

INNOVATIONS EN DERMATOPATHOLOGIE

Au carrefour entre la dermatologie, l'oncologie et la biologie, la dermatopathologie est une discipline éminemment clinique dans laquelle nouveautés et innovations sont fondamentales pour le soin aux patients. Trois catégories sont développées pour illustrer leurs bénéfices dans la pratique clinique : les tumeurs mélanocytaires, les tumeurs annexielles et les hémopathies cutanées.

Léo-Paul Secco¹, Delphine Hoton²

MOTS-CLÉS ► Dermatologie, dermatopathologie, innovations

New developments and innovations in dermatopathology

At the crossroads of dermatology, oncology, and biology, dermatopathology is an eminently clinical discipline in which new developments and innovations are fundamental to patient care. Three categories are developed to illustrate their benefits in clinical practice: melanocytic tumors, adnexal tumors, and cutaneous hemopathies.

KEYWORDS

Dermatology, dermatopathology, innovations

SOMMAIRE

Tumeurs mélanocytaires

Tumeurs annexielles cutanées

Hémopathies cutanées

AFFILIATIONS

1. Dermatologie, Cliniques universitaires Saint-Luc
2. Anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc

CORRESPONDANT

Dr Léo-Paul Secco
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Dermatologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

TUMEURS MÉLANOCYTAIRES

PD-L1 pour la combinaison nivolumab + relatlimab dans le mélanome

L'évaluation du pourcentage d'expression de PD-L1 des cellules tumorales de mélanome par immunohistochimie est un critère requis pour l'obtention du remboursement de la combinaison nivolumab + relatlimab (anticorps anti-PD1 + anticorps anti-LAG3) en Belgique dans l'indication « monothérapie en première ligne de traitement chez les bénéficiaires âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique) avec une expression de PD-L1 au niveau des cellules tumorales inférieure à 1% » (1).

Corrélations cliniques, histologiques et moléculaires dans les « tumeurs bleues »

Le groupe des « tumeurs bleues » est d'années en années de mieux en mieux démembré avec la description de nouvelles anomalies moléculaires récurrentes, permettant une meilleure classification de ces tