour CK5/6. Dans la série de 30 CCM ressemblant à un CBC de Ball et coll (7), deux cas avaient initialement été mal classés : l'un en CBC, l'autre en lymphome. Les artefacts d'écrasement cellulaire, une architecture non cohésive peuvent faire évoquer un **lymphome ou une leucémie** et nous avons déjà signalé plus haut la possible expression de marqueurs lymphoïdes, B notamment. Un **mélanome** peut éventuellement être évoqué mais les marqueurs mélanocytaires rétabliront le diagnostic. Un problème plus fréquent est celui du diagnostic différentiel avec la **métastase cutanée d'un carcinome neuro-endocrine viscéral**, d'autant que parfois, le diagnostic de CCM est évoqué sur une métastase ganglionnaire en l'absence de tumeur cutanée. Certains auteurs ont montré parmi les CCM non viro-induits, une plus grande proportion de CCM négatifs pour CK20, faiblement positifs pour les NF et parfois même positifs pour CK7 ou TTF1 (8, 9). Dans ces cas, la positivité de SATB2 et si la technique est accessible, la recherche du polyomavirus de Merkel, idéalement par technique de PCR quantitative seront les éléments les plus utiles pour ce diagnostic différentiel (1).

#### *Conduite à tenir devant une tumeur évoquant un CCM*

En 2017, le National Comprehensive Cancer Network a publié des recommandations pour la prise en charge du CCM:

- examen cutané et ganglionnaire
- réaliser une biopsie à partir de laquelle le pathologiste déterminera l'épaisseur (Breslow), la présence ou l'absence d'embolies vasculaires et réalisera une étude immunohistochimique qui inclura CK20, NF, CK7, TTF1 et marqueurs neuro-endocrines. Dans les cas difficiles, on pourra avoir recours à d'autres marqueurs comme l'antigène grand T du polyomavirus de Merkel mais il n'y a pas aujourd'hui de consensus sur la méthode recommandée pour mettre en évidence le virus (immunohistochimie seule, couplée à la PCR)
- procédure du ganglion sentinelle en l'absence d'adénopathie; aspiration ou biopsie ganglionnaire en cas d'adénopathie
- bilan d'extension (IRM, scanner ou PET-scanner)

- discussion en RCP

### *Traitement et pronostic*

La chirurgie est le traitement de référence au stade localisé ou locorégional avec marge latérale de 1 à 2 cm et exérèse jusqu'au fascia, quelle que soit la taille tumorale. Une radiothérapie adjuvante du lit tumoral est recommandée et selon les stades, une radiothérapie de l'aire ganglionnaire de drainage peut être discutée. Chez les patients métastatiques, une chimiothérapie est prescrite en 1<sup>o</sup> ligne mais les réponses sont peu durables. Des essais utilisant des inhibiteurs des checkpoints immunitaires sont en cours et semblent prometteurs (10).

Il s'agit d'une tumeur de mauvais pronostic dont le taux de survie globale à 5 ans est de 50% si la maladie est localisée, 35% si la maladie est devenue ganglionnaire et 15% si elle est métastatique à distance. Les facteurs histopathologiques associés à un plus mauvais pronostic sont la présence d'embolies vasculaires dans la tumeur, l'épaisseur (>20 mm), une taille >20 mm au diagnostic, une positivité pour p53 et p63. Enfin, on a déjà évoqué le caractère péjoratif de l'absence de virus.

### Points importants à retenir

- Tumeur rare mais qu'il faut savoir reconnaître (pronostic péjoratif, prise en charge très spécifique, possibilité de traitement par immunothérapie) d'autant qu'elle peut simuler d'autres tumeurs plus fréquentes (CBC, lymphome...)
- Deux types tumoraux: le plus fréquent (80%) associé au polyomavirus de Merkel, dont le phénotype est le plus souvent classique, une forme plus rare (20%) non viro-induite (UV induite?) plus souvent négative pour les marqueurs CK20, NF
- Panel utile au diagnostic différentiel: CK20, SATB2, NF, TTF1, détection du virus
- Confrontation à l'imagerie avant de retenir le diagnostic

### Références bibliographiques

1- Kervarrec T, Tallet A, Miquelestorena-Standley E, Houben R, Schrama D, Gambichler T, Berthon P, Le Corre Y, Hainaut-Wierzbicka E, Aubin F, Bens G, Tabareau-Delalande F,

- Beneton N, Fromont G, Arbion F, Leteurtre E, Touzé A, Samimi M, Guyétant S. Diagnostic accuracy of a panel of immunohistochemical and molecular markers to distinguish Merkel cell carcinoma from other neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol*. 2019;32:499-510.
- 2- Schmidt U, Muller U, Metz KA, Leder LD. Cytokeratin and neurofilament protein staining in Merkel cell carcinoma of the small cell type and small cell carcinoma of the lung. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 346-51.
- 3- Fukuhara M, Agnarsdóttir M, Edqvist P-H, et al. SATB2 is expressed in Merkel cell carcinoma. *Arch Dermatol Res*. 2016;308:449–54.
- 4-Johansson B, Sahi H, Koljonen V, Böhling T. The expression of terminal deoxynucleotidyl transferase and paired box gene 5 in Merkel cell carcinomas and its relation to the presence of Merkel cell polyomavirus DNA. *J Cutan Pathol*. 2019;46:26-32.
- 5- Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma. *Science* 2008 ; 319: 1096–100.
- 6- Sunshine JC, Jahchan NS, Sage J, Choi J. Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma? *Oncogene*. 2018;37:1409-16.
- 7- Ball NJ, Tanhuanco-Kho G. Merkel cell carcinoma frequently shows histologic features of basal cell carcinoma: a study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 2007;34:612-9.
- 8- Miner AG, Patel RM, Wilson DA, et al. Cytokeratin 20-negative Merkel cell carcinoma is infrequently associated with the Merkel cell polyomavirus. *Mod Pathol*. 2015;28:498–504.
- 9- Pasternak S, Carter MD, Ly TY, Doucette S, Walsh NM. Immunohistochemical profiles of different subsets of Merkel cell carcinoma. *Hum Pathol* 2018;82:232-8.
- 10- Tétu P, Baroudjian B, Madelaine I, Delyon J, Lebbé C. Update in treatment for Merkel Cell Carcinoma and clinical practice guide. *Bull Cancer*. 2019;106:64-72.

## **Cas N° 3 - Eric FROUIN<sup>1</sup>, Delphine DANSETTE<sup>2</sup>**

(1) Hôpital de la Milétrie, CHU, Poitiers (2) Hôpital de la Roche Sur Yon.

### Renseignements Cliniques

Lésion kystique axillaire droite chez un homme de 59 ans, excisée chirurgicalement.

### Diagnostic proposé

Carcinome sébacé (de grade I) avec perte d'expression des protéines MSH2 et MSH6 en immunohistochimie et instabilité des microsatellites en biologie moléculaire devant faire rechercher un syndrome de Muir-Torre.

### Description Macroscopique

Exérèse cutanée de 2,7 cm de grand axe, centrée d'une lésion nodulaire jaunâtre ulcérée de 2,6 cm de grand axe.

### Description histologique

L'exérèse a porté sur une tumeur de nature sébacée largement connectée à l'épiderme. Elle s'organisait en massifs de taille variable composés à la fois de sébocytes matures et de sébocytes immatures. Les massifs étaient centrés par une sécrétion holocrine associée à de la nécrose comportant des noyaux pycnotiques. L'architecture des massifs était le plus souvent organoïde avec une bordure faite de sébocytes immatures tandis que les sébocytes matures étaient situés au centre des massifs et évoluaient vers la sécrétion holocrine.

Les sébocytes immatures étaient des éléments cellulaires au cytoplasme basophile et au noyau de grande taille à chromatine claire le plus souvent nucléolé. Les sébocytes matures étaient caractérisés par des éléments au noyau central parfois nucléolé et au cytoplasme comportant de multiples vacuoles encochant progressivement le noyau. Dans la tumeur on comptait de nombreuses mitoses (31 mitoses pour 10 champs à fort grandissement), sans mitose atypique.

Le stroma était le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe riche en histiocytes et en cellules géantes multinucléées.

En immunohistochimie, la tumeur exprimait fortement le récepteur aux androgènes. L'index de prolifération, évalué par l'anticorps Ki-67, était estimé à 40%, tandis que la protéine P53 était très faiblement exprimée sans perte ni surexpression. Dans la tumeur, il existait une perte d'expression des protéines hMSH2 et hMSH6 avec des témoins internes positifs, sans perte d'expression associée des protéines hMLH1 ou hPMS2. En biologie moléculaire, il y avait une instabilité des 5 microsatellites étudiés dans les cellules tumorales, sans anomalie des microsatellites dans le tissu sain (phénotype MSI-High).

### Commentaire

Ce cas va nous permettre de discuter 3 points concernant les tumeurs sébacées : l'apport de l'immunohistochimie pour le diagnostic différentiel entre une tumeur sébacée et une tumeur épithéliale d'une autre origine, les critères histologiques ou immunophénotypiques permettant de différencier une tumeur sébacée bénigne (adénome et sébacéome) d'une tumeur sébacée maligne, et enfin le diagnostic du syndrome de Muir-Torre à partir des tumeurs sébacées.

### ***Epidémiologie et clinique***

Le carcinome sébacé est une tumeur rare. Son incidence est estimée à 2 cas pour 100 000 personnes par an dans la population caucasienne et respectivement 1 et 0,5 cas dans les populations asiatique et africaine/afro-américaine. Il survient dans  $\frac{3}{4}$  des cas dans la région péri-oculaire où il représente 1% des tumeurs palpébrales et 4,7% des tumeurs malignes palpébrales. Il se développe autour de la 7<sup>ème</sup> décennie, sans prédominance de sexe.

Dans les formes oculaires, le carcinome sébacé se présente sous la forme d'une tumeur jaunâtre, avec induration. Il peut mimer cliniquement toutes les autres tumeurs cutanées (carcinomes basocellulaire ou épidermoïde notamment). Il peut aussi mimer un chalazion trainant et récidivant et cette forme spécifique à la paupière doit alerter le clinicien et le pathologiste. En dehors de la paupière, le carcinome sébacé prédomine sur la tête et le cou, mais peut toucher presque tout le tégument. Il se présente sous la forme d'une tumeur nodulaire jaunâtre ou d'une plaque érythémateuse, parfois ulcérée. Sa taille varie de 1 à 5 cm ou plus.

Il n'y a pas de spécificité clinique du carcinome sébacé lorsqu'il est associé ou non à un syndrome de Muir-Torre.

### ***Etiologie***

L'infection par le VIH, ou par les papillomavirus, ainsi que la présence d'un naevus verruco-sébacé ont été rapportés comme facteurs de risque, mais ces éléments sont très discutés.

En revanche, la survenue d'un carcinome sébacé sur un terrain d'immunodépression pour greffe d'organe solide est bien connue.

### ***Histologie***

Le carcinome sébacé est une tumeur plus ou moins bien différenciée, composée de sébocytes matures et immatures en proportions variables. Il s'agit d'une tumeur dermique ou située dans le chorion de la conjonctive palpébrale, et pouvant s'étendre à l'hypoderme. Elle peut être connectée à l'épithélium de surface ou aux annexes pilaires. Elle s'organise en massifs ou en travées de taille et de formes variables.

Pour le diagnostic d'un carcinome sébacé, le pathologiste devra rechercher la présence de **sébocytes matures**, qui sont des cellules au noyau de taille variable selon le degré de maturation du sébocyte, et dont le cytoplasme apparaît constitué de multiples vacuoles à contours ronds. La membrane des vacuoles apparaît fine et éosinophile. Les sébocytes matures doivent être différenciés de toutes les autres cellules au cytoplasme clair (cellules trichilemmales, cellules claires de l'hydroadénocarcinome) ou vacuolisé (cellules malpighiennes vacuolisées). Ils prédominent au centre des massifs ou sont dispersés dans la lésion. Ils sont rarement en mitose.

La tumeur comprend une proportion variable de **sébocytes immatures**, qui sont des cellules peu différenciées, au cytoplasme plus basophile et au noyau nucléolé. Ils sont souvent en mitoses. Ils prédominent autour des massifs lorsque ceux-ci sont organoïdes.

Souvent, dans le carcinome sébacé, on observera de la **sécrétion holocrine**, qui est une autre image caractéristique des tumeurs sébacées. Il s'agit d'une sécrétion spécifique aux glandes sébacées. Elle est éosinophile, et comprend les cadres membranaires des sébocytes avec un centre clair correspondant au noyau et aux vacuoles qui ont disparu. Il faut la différencier de la nécrose.

### ***Variantes histologiques***

Dans la paupière surtout, mais parfois aussi dans la peau, le carcinome sébacé peut avoir une **extension pagétoïde** sous forme de cellules isolées ou d'amas dans l'épithélium de surface. Cette extension pose deux problèmes pour le pathologiste : le risque de méconnaître un carcinome sébacé (ou de diagnostiquer un carcinome épidermoïde/conjonctival in situ) et

celui de l'extension locale de la tumeur qui sera alors difficile à apprécier lors de son excision. Il existe de rares formes de **carcinomes sébacés in situ**, uniquement développés dans l'épithélium de surface, presque toujours localisés à la paupière.

Le carcinome sébacé peut être en **métaplasie malpighienne kératinisante** et confondu avec un carcinome épidermoïde, ou avoir un aspect **pseudoglandulaire** et mimer un carcinome sudoral. Une différenciation apocrine (appelée sébo-apocrine), sarcomatoïde, basaloïde, pseudo-neuroendocrine (ou réticulée), à différenciation myoépithéliale ont été décrites.

Enfin, il existe une **forme indifférenciée ou médullaire**, caractérisée par des massifs ronds de cellules peu différenciées, souvent en mitose ou en apoptose, avec parfois de rares tubes dispersés. Il n'y a en général pas de sébocytes matures.

### ***Grading du carcinome sébacé***

Un grading en 3 groupes a été proposé et est repris dans l'OMS 2018 des tumeurs cutanées. Il repose sur le mode d'infiltration de la tumeur. Le grade 1 correspond aux carcinomes sébacés bien limités, constitués de massifs de taille équivalente. Le grade 2 correspond aux tumeurs avec un aspect similaire, mais auquel s'associe des massifs infiltrant ou fusionnés entre eux. Le grade 3 correspond aux tumeurs très infiltrantes ou médullaires. Ce grading est très discuté mais semblerait corrélé au pronostic. Son utilisation dans les comptes-rendus d'anatomopathologie est recommandée.

### ***Immunohistochimie***

L'immunohistochimie a 3 utilités dans les carcinomes sébacés : déterminer s'il s'agit d'une tumeur sébacée, en préciser le diagnostic de bénignité ou de malignité et dépister un syndrome de Muir-Torre.

### ***IHC pour le diagnostic positif de tumeur sébacée***

De nombreux anticorps ont été proposés pour le diagnostic positif d'une tumeur sébacée dans la littérature. Aucun anticorps n'apparaît strictement spécifique des tumeurs sébacées.

Le plus ancien est l'**EMA**. Il n'est pas spécifique, puisque exprimé dans les carcinomes épidermoïdes, notamment dans les paupières (il serait négatif dans les carcinomes sébacés de cette topographie). L'EMA serait exprimé dans 100% des carcinomes sébacés.

Dans notre expérience, l'anticorps le plus utile est le **récepteur aux androgènes (RA)**. Il est exprimé dans la plupart des carcinomes sébacés, notamment dans les formes peu différenciées, médullaires. Le récepteur aux androgènes est surtout positif dans les sébocytes

immatures et sa positivité est moindre dans les sébocytes matures. Il est très utile dans les formes pagétoïdes, puisqu'il est négatif dans les cellules épithéliales conjonctivales. Il sera négatif dans les formes pseudoglandulaires, dans les formes avec métaplasie malpighienne et sera positif dans quelques tumeurs sudorales et surtout dans les carcinomes basocellulaires (il est presque toujours négatif dans les carcinomes épidermoïdes). Pour le diagnostic positif de tumeur sébacée, seule une positivité forte et diffuse doit être retenue.

Les protéines associées aux gouttelettes lipidiques, comme l'**adipophiline** et la **périlipine** seraient des marqueurs très spécifiques des tumeurs sébacées, mais avec une sensibilité variable de 8,3 à 77 %. Dans notre expérience, la périlipine est un anticorps très difficile à mettre au point. L'adipophiline marque aussi des vacuoles dans les cellules malpighiennes de carcinomes épidermoïdes. Elle ne doit donc être retenue comme positive que lorsqu'elle souligne des vacuoles bien rondes et bien formées dans le cytoplasme des sébocytes. En pratiques, ces vacuoles étant bien visibles dès l'HES, ce marqueur n'est que de peu d'aide diagnostique.

D'autres marqueurs ont été publiés : le **Facteur XIIIa** serait pour certains auteurs un marqueur spécifique et sensible de la différenciation sébacée. Nous n'en n'avons pas l'expérience. La **P63** et la **P40** sont toujours exprimées dans les carcinomes sébacés et de peu d'aide puisqu'exprimées aussi dans les carcinomes épidermoïdes et basocellulaires. Le **Ber-EP4** peut être positif (surtout dans la localisation péri-oculaire) ou négatif, tandis que l'**ACE** est en général négatif. Enfin, la **CK7** comme la **CK17** peuvent être positives, mais ces dernières ne sont pas d'une grande aide.

#### *IHC pour le diagnostic de malignité d'une tumeur sébacée*

Le second problème devant une tumeur sébacée est celui de sa malignité. L'**anticorps Ki67** peut être un argument diagnostique lorsqu'il est élevé, mais aucun seuil n'a été défini ni accepté unanimement. Cabral *et al.* ont observé que l'index de prolifération était en moyenne de 30% dans les carcinomes sébacés tandis qu'il n'était que de 10% dans les tumeurs sébacées bénignes (quand nous avons noté un taux de 15%).

La **protéine P53** a aussi été proposée comme argument de malignité lorsqu'elle est surexprimée. Cependant, étant normalement exprimée à des taux faibles dans toutes les tumeurs, l'interprétation de ce marquage est très difficile. Toujours selon Cabral *et al.*, un pourcentage de 50% serait un argument de malignité (contre 10% dans les tumeurs bénignes). Dans une étude que nous avons réalisée, le pourcentage de positivité de P53 variait de 5 à

15% dans les adénomes et sébacéomes, contre 30% dans les carcinomes. Comme démontré par Shalin *et al.*, seul un marquage fort, intense et diffus est un argument en faveur de la malignité, tous les autres types de marquages doivent être interprétés avec précaution.

La protéine P16 peut être exprimée dans les carcinomes sébacés sans que cela ne soit un argument diagnostique ou pronostique. Elle ne doit pas être interprétée à tort comme un argument en faveur d'une tumeur malpighienne induite par une infection à papillomavirus.

### *Diagnostic différentiel*

Le diagnostic différentiel du carcinome sébacé rejoint les indications de l'immunohistochimie : poser le diagnostic d'une origine sébacée devant une tumeur peu différenciée, et poser le diagnostic de malignité devant une tumeur sébacée.

#### *Diagnostic d'une tumeur cutanée peu différenciée ou à cellules claires*

Le diagnostic différentiel peut se poser avec tous les carcinomes cutanés peu différenciés, et avec toutes les tumeurs à cellules claires (carcinome épidermoïde, hidradénocarcinome, trichilemmome et carcinome trichilemmal, métastase d'un carcinome à cellules rénales, mélanome à cellules ballonisantes) ou avec toutes les tumeurs à différenciation sébacée focale (rares carcinomes basocellulaires ou tumeurs porales à différenciation sébacée). Le meilleur argument pour la différenciation sébacée est la présence de cellules sébacées matures typiques, mais ce critère peut manquer. Une positivité forte et diffuse du récepteur aux androgènes sera un fort argument diagnostique pour le carcinome sébacé. Enfin, la présence d'une sécrétion holocrine typique sera un argument plus faible. Il faut retenir qu'une tumeur peu différenciée, sans positivité forte et diffuse des RA, sans sébocyte mature n'est jusqu'à preuve du contraire pas une tumeur sébacée maligne et doit être classée en carcinome indifférencié si elle ne peut être classée par ailleurs.

#### *Diagnostic de malignité des tumeurs sébacées*

**L'adénome sébacé (AS)** est une tumeur bien circonscrite, située dans le derme superficiel, largement connectée à l'épiderme et ouverte à la surface. Elle est constituée de multiples lobules contigus avec en périphérie des cellules basophiles correspondant à des sébocytes immatures, et au centre des sébocytes matures. Les mitoses sont possibles, mais l'index de prolifération est faible. En surface, la lésion est crouteuse, avec de nombreux polynucléaires neutrophiles. La lésion est en général entourée par un infiltrat inflammatoire. Dans l'AS, les sébocytes matures prédominent sur les sébocytes immatures et l'architecture est très organoïde.

**Le sébacéome** est une tumeur nodulaire bien circonscrite localisée dans le derme, en général non connectée à l'épiderme. Elle est formée de lobules bien limités, de taille variable, parfois confluent. Les cellules tumorales correspondent majoritairement à des sébocytes immatures, avec des sébocytes matures minoritaires dispersés ou en amas. Les figures mitotiques sont peu nombreuses, non atypiques. On pourra aussi observer des petits canaux sébacés limités par une cuticule éosinophile, avec parfois une dilatation kystique. Des zones de sécrétion holocrine sont rares. Le stroma est en général moins inflammatoire que pour l'AS. Dans 30% des cas, il existe une architecture particulière et caractéristique qui est labyrinthique, sous forme de travées, ou de rubans. L'étendue de ce motif est variable. Dans cette forme, les sébocytes matures sont généralement rares et doivent être recherchés avec attention. Le sébacéome peut aussi être kystique, caractérisé par un kyste dont la paroi apparaît pluri-stratifiée faite principalement de sébocytes immatures. Cette forme, particulièrement rare, serait la plus caractéristique du syndrome de Muir-Torre.

Le diagnostic différentiel entre adénome, sébacéome et carcinome sébacé peut être très difficile. Parmi les arguments en faveur de la malignité, il faut noter la présence de nécrose (à différencier de la sécrétion holocrine), d'atypies cytonucléaires, de mitoses en nombre augmenté (mais il n'y a pas de seuil), et de mitoses atypiques, une infiltration des tissus adjacents, une architecture infiltrante, un aspect médullaire ou pagétoïde, un index de prolifération élevé (cf ci-dessus), une positivité forte et diffuse de la P53. De nombreux auteurs ont insisté sur le caractère très difficile du diagnostic différentiel, notamment entre les tumeurs sébacées bénignes et les carcinomes sébacés très bien différenciés.

### ***Dépistage du syndrome de Muir-Torre***

Le syndrome de Muir-Torre (SMT) est un syndrome génétique autosomique dominant, caractérisé par une mutation germinale dans un des gènes des protéines du système de réparation de l'ADN ou mismatch repair (MMR) : les protéines MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6.

Ce syndrome associe des tumeurs sébacées (adénomes, sébacéomes, carcinomes), des kératoacanthomes multiples et des tumeurs profondes du spectre Lynch (carcinomes colorectaux, carcinomes de l'endomètre, des voies excrétrices urinaires, des voies biliaires, de l'ovaire, de l'intestin grêle ou des glioblastomes). Le SMT concernerait 28% des familles avec un syndrome de Lynch.

L'âge moyen de survenue des tumeurs sébacées associées au SMT est de 53 ans, mais varie de 28 à 88 ans. L'adénome sébacé (AS) est le plus fréquemment associé à un SMT (68% des AS surviendraient dans un contexte de SMT), suivi par les carcinomes (30%) et les sébacéomes (28%). Cependant, ces pourcentages sont à retenir avec prudence, car le critère ayant permis le diagnostic d'un SMT est très variable d'une étude à l'autre et ne correspond pas toujours à la présence d'une anomalie génétique germinale.

Il existe 3 méthodes de dépistage du SMT à partir des tumeurs sébacées : l'immunohistochimie, la biologie moléculaire (instabilité des microsatellites), et l'interrogatoire (critères d'Amsterdam, de Bethesda ou de Roberts *et al.*).

#### *Immunohistochimie pour le dépistage du syndrome de Muir-Torre.*

Elle repose sur la recherche d'une perte d'expression d'une ou de plusieurs protéines du système MMR. Il s'agit d'une méthode très simple, rapide, peu coûteuse. Cette analyse doit comporter obligatoirement les 4 anticorps (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) et doit être interprétée comme pour le cancer du côlon ou de l'endomètre : la présence d'une perte d'expression dans les cellules tumorales, avec présence de témoins internes positifs signe un phénotype MMR déficient (dMMR). Les protéines fonctionnant en binômes, on observera le plus souvent une perte simultanée de 2 protéines (MLH1 et PMS2, MSH2 et MSH6), mais des pertes isolées de MSH6 et PMS2 sans perte du partenaire sont possibles.

Le pourcentage de perte d'expression d'une ou plusieurs protéines du système MMR dans les tumeurs sébacées est très variable d'une étude à l'autre et varie de 25 à 80%. Il s'agit dans notre expérience d'adénomes ou de carcinomes sébacés, moins fréquemment de sébacéomes. Les protéines perdues sont les couples MSH2/MSH6 dans 70 à 90% des cas, MLH1/PMS2 dans 10 à 20% des cas, ou la protéine MSH6 isolée dans 8 à 10% des cas et la protéine PMS2 isolée dans de très rares cas.

Ce taux de tumeurs sébacées avec anomalie immunohistochimique des protéines du système MMR est très élevé, surtout lorsqu'on le compare au cancer du côlon où il n'est que de 15 à 20%. Il a été observé dans une étude française que seulement 1/3 des tumeurs sébacées avec perte d'expression d'une des 4 protéines du système MMR était associée à une anomalie germinale d'un des gènes de ces 4 protéines, tandis que les autres tumeurs n'avaient pas d'anomalie germinale mais deux anomalies somatiques successives (donc non transmissibles à la descendance et sans risque de développer un cancer profond du spectre Lynch). Ainsi, une anomalie en immunohistochimie pour les protéines MMR ne signe pas nécessairement un

SMT. Cependant, il n'existe pas de critère histologique ou phénotypique permettant de différencier les tumeurs sébacées avec phénotype MMR anormal dans le cadre d'un SMT des autres tumeurs sébacées avec phénotype MMR anormal.

Enfin, par rapport à la biologie moléculaire, l'immunohistochimie peut aider à orienter les analyses génétiques vers le gène muté.

#### *Biologie moléculaire pour le dépistage du syndrome de Muir-Torre.*

L'objectif de cette technique est de déterminer la présence d'une instabilité au niveau de 5 marqueurs microsatellites dans le tissu tumoral en comparant ces résultats au tissu sain. Le panel de microsatellites a été déterminé pour le dépistage du syndrome de Lynch et est appelé panel Bethesda. Trois phénotypes peuvent être déterminés : un phénotype stable (MSS), un phénotype instable (MSI-High) avec instabilité portant sur au moins 2 microsatellites et rarement un phénotype instable faible (MSI-Low) avec instabilité portant sur 1 seul microsatellite.

Le taux d'instabilité des microsatellites dans les tumeurs sébacées est de 60%, et dans notre expérience, il existe une concordance de presque 100% entre immunohistochimie et biologie moléculaire. Ces 2 techniques peuvent être employées invariablement l'une à la place de l'autre.

#### *Interrogatoire pour le dépistage du syndrome de Muir-Torre.*

L'interrogatoire peut être réalisé lors du diagnostic d'une tumeur sébacée ou après réception des résultats des analyses immunohistochimiques et/ou moléculaires. Son but est de rechercher des arguments pour un syndrome de Muir-Torre. Il repose sur 2 types de scores : les scores d'Amsterdam et de Bethesda dits modifiés, utilisés pour le cancer du côlon et de l'endomètre, ou le score de Roberts *et al.* (score de risque de SMT ou score de la Mayo Clinic) développé spécifiquement pour les tumeurs sébacées.

Le score de Roberts comprend 4 variables cotées de 0 à 2 points, et lorsqu'il est supérieur à 2 points est en faveur d'un SMT avec une sensibilité de 100%, mais une spécificité de 81%. Les variables analysées sont : un âge de survenue de la première tumeur sébacée avant 60 ans (1 point) ou après 60 ans (0 point), le nombre de tumeurs sébacées (1 ne vaut pas de point, 2 ou plus valent 2 points), une histoire personnelle de tout cancer du spectre Lynch (si présente 1 point, sinon 0 point), une histoire familiale de tout cancer du spectre Lynch (si présente 1 point, sinon 0 point). Les cancers du spectre Lynch inclus dans ce score sont les suivants :

cancer colo-rectal, cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire, cancer de l'intestin grêle, cancer des voies urinaires excrétrices, et cancer des voies biliaires.

Le score de Roberts *et al.* semble le plus adapté pour le dépistage du SMT chez des patients ayant eu une ou plusieurs tumeurs sébacées. Dans notre expérience, ce score clinique apparaît très sensible pour le dépistage du syndrome de Muir-Torre.

Enfin, il faut souligner que les tumeurs sébacées survenues dans un contexte d'immunosuppression pour greffe d'organe solide ont très souvent un phénotype dMMR, avec instabilité des microsatellites. Cela peut être dû à 2 circonstances : la révélation d'un authentique SMT silencieux jusqu'alors (ce contexte est le moins fréquent), ou la survenue de phénomènes mutationnels somatiques sans lien avec une mutation germinale, particulièrement en cas de prise d'azathioprine. Ainsi, il faudra être encore plus vigilant chez ces patients avant de conclure à un SMT.

*Quelles recommandations pour le dépistage du SMT à partir des tumeurs sébacées ?*

Il n'y a pas de recommandation internationale précise à ce jour pour la recherche du SMT dans les tumeurs sébacées. Les anglo-saxons recommandent en priorité la réalisation d'un interrogatoire avec réalisation d'un score de Roberts *et al.* et s'il est supérieur à 2, la confirmation par biologie moléculaire et/ou immunohistochimie.

En France, il n'y a pas de recommandation sur ce point. Les recommandations mises en place pour le syndrome de Lynch reposent sur le dépistage systématique des tumeurs survenues avant l'âge de 60 ans (cancer du côlon) ou 50 ans (cancer de l'endomètre), sans attendre les résultats de l'interrogatoire. Nous avons observé que les cliniciens (dermatologues, chirurgiens plasticiens, médecins généralistes) connaissaient peu le SMT et les moyens de le dépister ou estimaient que ce n'était pas leur rôle de le dépister. Or, les tumeurs sébacées peuvent être le premier point d'appel d'un syndrome de Lynch et peuvent précéder de plusieurs années la survenue d'un cancer profond. De plus, s'agissant de tumeurs rares, le nombre de tumeurs à dépister en immunohistochimie et en biologie moléculaire est très faible en comparaison aux nombreux cancers du côlon ou de l'endomètre analysés chaque année. Ainsi, il semble raisonnable que le pathologiste soit à l'origine du dépistage du SMT lorsqu'il diagnostique une tumeur sébacée bénigne ou maligne, en utilisant la méthode de son choix : immunohistochimie ou biologie moléculaire. En cas d'anomalie d'une de ces 2 techniques, l'autre technique doit être réalisée pour confirmer la suspicion de SMT, et devra être

accompagnée d'un interrogatoire incluant le score de Roberts *et al.* qui permettra alors de déterminer quels patients doivent relever d'un dépistage génétique.

### ***Traitement***

Le traitement du carcinome sébacé repose sur l'excision complète. Il n'y a pas à ce jour de recommandation concernant la taille des marges. Dans la topographie péri-oculaire, une cartographie peut être nécessaire, surtout en cas de tumeur à extension pagétoïde.

La pratique du ganglion sentinelle est très controversée. Elle n'est proposée que dans les carcinomes sébacés péri-oculaires, et uniquement en cas de tumeur classée pT2c (selon l'AJCC et l'UICC 8<sup>èmes</sup> éditions) soit pour des tumeurs de moins de 2 cm envahissant au moins toute l'épaisseur de la paupière, soit pour toutes les tumeurs de plus de 2 cm. En cas de positivité, un curage doit être proposé. Le premier relais ganglionnaire des tumeurs palpébrales étant dans la parotide, la technique du ganglion sentinelle peut s'avérer faussement négative.

Les autres traitements comme la radiothérapie (notamment adjuvante), la chimiothérapie ou les thérapies ciblées ne seront discutées qu'au cas par cas et ne doivent pas être systématiques.

### **Points importants à retenir**

Le carcinome sébacé prédomine sur la paupière où il peut mimer un chalazion chronique ou récidivant.

Le diagnostic de carcinome sébacé peut être difficile en cas de tumeur peu différenciée et reposera alors sur la présence de sébocytes matures avec des vacuoles intra-cytoplasmiques, d'une positivité forte et diffuse du récepteur aux androgènes et dans une moindre mesure d'une sécrétion holocrine.

Les formes trompeuses sont nombreuses, représentées par l'extension pagétoïde intra-épithéliale (surtout dans la conjonctive), la métaplasie malpighienne kératinisante, la métaplasie pseudo-glandulaire et les tumeurs médullaires.

Il existe un grading en 3 groupes très discuté mais semblant corrélé au pronostic.

Un index de prolifération (Ki-67) supérieur à 30% et une positivité forte et diffuse de la P53 seraient des arguments en faveur de la malignité d'une tumeur sébacée.

Le dépistage du syndrome de Muir-Torre à partir d'une tumeur sébacée repose sur l'immunohistochimie avec les 4 protéines du système MMR, la recherche d'instabilité des microsatellites et l'interrogatoire avec le score de Roberts *et al.* (score de la Mayo Clinic).

La technique du ganglion sentinelle est très discutée dans les carcinomes sébacés oculaires, et ne doit être proposée que pour les stades pT2c (UICC/AJCC 8<sup>ème</sup> édition).

### Références bibliographiques

1. Cabral ES, Auerbach A, Killian JK, Barrett TL, Cassarino DS. Distinction of benign sebaceous proliferations from sebaceous carcinomas by immunohistochemistry. *Am. J. Dermatopathol.* 2006; 28: 465–471
2. Shalin SC, Sakharpe A, Lyle S, Lev D, Calonje E, Lazar AJ. P53 staining correlates with tumor type and location in sebaceous neoplasm. *Am J Dermatopathol.* 2012; 34: 129-38.
3. Ponti G, Pellacani G, Ruini C, Percesepe A, Longo C, Mandel VD, et al.. Muir-Torre syndrome or phenocopy? The value of the immunohistochemical expression of mismatch repair proteins in sebaceous tumors of immunocompromised patients. *Fam Cancer.* 2014; 13: 553-61.
4. Roberts ME, Riegert-Johnson DL, Thomas BC, Rumilla KM, Thomas CS, Heckman MG, et al. A clinical scoring system to identify patients with sebaceous neoplasms at risk for the Muir-Torre variant of Lynch syndrome. *Genet Med.* 2014; 16: 711-6.
5. Joly MO, Attignon V, Saurin JC, Desseigne F, Leroux D, Martin-Denavit T, et al. Somatic MMR gene mutations as a cause for MSI-H sebaceous neoplasms in Muir-Torre syndrome-like patients. *Hum Mutat.* 2015; 36: 292-5.
6. Jessup CJ, Redston M, Tilton E, Reimann JDR. Importance of universal mismatch repair protein immunohistochemistry in patients with sebaceous neoplasia as an initial screening tool for Muir-Torre syndrome. *Hum. Pathol.* 2016; 49: 1–9.
7. Tjarks BJ, Pownell BR, Evans C, Thompson PA, Kerkvliet AM, Koch MRD, et al. Evaluation and comparison of staining patterns of factor XIIIa (AC-1A1), adipophilin and GATA3 in sebaceous neoplasia. *J Cutan Pathol.* 2018; 45: 1-7.
8. Kibbi N, Worley B, Owen JL, Kelm RC, Bichakjian CK, Chandra S, et al. Sebaceous carcinoma: controversies and their evidence for clinical practice. *Arch Dermatol Res.* 2019 (in press).

## Cas N° 4 - Eric FROUIN, Hôpital de la Milétrie, CHU, Poitiers

### Renseignements Cliniques

Femme de 71 ans, exérèse d'une tumeur du dos, à gauche. Histiocytofibrome ?

### Diagnostic proposé

Tumeur trichilemmale proliférante

### Description Macroscopique

Lambeau cutané mesurant 3,5 x 1,5 x 1 cm, comportant à la coupe une lésion nodulaire blanchâtre de 11 mm de diamètre non connectée avec la surface.

### Description histologique

Sur l'un des deux plans de coupe, sous un épiderme de morphologie normale, on observait une lésion tumorale nodulaire non connectée avec la surface. Elle était bordée par un épithélium stratifié, sans couche granuleuse, avec une maturation de type trichilemmale. Elle était centrée d'une kératine dense, compacte. Cette lésion était évocatrice d'un kyste trichilemmal.

Sur l'autre plan de coupe, la lésion apparaissait formée de plusieurs massifs, principalement au centre de la lésion. Ils étaient partiellement détruits par un infiltrat inflammatoire riche en cellules géantes multinucléées, avec des cristaux de cholestérol. Il s'y associait un stroma fibreux. A faible grossissement, la lésion apparaissait bien limitée, particulièrement en profondeur et l'exérèse était complète.

Il existait de rares mitoses (moins de 1 pour 10 champs à fort grossissement), sans mitose atypique. L'anticorps Ki-67 ne marquait que la couche périphérique et l'index de prolifération était estimé à moins de 5%.

### Commentaire

Le terme de **tumeur trichilemmale proliférante** (TTP) ou proliferating trichilemmal tumour (PTT) selon la classification OMS 2018 des tumeurs cutanées est le terme désormais consacré

pour ces tumeurs. Il remplace les dénominations de kyste trichilemmal proliférant, de carcinome sur kyste trichilemmal proliférant (ou carcinome ex- kyste trichilemmal proliférant), et de tumeur pileuse proliférante. À travers l'uniformisation de la dénomination de cette tumeur, les auteurs de la dernière classification OMS des tumeurs cutanées ont voulu souligner que si cette tumeur a un comportement le plus souvent bénin, des formes infiltrantes avec un risque faible de récurrence locale et des formes histologiquement transformées (aussi dénommées tumeur trichilemmale proliférante maligne) avec un risque faible de métastase surtout ganglionnaire existent et qu'il n'est pas toujours évident de différencier histologiquement ces différentes formes.

Dans la dernière classification OMS des tumeurs cutanées, la TTP est donc classée dans les tumeurs malignes à différenciation pileuse.

### ***Epidémiologie - Clinique***

La tumeur trichilemmale proliférante est une tumeur rare, prédominant chez la femme de plus de 40 ans. Elle survient dans plus de 90% des cas sur le cuir chevelu, mais elle a été observée dans presque tous les sites anatomiques : le tronc, le nez, les paupières, la vulve, et rarement les extrémités. D'exceptionnelles occurrences sur des naevus verruco-sébacés ont été rapportées.

Cliniquement, il s'agit d'une lésion isolée, le plus souvent multinodulaire, située en profondeur dans le derme ou l'hypoderme. Elle a une croissance lente mais peut se développer rapidement, et ce critère peut évoquer une transformation. Elle mesure entre 2 et 25 centimètres de grand axe, les lésions de plus grande taille étant suspectes de malignité.

### ***Etiologie***

L'étiologie de cette tumeur est inconnue. Il a été suggéré qu'il s'agisse d'une prolifération tumorale survenue sur un kyste trichilemmal, particulièrement après un traumatisme ou une inflammation chronique.

### ***Histologie***

La TTP n'a pas un aspect unique, mais correspond à un spectre lésionnel.

À une extrémité du spectre, l'aspect est celui d'un kyste trichilemmal classique situé dans le derme et pouvant s'étendre dans l'hypoderme. Il est très bien limité en périphérie. Comme dans notre cas, il existe une prolifération centrale intra-kystique, avec des massifs et des travées épithéliaux remplaçant la lumière du kyste. Les cellules tumorales périphériques sont

basophiles, de petite taille, avec un arrangement palissadique, tandis que les cellules centrales sont de plus grande taille, au cytoplasme éosinophile d'apparence laquée avec une kératinisation abrupte de type trichilemmale, c'est à dire sans noyau et compacte. Il n'y a pas de couche granuleuse, et les cellules lumineuses ont un cytoplasme qui bombe dans la kératine. On peut observer des enroulements centrés de kératinisation (« squamous eddies »). Il peut exister des calcifications, des cristaux de cholestérol, une réaction inflammatoire granulomateuse riche en cellules géantes résorptives. Il n'y a pas d'atypie cytonucléaire et les mitoses sont très rares.

À l'autre extrémité du spectre, la TTP est caractérisée par un aspect malin. Il s'agit souvent de cas rapportés comme transformation maligne d'une TTP. La tumeur est alors constituée de massifs et de travées infiltrantes qui s'étendent dans les tissus adjacents. Il peut s'y associer un polymorphisme nucléaire, des atypies cytonucléaires, des mitoses parfois atypiques, cet aspect suggérant un carcinome épidermoïde. Cependant, au centre des massifs, on observera systématiquement une différenciation et une kératinisation trichilemmale, sans couche granuleuse, et il peut persister des zones kystiques trichilemmale. Les lésions de cette extrémité du spectre peuvent donner des métastases ganglionnaires ou rarement systémiques.

### ***Pronostic***

Ye *et al.* ont proposé en 2004 de classer les TTP en 3 groupes histologiques, de pronostic différent : le groupe 1 correspond à des tumeurs bien limitées, circonscrites, à bordures repoussant le derme, avec peu d'atypies, sans mitose atypique, nécrose, engainement nerveux ni embolies. Ce groupe ne donnerait pas de récurrence locale ni de métastase. Le groupe 2 répond aux mêmes critères, hormis une silhouette à bordure irrégulière, localement invasive dans le derme ou l'hypoderme, et ce groupe pourrait donner des récurrences locales dans 15% des cas. Enfin, le groupe 3 est caractérisé par des lésions clairement invasives, avec des atypies nucléaires marquées, des mitoses atypiques, de la nécrose et des invasions vasculo-nerveuses. Ce dernier groupe serait associé à la survenue de récurrences locales et/ou de métastases ganglionnaires dans 1 cas sur 2.

Auparavant, Folpe *et al.* avaient proposé que les critères suivants seraient associés à une malignité des TTP : une localisation en dehors du cuir chevelu, une croissance rapide, une taille supérieure à 5 cm, une architecture infiltrante, des atypies cytologiques marquées et des mitoses nombreuses, en soulignant que ces critères n'étaient pas validés.

Ni la classification de Ye *et al.*, ni les critères de Folpe *et al.* n'ont été retenus dans l'OMS 2018.

### ***Immunohistochimie – Biologie moléculaire***

L'immunohistochimie n'a pas d'intérêt dans le diagnostic différentiel de la TTP, ni dans la recherche de critères de transformation maligne, qui sont des critères histologiques.

Il a été rapporté que le CD34 et la calrétinine seraient positifs dans les TTP, et pas dans les carcinomes épidermoïdes tandis que la perte d'expression du CD34 serait associée à une transformation maligne d'une TTP. Ces anticorps ne sont pas utilisés en pratique courante. L'index de prolifération évalué par l'anticorps Ki67 serait augmenté dans les formes malignes de TTP, sans qu'un seuil n'ait été défini, et cet anticorps ne marquerait que la couche épithéliale périphérique des TTP sans transformation. Le marquage normal de la P53 serait fortement augmenté dans les formes malignes de TTP, traduisant une mutation du gène *TP53*. De même une perte du bras court du chromosome 17 (contenant *TP53*) a été rapportée dans les portions « malignes » d'une TTP, sans perte dans les portions « bénignes ». A l'inverse, la bêta-caténine ne jouerait pas de rôle dans la TTP.

### ***Evolution - Traitement***

Le traitement repose sur la chirurgie avec exérèse complète. La taille des marges chirurgicales n'a pas été définie.

Le ganglion sentinelle n'a pas été étudié ni validé pour ce type histologique. Cette tumeur ne récidive pas lorsqu'elle est excisée correctement et la survenue de métastases est exceptionnelle, rapportée seulement dans les formes transformées.

### ***Diagnostic différentiel***

C'est celui des lésions avec maturation de type trichilemmale et celui du carcinome épidermoïde.

Le **kyste trichilemmal** (non proliférant) est une lésion nodulaire kystique du cuir chevelu caractérisée par une kératinisation de type trichilemmale, sans couche granuleuse, et par une kératine centrale dense, anucléée parfois calcifiée. La confusion avec la TTP ne surviendra que pour les kystes trichilemmaux remaniés par une réaction granulomateuse. Du fait de la réaction inflammatoire, il peut y avoir des dystrophies cellulaires. Dans le kyste trichilemmal remanié, la lésion n'est pas multinodulaire, et il n'y a pas de stroma fibreux central.

La **corne trichilemmale** est une lésion endo-exophytique, cratériforme, connectée à l'épiderme et recouverte d'une épaisse kératinisation trichilemmale. La base peut être située dans le derme et est caractérisée par un épithélium correspondant à celui des massifs de la TTP. La paroi peut avoir une architecture labyrinthique et comporter de multiples microkystes centrés par une kératinisation trichilemmale. La base peut aussi correspondre à un kyste trichilemmal classique, tandis que d'autres lésions seront surtout exophytiques, avec un épithélium basal hyperplasique à limite inférieure plane. Dans ce dernier cas, les images de différenciation trichilemmale seront plus difficiles à observer.

Le diagnostic différentiel principal se pose avec le **carcinome épidermoïde** (CE), principalement dans le cadre de tumeurs partiellement kystiques, situées dans le derme ou l'hypoderme et sans connexion évidente avec l'épiderme de surface. Il ne doit pas y avoir dans le cas d'un CE, de différenciation trichilemmale au sein des massifs. La présence d'une différenciation trichilemmale sera en faveur du diagnostic de TTP avec signes histologiques d'agressivité (ou TTP avec transformation maligne). Il n'est pas certain que la prise en charge ou le pronostic de ces 2 formes (CE kystique versus TTP « maligne ») soient différents.

Enfin, toutes les formes de kystes à paroi proliférante peuvent entrer dans le diagnostic différentiel avec la TTP, notamment le **kyste infundibulaire à paroi proliférante (kyste épidermique proliférant)**. Il s'agit d'un kyste épidermique conventionnel, sans maturation trichilemmale, dont la paroi apparaît proliférante, pouvant infiltrer le derme adjacent. Au maximum, la zone proliférante (ou infiltrante) peut correspondre à un carcinome épidermoïde. Il n'y a pas de zone de différenciation trichilemmale.

#### Points importants à retenir

La tumeur trichilemmale proliférante (TTP) est le terme retenu par l'OMS 2018.

La TTP correspond à un spectre nosologique : à une extrémité des lésions d'allure bénigne et à l'autre des lésions avec des zones très atypiques de transformation maligne.

La TTP est une lésion dermo-hypodermique kystique multinodulaire définie par une différenciation kératinisante de type trichilemmale.

Une transformation maligne peut survenir dans une TTP et éventuellement s'accompagner de métastases principalement ganglionnaires.

L'immuno-histochimie et la biologie moléculaire ne sont pas utiles pour le diagnostic ni pour l'évaluation pronostique.

Le diagnostic différentiel se posera avec un carcinome épidermoïde partiellement kystique dermo-hypodermique : en cas de zone, même focale, de différenciation trichilemmale, préférer le diagnostic de TTP en transformation maligne.

### Références bibliographiques

1. Folpe AL, Reisenauer AK, Mentzel T, Rütten A, Solomon AR. Proliferating trichilemmal tumors: clinicopathologic evaluation is a guide to biologic behavior. *J Cutan Pathol.* 2003; 30 :492-8.
2. Ye J, Nappi O, Swanson PE, Patterson JW, Wick MR. Proliferating pilar tumors: a clinicopathologic study of 76 cases with a proposal for definition of benign and malignant variants. *Am J Clin Pathol.* 2004; 122: 566-74.
3. Satyaprakash AK, Sheehan DJ, Sangüeza OP. Proliferating trichilemmal tumors: a review of the literature. *Dermatol Surg.* 2007; 33:1102-8.
4. Rangel-Gamboa L, Reyes-Castro M, Dominguez-Cherit J, Vega-Memije E. Proliferating Trichilemmal Cyst: The Value Of Ki67 Immunostaining. *Int J Trichology.* 2013; 5: 115–117.
5. Deshmukh BD, Kulkarni MP, Momin YA, Sulhyan KR. Malignant proliferating trichilemmal tumor: a case report and review of literature. *J Cancer Res Ther.* 2014; 10 :767-9.
6. Miyachi H, Togawa Y, Yamamoto Y, Oguma R, Suehiro K, Matsue H. Proliferating trichilemmal tumour: a comparison of dermoscopic, ultrasonographic and histopathological features. *Eur J Dermatol.* 2016; 26:400-2.
7. Requena L, Crowson AN, Kaddu S, Kazakov DV, Michal M. Proliferating trichilemmal tumour, pages 196-7 in Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. *WHO classification of Skin Tumours, 4<sup>th</sup> Edition; 2018.*
8. Agarwal C, Pujani M, Raychaudhuri S, Arora S, Rana D, Chauhan V. Squamous Cell Carcinoma versus Malignant Proliferating Trichilemmal Tumor: A Histopathological Dilemma with Review of Literature. *Indian J Dermatol.* 2019; 64: 339.

## **Cas n°5 – Maxime Battistella**

Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Université de Paris

### Renseignements cliniques

Il s'agit d'un patient de 30 ans, sans antécédent particulier, avec une lésion bourgeonnante du cuir chevelu évoluant depuis presque un an. La lésion grossit progressivement et gêne le patient en raison d'une érosion cutanée avec saignement intermittent.

Une exérèse est réalisée, dans l'hypothèse d'un botryomycome (bourgeon charnu hypertrophique).

### Diagnostic

Hidradénome atypique (synonymes : hidradénome à cellules claires, hidradénome nodulaire, hidradénome solide-kystique, acrospirome eccrine, myoépithéliome à cellules claires)

### Description macroscopique

La tumeur cutanée mesure 2 cm de grand axe, elle est de développement principalement vertical, exophytique et endophytique, de couleur érythémateuse rosée en surface. A la coupe, la tumeur est ferme, blanchâtre et homogène, paraissant bien limitée. Elle ulcère l'épiderme focalement.

### Description histologique

La pièce opératoire est presque intégralement occupée par une prolifération tumorale annexielle à différenciation sudorale exophytique et endophytique, connectée à l'épiderme et l'ulcérant focalement. La tumeur forme un nodule relativement bien limité, fait de plages solides de cellules éosinophiles de taille moyenne ou de cellules de plus grande taille à cytoplasme clair, aux noyaux souvent arrondis finement nucléolés. On observe quelques tubes glandulaires au sein de la lésion, comportant un épithélium sécrétoire sudoral et une sécrétion éosinophile. Le stroma comporte des zones hyalines, il est peu abondant. La zone péri-

tumorale comporte quelques amas lymphoïdes. Dans une zone de la tumeur, on note une anisocaryose modérée, et on compte jusqu'à 7 mitoses pour 10 champs à fort grossissement. Il n'y a pas de nécrose tumorale. On ne voit pas d'embolies vasculaires ni d'engainement nerveux.

En immuno-histochimie, les cellules tumorales expriment diffusément BerEP4 et PHLDA1, focalement CK8 notamment dans les tubes glandulaires, faiblement et focalement CD117, sans expression de SOX10. L'indice de prolifération avec le Ki67 est le plus souvent entre 1 et 5%, avec quelques foyers atteignant 10%.

L'hybridation in situ en fluorescence montre un réarrangement du gène *MAML2*.

Au total, les aspects histologiques, phénotypiques et moléculaires sont ceux d'une tumeur hidradénomateuse cutanée, à considérer comme un hidradénome atypique. Les critères sont insuffisants pour porter le diagnostic d'hidradénocarcinome.

## Commentaire

### *Présentation clinique*

L'hidradénome touche les patients de tout âge, sans prédominance de sexe. Il est le plus souvent situé sur le tronc et les membres, mais peut également être présent sur la tête et le cou, ainsi que sur les extrémités.<sup>1</sup> Il s'agit d'un nodule asymptomatique de croissance lente, ferme, isolé, mesurant souvent 2 à 3 cm, parfois plus grand. Le plus souvent sa surface est lisse, couleur peau normale ou érythémateuse. Il peut occasionnellement être ulcéré, comme dans notre cas.

### *Morphologie*

L'hidradénome est une tumeur dermique ou dermo-hypodermique, bien limitée, parfois connectée à l'épiderme ou à un infundibulum pileaire. Classiquement, il s'agit d'une tumeur solide, mais il existe parfois des zones kystiques étendues contenant un matériel éosinophile homogène. Diverses morphologies cellulaires peuvent être présentes : cellules à cytoplasme clair PAS-positif (les plus caractéristiques), cellules éosinophiles polygonales, cellules à mucus, cellules oxyphiles, cellules épidermoïdes. Les noyaux sont ronds, petits, excentrés dans les cellules claires. Il existe presque constamment, mais parfois seulement très

focalement une différenciation glandulaire sous la forme de tubes bordés de cellules cuboïdes et d'une cuticule éosinophile, ou de plus grands tubes anfractueux bordés de cellules columnaires avec une sécrétion par décapitation. Le stroma est caractéristique, riche en collagène hyalin séparant des lobules tumoraux. Il n'y a pas de nécrose tumorale, d'atypies nucléaires étendues ou d'activité mitotique > 4 mitoses/10 champs.<sup>2</sup>

#### *Etude immunohistochimique*

Dans les formes typiques, elle n'est pas utile. L'hidradénome exprime BerEP4, p63 et CK5/6, sans expression de S100 ou SOX10. Les tubes sont soulignés par EMA et ACE. La CK8 est exprimée dans les cellules luminales des tubes, et souvent à plus faible intensité dans les zones solides. PHLDA1 est souvent exprimé.

#### *Diagnostic différentiel*

Il comprend les tumeurs sudorales d'architecture nodulaire dermique (hidradénome poroïde, myoépithéliome, tumeur mixte, cylindrome, spiradénome), les tumeurs à cellules claires (trichilemmome, métastase de carcinome à cellules claires), et la tumeur glomique dans sa forme solide.

L'hidradénome poroïde a une cytologie différente, identique à celle du porome, avec des zones de nécrose en masse. Il n'exprime pas BerEP4 ni CK8 dans les zones solides. Le myoépithéliome, la tumeur mixte, le cylindrome et le spiradénome ont des caractéristiques morphologiques différentes. En cas de doute, ces 4 tumeurs expriment toutes SOX10 dans un contingent plus ou moins étendu. Le trichilemmome est une tumeur plus petite, plus superficielle, naissant d'un follicule, avec une membrane basale épaisse orangée caractéristique. Elle n'exprime pas les marqueurs glandulaires (CK8, ACE). La tumeur glomique exprime diffusément l'actine musculaire lisse. Le diagnostic différentiel avec une métastase de carcinome à cellules claires est plus théorique, se posant surtout pour les hidradénocarcinomes de haut grade. L'IHC pour PAX8 ou CAIX permet de les différencier.

#### *Caractéristiques moléculaires*

Un réarrangement CRTC1-MAML2 est présent dans 26 à 50% des hidradénomes, et un réarrangement CRTC3-MAML2 dans environ 5% des cas.<sup>3</sup> Ces réarrangements sont bien connus dans les carcinomes muco-épidermoïdes salivaires.<sup>4</sup> On peut noter d'ailleurs que les tumeurs sudorales bénignes ou malignes partagent un grand nombre d'altérations

moléculaires avec les tumeurs salivaires. La classification OMS 2018 des tumeurs cutanées a inclus ces découvertes moléculaires, permettant de rationaliser les classifications morphologiques antérieures. Ainsi, l'hidradénocarcinome est considéré comme le synonyme cutané des carcinomes muco-épidermoïdes.

#### *Hidradénome bénin, hidradénome atypique et hidradénocarcinome : quid ?*

Dans le chapitre introductif de la classification OMS 2018 des tumeurs annexielles, il est précisé que de nombreuses tumeurs annexielles ont un potentiel de malignité difficile à déterminer sur les seules données morphologiques.<sup>5</sup> Ainsi, il est parfois impossible de trancher de manière formelle et reproductible sur la malignité de certaines tumeurs, qui ont seulement des atypies modérées, un index mitotique intermédiaire, ou une mauvaise limitation. Pour ces tumeurs, les auteurs de l'OMS proposent le terme générique de tumeur annexielle de potentiel de malignité incertain.

L'évaluation de la malignité est un problème récurrent dans les tumeurs hidradénomateuses, qui forment un spectre allant de l'hidradénome bénin à l'hidradénocarcinome de haut grade, en passant par l'hidradénome atypique. Les seuils de malignité ne sont pas consensuels et basés sur 1 étude principale.<sup>2</sup> L'extension infiltrante, l'extension hypodermique profonde, nécrose, l'invasion vasculaire, le pléomorphisme nucléaire, et les mitoses > 4/10 champs étaient en faveur de la malignité (hidradénocarcinome : 3 critères ou plus ; hidradénome atypique : 1 critère ou 2). L'expression de P53 dans une tumeur hidradénomateuse serait en faveur d'une lésion maligne (niveau de preuve très faible).<sup>1</sup>

D'exceptionnels hidradénomes « bénins » avec atteinte lymphatique locale (péri-tumorale) ou régionale (métastase « bénigne ») ont également été rapportés, compliquant l'interprétation de la malignité dans ces tumeurs.<sup>6</sup>

#### *Pronostic et traitement*

Les tumeurs hidradénomateuses sont le prototype des tumeurs annexielles avec dyscorrélation morpho-biologique pour leur évaluation pronostique. Si les tumeurs franchement malignes (associant nécrose, pléomorphisme, mauvaise limitation, et mitoses nombreuses) sont associées à un risque métastatique ganglionnaire et viscéral, les hidradénomes atypiques ou de grande taille doivent être surveillés cliniquement avec une attention particulière.

Le traitement des hidradénomes bénins est l'exérèse complète simple. Comme pour la majorité des tumeurs sudorales, une exérèse incomplète doit être reprise, du fait du risque de récurrence/transformation. Les marges chirurgicales des hidradénomes atypiques et des hidradénocarcinomes ne sont pas consensuelles ; dans la pratique, une reprise chirurgicale à 1cm minimum est réalisée pour les hidradénocarcinomes. Ni la radiothérapie adjuvante, ni le traitement par chimiothérapie des formes métastatiques ne font l'objet de consensus. Ils sont discutés au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée aux carcinomes rares cutanés au sein du réseau CARADERM.<sup>7</sup>

### Points importants à retenir

L'hidradénome est une tumeur sudorale bénigne (synonymes OMS 2018 : hidradénome à cellules claires, hidradénome nodulaire, hidradénome solide-kystique, acrospirome eccrine, myoépithéliome à cellules claires).

La tumeur est bien limitée, dermo-hypodermique, faite de massifs de cellules de cytologie variée : cellules à cytoplasme clair PAS-positif (les plus caractéristiques), cellules éosinophiles polygonales, cellules à mucus, cellules oxyphiles, cellules épidermoïdes. La quantité de tubes est variable, ils sont parfois rares.

Les hidradénomes sont caractérisés par des translocations *CRTC1-MAML2* (50% environ) et *CRTC3-MAML2* (5% environ).

Les tumeurs hidradénomateuses forment un spectre de l'hidradénome bénin à l'hidradénocarcinome. Les hidradénomes atypiques (de pronostic indéterminé) sont considérés comme des tumeurs ayant 1 ou 2 des critères suivants : extension infiltrante, extension hypodermique profonde, nécrose, invasion vasculaire, pléomorphisme nucléaire, et mitoses > 4/10 champs.

### Références bibliographiques

1-Sangüeza OP, Cassarino DS, Glusac EJ, Kazakov DV, Requena L, Swanson PE, Vassallo C. Hidradenoma. In: Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R, eds. WHO classification of skin tumors. Lyon : IARC; 2018. p.187-88.

- 2- Nazarian RM, Kapur P, Rakheja D, Piris A, Duncan LM, Mihm MC Jr, et al. Atypical and malignant hidradenomas: a histological and immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2009;22:600-10.
- 3- Kuma Y, Yamada Y, Yamamoto H, Kohashi K, Ito T, Furue M, et al. A novel fusion gene CRTC3-MAML2 in hidradenoma : histopathological significance. *Human Pathol* 2017;70:55-61.
- 4- Skalova A, Stenman G, Simpson RHW, Hellquist H, Slouka D, Svoboda T, et al. The role of molecular testing in the differential diagnosis of salivary gland carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2018;42:e11-e27.
- 5- Massi D, Cree IA, Elder DE, Kazakov DV, Scolyer RA. Appendageal tumours: introduction. In: Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R, eds. *WHO classification of skin tumors*. Lyon : IARC; 2018. p.154.
- 6- Stefanato CM, Ferrara G, Chaudhry IH, Guevara Pineda C, Waschkowski G, Rose C, et al. Clear cell nodular hidradenoma involving the lymphatic system: a tumor of uncertain malignant potential ore a novel example of “metastasizing” benign tumor? *Am J Surg Pathol* 2012;36:1835-40.
- 7- Seris A, Battistella M, Beylot-Barry M, Dalle S, Mortier L, Lebbé C, et al. Creation, implementation and objectives of CARADERM, a national network for rare skin carcinomas – adnexal neoplasm part. *Ann Dermatol Venereol* 2019 Sep 30 (epub ahead of print).

## **Cas n°6 – Maxime Battistella**

Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Université de Paris

### Renseignements cliniques

Homme de 72 ans, ayant une tumeur de paupière supérieure droite évoluant depuis plusieurs mois, mesurant 1 cm environ. Sur la pièce d'exérèse, une métastase d'adénocarcinome est initialement évoquée.

Le bilan d'extension clinique et radiologique ne montre pas de lésion primitive viscérale.

### Diagnostic

Carcinome sudoral endocrine à production de mucine (endocrine mucin-producing sweat gland carcinoma).

### Description histologique

Il s'agit d'une prolifération tumorale épithéliale dermique et hypodermique, faite de massifs solides le plus souvent, venant parfois toucher l'épiderme en surface sans y être connecté. La tumeur est globalement bien limitée. Les amas tumoraux sont faits de cellules monotones, de taille moyenne, au cytoplasme amphophile, et au noyau arrondi de taille petite à moyenne. Les nucléoles sont peu visibles, les mitoses sont rares. On observe quelques ébauches de lumière glandulaire arrondie. Le stroma est grêle peu spécifique.

Les cellules tumorales expriment BerEP4, EMA, CK7, GATA3, les récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone, aux androgènes. HER2 est exprimé faiblement, côté 1+. Il n'y a pas d'expression de p40, p63, CK20, protéine S100, SOX10, CDX2, PSA, TTF1.

Il existe une expression diffuse de chromogranine et de synaptophysine, sans expression de CD56.

## Commentaire

Le carcinome sudoral endocrine à production de mucine (CSEPM) a été individualisé dans la dernière classification OMS.<sup>1</sup> C'est un carcinome de bas grade, considéré comme l'analogue cutané de l'adénocarcinome papillaire de type solide du sein.

### *Présentation clinique*

Le CSEPM est très rare et de description récente. Il a une prédilection pour les paupières et la peau péri-orbitaire, mais peut toucher d'autres zones du visage. Des cas extra-faciaux ont été décrits. Il atteint surtout les patients dans leur 6<sup>ème</sup> ou 7<sup>ème</sup> décennie, avec une prédominance féminine. Il est parfois considéré comme un précurseur de carcinome mucineux cutané.<sup>2</sup>

C'est un nodule de croissance lente, couleur peau normale ou bleuâtre, parfois pris cliniquement pour un kyste.

### *Morphologie*

Le CSEPM est constitué de nodules expansifs bien limités, d'architecture solide, kystique, papillaire ou cribriforme. Les projections papillaires ont un axe fibrovasculaire. Les cellules tumorales sont de taille petite à moyenne, polygonales ou rondes, avec un cytoplasme amphophile ou basophile. Les noyaux sont ronds à ovales, avec une chromatine fine et des nucléoles petits et peu visibles. On peut détecter de la mucine intra- ou extra-cellulaire, souvent en faible quantité, en coloration par le bleu alcian ou le mucicarmin. Il n'y a pas de nécrose tumorale. L'activité mitotique est très faible.

Il existe souvent une couche myoépithéliale périphérique autour des massifs tumoraux, mais celle-ci peut manquer dans les nodules les plus expansifs. La présence de plages étendues de mucine extracellulaire ou d'une architecture infiltrante est considérée comme une progression vers le carcinome mucineux.

### *Etude immunohistochimique*

Le CSEPM exprime CK7, CK8, CK18, CK5/6, Ber EP4, AE1/AE3, CAM5.2, EMA, GCDFP15, les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone.<sup>3</sup> L'intensité d'expression des marqueurs neuroendocrines (chromogranine et synaptophysine) est variable. Cette expression peut être focale, faible, et peut manquer sur une biopsie partielle. L'expression de MYB a été

décrite récemment, sans réarrangement *MYB-NFIB*, qui est lui présent dans les carcinomes adénoïdes kystiques cutanés.<sup>4</sup>

Les marqueurs myoépithéliaux (SOX10, S100, p63, calponine) ne sont pas exprimés dans les nodules, mais peuvent parfois souligner les cellules myoépithéliales périphériques de massifs « in situ ».

### *Diagnostic différentiel*

Le diagnostic différentiel comprend le **carcinome basocellulaire** ou le carcinome sébacé (dans les formes solides basophiles, surtout dans cette localisation palpébrale). Le carcinome basocellulaire n'exprimera pas CK8, CK18, GCDFP15, ni les récepteurs hormonaux aussi diffusément. Une expression des marqueurs neuroendocrines est en revanche possible dans les carcinomes basocellulaires. Le carcinome sébacé n'exprime pas habituellement CK8, CK18, GCDFP15, ni les récepteurs aux ostrogènes/progestérone.

Un hidradénome, un hidrocystome, ou un adénome apocrine peuvent parfois être évoqués dans le diagnostic différentiel des CSEPM. Habituellement, ils n'exprimeront pas les marqueurs neuroendocrines.

Le problème diagnostique principal posé au pathologiste est celui d'une **métastase d'adénocarcinome viscéral** (notamment du sein, chez la femme), lorsqu'on ne voit pas de cellules myoépithéliales périphériques. Il faut retenir que l'immunohistochimie peut être aidante dans la différenciation des adénocarcinomes cutanés primitifs et secondaires, mais que sa sensibilité et spécificité est imparfaite (typiquement l'expression de p40, p63, CK5/6 et D2-40 est en faveur d'une origine primitivement cutanée)<sup>5,6,7</sup>. Le profil phénotypique doit être interprété en fonction de la morphologie du carcinome (apocrine, mucineux, solide, tubuleux), et aucun marqueur isolé ne peut différencier avec certitude un carcinome sudoral d'une métastase de carcinome mammaire. GATA3 ou mammaglobine notamment sont exprimés par de nombreux carcinomes sudoraux.<sup>8,9</sup> Le CSEPM est un bon exemple de cette problématique, car il a un phénotype identique aux adénocarcinomes papillaires de type solide du sein, et seul le bilan d'extension permettra un diagnostic définitif.

Dans le cadre morphologique spécifique des carcinomes apocrines cutanés primitifs ou secondaires (métastase de carcinome apocrine mammaire), le profil immunohistochimique peut aider au diagnostic différentiel : adipophiline – RO+ RP+ CK5/6+ mammaglobine+ (expression diffuse) et HER2 - en faveur d'une lésion cutanée primitive ; adipophiline+ RO-

RP- CK5/6 + partiel, mammaglobine + partiel, et HER2 3+ dans les métastases cutanées de carcinome apocrine mammaire.<sup>9</sup>

### *Pronostic et traitement*

Lorsqu'il n'y a pas de carcinome mucineux associé au CSEPM, le pronostic est excellent après une exérèse en marge saine. Il n'y a pas de recommandation concernant la marge chirurgicale à réaliser. De plus en plus, les chirurgiens ophtalmologiques réalisent une évaluation des marges chirurgicales selon les techniques micrographiques (Mohs ou autre) dans le cadre des carcinomes palpébraux. L'application de cette recommandation aux CSEPM n'a pas été évaluée.

Des récurrences locales après exérèse complète ont été décrites, mais pas d'évolution métastatique en l'absence de contingent de carcinome mucineux associé.

### Points importants à retenir

Le carcinome sudoral endocrine à production de mucine (CSEPM) est l'analogue cutané du carcinome mammaire papillaire de type solide.

Il touche principalement la région palpébrale et péri-oculaire. Il n'a pas d'évolution métastatique.

Il s'agit d'un carcinome de bas grade, d'architecture solide, kystique, papillaire ou cribiforme, de cytologie monotone, avec une faible activité mitotique et une production de mucine parfois peu visible morphologiquement.

Le phénotype est CK5/6+ p40- p63- SOX10- BerEP4+ CK7+ CK8+ RO+ RP+ RA+.

L'expression de chromogranine et synaptophysine est d'intensité et d'extension variable.

Le CSEPM est considéré par certains comme un précurseur de l'adénocarcinome mucineux cutané. Les cas associant des contingents des 2 entités doivent être pris en charge comme des adénocarcinomes mucineux, à risque métastatique.

## Références bibliographiques

- 1- Zembowicz A, Argenyi ZB, Brenn T, Calonje E, Mehregan DA, Mehregan DR, et al. Endocrine mucin-producing sweat gland carcinoma. In: Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R, eds. WHO classification of skin tumors. Lyon : IARC; 2018. p.168-69.
- 2- Zembowicz A, Garcia CF, Tannous ZS, Mihm MC, Koerner F, Pilch BZ. Endocrine mucin-producing sweat gland carcinoma : twelve new cases suggest that it is a precursor of some invasive mucinous carcinomas. *Am J Surg pathol* 2005;29:1330-39.
- 3- Fernandez-Florez A, Cassarino DS. Endocrine mucin-producing sweat gland carcinoma: a study of three cases and CK8, CK18, and CK5/6 immunoeexpression. *J Cutan Pathol* 2015;42:578-586.
- 4- Heid L, Ruetten A, Kutzner H, Palmedo G, John R, Mentzel T. Endocrine mucin-producing sweat gland carcinoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 11 cases with emphasis on MYB immunoeexpression. *J Cutan Pathol* 2018;45:674-680.
- 5- Lee JJ, Mochel MC, Piris A, Boussahmain C, Mahalingam M, Hoang MP. P40 exhibits better specificity than p63 in distinguishing primary skin adnexal carcinomas from cutaneous metastases. *Human Pathol* 2014;45:1078-1083.
- 6- Mentrikowski MJ, Wick MR. Immunohistochemical distinction of primary sweat gland carcinoma and metastatic breast carcinoma. Can it always be accomplished reliably? *Am J Clin Pathol* 2015;143:430-436.
- 7- Plaza JA, Ortega PF, Stockman DL, Suster S. Value of p63 and podoplanin (D2-40) immunoreactivity in the distinction between primary cutaneous tumors and adenocarcinomas metastatic to the skin: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 79 cases. *J Cutan Pathol* 2010;37:403-410.
- 8- Mertens RB, de Peralta-Venturina MN, Balzer BL, Frishberg DP. GATA3 expression in normal skin and in benign and malignant epidermal and cutaneous adnexal neoplasms. *Am J Dermatopathol* 2015;37:885-891.
- 9- Piris A, Peng Y, Bouassahmain C, Essary LR, Gudewicz TM, Hoang MP. Cutaneous and mammary apocrine carcinomas have different immunoprofiles. *Human Pathol* 2014 ;45:320-326.

## **Cas n° 7 et 8 - Bernard Cribier**

Dermatologie et Dermatopathologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg

### Cas n° 7

#### Renseignements cliniques :

Tumeur latéro-nasale gauche chez une femme de 58 ans.

#### Diagnostic :

Carcinome trichoblastique de bas grade.

### Cas n° 8

#### Renseignements cliniques :

Volumineuse tumeur du bras gauche chez une femme de 71 ans.

#### Diagnostic :

Carcinome trichoblastique de haut grade.

### Commentaires

#### *Microscopie*

**Le premier cas (n°7)** est une tumeur de grande taille, non ulcérée, avec à faible grossissement des lobules tumoraux s'étendant loin en profondeur et pénétrant dans le muscle sous-jacent. On voit que les éléments tumoraux arrivent latéralement à la tranche de section.

La tumeur est faite de petits éléments trabéculaires, de cellules basophiles, à disposition arborescente. En profondeur, ces travées pénètrent très loin à l'intérieur du muscle strié. Il y a des éléments très fortement basophiles avec des mitoses et d'autres plus éosinophiles. On ne voit pas de fente de rétraction périphérique. Les cellules sont régulières.

Le caractère arborescent, l'absence totale de connexion à la surface, la double cytologie, sont des éléments en faveur de l'origine folliculaire. A certains endroits, il y a une disposition cribiforme et parfois labyrinthique (« rippled-pattern »). On peut voir de petits kystes épidermoïdes, ainsi que des granulomes à corps étrangers. Le stroma est riche en cellules fusiformes : il s'agit des fibroblastes de la papille pileaire. A un endroit, on voit bien une connexion avec un follicule normal.

Les éléments sont bien différenciés, sans mitose atypique. C'est l'architecture qui fait ici le diagnostic de malignité.

On convient d'appeler ces lésions de nature trichoblastique qui pénètrent dans le muscle *carcinomes trichoblastiques de bas grade (1)*, car ils restent bien différenciés.

Le risque est la récurrence locale. Il faut très souvent plusieurs séries d'excision pour arriver à extirper la tumeur en totalité (1). La chirurgie de Mohs peut être une bonne solution dans ces cas. Le taux de récurrence de ces lésions est plus élevé que celui des trichoblastomes bénins de grande taille. On ne connaît pas de cas métastatiques mais des perméations périnerveuses sont possibles dans ces formes.

Le **deuxième cas (n°8)** est une tumeur très vaste, largement ulcérée. Il s'agit d'une tumeur très invasive, faite de lobules et de travées de cellules basophiles. Au centre, les cellules deviennent plus claires, et parfois éosinophiles avec des images de kératinisation trichilemmale (ou pileaire). Le stroma est très riche en cellules fusiformes, contrairement au carcinome basocellulaire. Il peut y avoir des fentes de rétraction périphériques.

On trouve sur les bords et en profondeur de fines travées qui pénètrent très largement dans le stroma en profondeur. Il y a parfois des éléments arborescents ou cribriformes. La vaste ulcération, la très grande taille de la tumeur, la pénétration très loin en profondeur, l'absence de persistance de l'arborescence homogène à la périphérie sont des arguments en faveur du *carcinome trichoblastique de haut grade*. Dans certains cas, les cellules peuvent être encore plus indifférenciées et avoir une couleur grisâtre.

L'immunohistochimie est souvent utile. Ces tumeurs expriment à la fois Ber-Ep4 et PHLDA1, parfois de façon différentielle. Depuis les problèmes techniques liés aux nouveaux anticorps PHLDA1, les marquages sont beaucoup moins francs. Néanmoins, PHLDA1 est quasiment toujours positif, au moins en partie, dans ces tumeurs comme dans les trichoblastomes (2). La CK7 est occasionnellement positive, mais en principe pas des récepteurs androgènes, ou alors de façon très focale.

Il n'est pas rare de pouvoir observer sur une même lame des images proches du carcinome basocellulaire et d'autres d'éléments trichoblastiques. C'est la pénétration en profondeur, l'architecture générale et la cytologie des éléments folliculaires qui font poser le diagnostic du carcinome trichoblastique (3).

La taille, la différenciation, la cytologie et la pénétration dans le muscle, sont des éléments qui permettent d'aller soit vers le bas grade ou le haut grade. Dans les formes de haut grade, on peut voir des perméations périnerveuses, voire des images intravasculaires. Les récurrences et

les métastases sont possibles (4, 5). Plus rarement, des décès sont attribuables à des métastases de ces carcinomes trichoblastiques. Le pronostic est clairement plus défavorable dans les carcinomes trichoblastiques que dans le carcinome basocellulaire (6).

Il existe enfin des carcinosarcomes trichoblastiques, très rares, qui ont deux composantes cytologiquement malignes : la première épithéliale à différenciation trichoblastique (donc folliculaire) et la seconde sarcomateuse mésenchymateuse (7).

### *Clinique*

Sur le plan clinique, les carcinomes trichoblastiques de bas grade sont lisses, assez bien limités (1). Ils prédominent à la tête et au cou comme les carcinomes basocellulaires, mais il est fréquent d'en voir sur le tronc ou sur les membres (1). La surface est en général lisse, mais elle peut occasionnellement être ulcérée. La limite latérale est bonne. On n'a pas l'aspect perlé classique des carcinomes basocellulaires.

Dans les carcinomes trichoblastiques de haut grade, il s'agit souvent de tumeurs de très grande taille, largement ulcérées, végétantes, atteignant parfois le plan osseux sous-jacent. Elles ont des présentations cliniques très inhabituelles, notamment dans leur localisation sur le tronc.

### *Circonstances particulières de survenues des carcinomes trichoblastiques*

- a. **Carcinome trichoblastique associé au syndrome de Brooke Spiegler.** Dans cette génodermatose prédisposant aux tumeurs, il y a des mutations du gène *CYLD1* (8). Le tableau le plus classique est celui des trichoblastomes (trichoépithéliomes) multiples du visage qui augmentent progressivement en nombre et peuvent devenir défigurants pour cette raison. L'autre possibilité est celle des cylindromes multiples du cuir chevelu, du visage ou de l'ensemble du corps. Ils réalisent les classiques « tumeurs en turban ». Il existe enfin une troisième forme où l'on a des tumeurs différentes, associant trichoblastomes, spiradénomes, cylindromes et grains de milium.

Dans les formes très profuses, on peut avoir des carcinomes trichoblastiques (9, 10, 11) notamment dans la forme à tumeurs de types différents.

- b. L'autre circonstance particulière de survenue d'un carcinome trichoblastique est la **radiothérapie du cuir chevelu pour teigne**. Cette technique a été utilisée jusqu'aux années 1960. Trente à quarante ans après l'irradiation, des tumeurs peuvent survenir au cuir chevelu notamment des trichoblastomes, des carcinomes basocellulaires mais

aussi des carcinomes trichoblastiques (12). Nous en avons d'ailleurs observé un cas ayant entraîné le décès par métastases.

#### *Diagnostic différentiel : trichoblastome géant*

Il n'est pas rare d'observer des trichoblastomes inhabituels par leur grande taille (plus de 2 cm et jusqu'à 10 ou 12 cm). Ils peuvent être entièrement sous-cutanés. Ils n'ont le plus souvent aucune connexion directe avec la surface. Ils sont de très grande taille, mais sont bien limités, de forme arrondie et le plus souvent ne sont pas ulcérés. Ils peuvent être fortement pigmentés (13). On en a des formes à gros nodules, à petits nodules ou des formes très arborescentes ou labyrinthiques. Des mitoses sont possibles, mais la différenciation folliculaire est très bonne, ainsi que les limites profondes, sans pénétration du plan musculaire. Il s'agit donc d'une tumeur bénigne.

On se pose la question du carcinome trichoblastique de bas grade lorsqu'il y a une pénétration franche dans le tissu musculaire sous-jacent. Certains cas qualifiés d'atypiques sont à la limite de la malignité (14) ; il faut alors être prudent et proposer systématiquement une reprise chirurgicale.

Ainsi, on a au total un **spectre des tumeurs trichoblastiques** qui comprend le trichoblastome isolé simple de la tête et du cou, les trichoblastomes multiples du syndrome de Brooke Spiegler, les trichoblastomes géants, les trichoblastomes en plaque, le carcinome trichoblastique de bas grade et le carcinome trichoblastique de haut grade.

#### *Traitement*

Il y a plus de récurrences dans les formes géantes du trichoblastome et les carcinomes trichoblastiques que dans les formes bénignes habituelles isolées ou multiples. Seul le carcinome trichoblastique de haut grade peut entraîner des métastases, qui peuvent être ganglionnaires, osseuses ou viscérales ; c'est la situation la plus rare. Il existe quelques cas documentés de décès après ce type de carcinome.

Le traitement doit donc être une chirurgie large dans tous les cas, on conseille habituellement une marge saine d'un cm. Les formes de bas grades nécessitent souvent des exérèses multiples pour être en zone saine (1) et peuvent bénéficier de la chirurgie de Mohs. Le mode d'invasion des formes de bas grade avec leur pénétration musculaire peut même prendre en défaut la chirurgie micrographique (15). Quelques cas ont pu être améliorés par le vismodegib, qui inhibe la voie Hedgehog (16) ou encore par le sunitinib (17). Autre cible

potentielle, les carcinomes trichoblastiques ont souvent un infiltrat lymphocytaire dense CD8+, et dans ce cas expriment plus souvent PD-L1 (18).

### Points importants à retenir

Le diagnostic de carcinome trichoblastique se fait d'abord sur des critères d'architecture et de cytologie évocateurs d'une différenciation folliculaire : stroma riche en cellules fusiformes, amas épithéliaux arborescents ou en labyrinthe, kératinisation folliculaire, absence de connexion à l'épiderme.

La présence d'un double marquage BerEp4 et PHDLA1 est habituelle, contrairement au carcinome basocellulaire qui est le plus souvent uniquement BerEp4 positif.

Le carcinome trichoblastique de bas grade est très bien différencié, avec une cytologie régulière sans atypies majeures, mais se développe en profondeur et pénètre dans le muscle sous-jacent. La forme de haut grade comprend des atypies cytologiques majeures et des mitoses nombreuses ; elle est moins bien différenciée.

Une excision large avec 1 cm de marge est recommandée ; les formes peu différenciées très agressives doivent être discutées en RCP spécialisée (des métastases sont possibles).

### Références bibliographiques

1. Hua C, Velter C, Osio A, Lebbe C, Basset-Seguin N, Cribier B, Battistella M. Locally Aggressive Trichoblastic Tumours (Low-grade Trichoblastic Carcinomas): Clinicopathological Analysis and Follow-up. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98:126-127.
2. Battistella M, Peltre B, Cribier B. PHDLA1, a follicular stem cell marker, differentiates clear-cell/granular-cell trichoblastoma and clear-cell/granular cell basal cell carcinoma: a case-control study, with first description of granular-cell trichoblastoma. *Am J Dermatopathol.* 2014;36:643-50
3. Cribier B. Les difficultés du diagnostic : du carcinome basocellulaire aux tumeurs trichoblastiques: *Ann Dermatol Venereol.* 2018;145 Suppl 5:VS3-VS11.
4. Schulz T, Proske S, Hartschuh W, Kurzen H, Paul E, Wunsch PH. High-grade trichoblastic carcinoma arising in trichoblastoma: a rare adnexal neoplasm often showing metastatic spread. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:9-16.

5. Regauer S, Beham-Schmid C, Okcu M, Hartner E, Mannweiler S. Trichoblastic carcinoma ("malignant trichoblastoma") with lymphatic and hematogenous metastases. *Mod Pathol.* 2000;13:673-8.
6. Thomas M, Bruant-Rodier C, Bodin F, Cribier B, Huther M, Dissaux C. Why is it important to differentiate trichoblastic carcinomas (CT) from basal cell carcinomas (CBC). About 21 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 2017;62:212-218.
7. Kazakov DV, Vittay G, Michal M, Calonje E. High-grade trichoblastic carcinosarcoma. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:62-4.
8. Sima R, Vanecek T, Kacerovska D, Trubac P, Cribier B, Rutten A, Vazmitel M, Spagnolo DV, Litvik R, Vantuchova Y, Weyers W, Pearce RL, Pearn J, Michal M, Kazakov DV. Brooke-Spiegler syndrome: report of 10 patients from 8 families with novel germline mutations: evidence of diverse somatic mutations in the same patient regardless of tumor type. *Diagn Mol Pathol.* 2010;19:83-91.
9. Lee KH, Kim JE, Cho BK, Kim YC, Park CJ. Malignant transformation of multiple familial trichoepithelioma: case report and literature review. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:43-6.
10. Kirby JS, Siebert Lucking SM, Billingsley EM. Trichoblastic carcinoma associated with multiple familial trichoepithelioma. *Dermatol Surg.* 2012;38:2018-21.
11. Leelamma JP, Sundaram S, Kandasamy S. Trichoblastic carcinoma arising in trichoepithelioma in Brooke-Spiegler syndrome. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62:313-318.
12. Fazaa B, Cribier B, Zaraa I, Zermani R, Zeglaoui F, Zouari B, Ben Jilani S, Maalej M, Kamoun MR. Low-dose X-ray depilatory treatment induces trichoblastic tumors of the scalp. *Dermatology.* 2007;215:301-7.
13. Kim DW, Lee JH, Kim I. Giant melanotrichoblastoma. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:e37-40.
14. Nguyen LV, Masouminia M, Choy JO, Peng SK, Ji P, French SW. Atypical giant trichoblastoma: An unusual presentation. *Exp Mol Pathol.* 2017;102:22-24.
15. Umbert P, Muñoz JF. False-negative tumor-free margins following mohs surgery for aggressive trichoblastoma. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:255-8.
16. Lepesant P, Crinquette M, Alkeraye S, Mirabel X, Dziwniel V, Cribier B, Mortier L. Vismodegib induces significant clinical response in locally advanced trichoblastic carcinoma. *Br J Dermatol.* 2015;173:1059-62.

17. Battistella M, Mateus C, Lassau N, Chami L, Boukoucha M, Duvillard P, Cribier B, Robert C. Sunitinib efficacy in the treatment of metastatic skin adnexal carcinomas: report of two patients with hidradenocarcinoma and trichoblastic carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:199-203.
18. Duverger L, Osio A, Cribier B, Mortier L, De Masson A, Basset-Seguin N, Lebbé C, Battistella M. Heterogeneity of PD-L1 expression and CD8 tumor-infiltrating lymphocytes among subtypes of cutaneous adnexal carcinomas. *Cancer Immunol Immunother.* 2019;68:951-960.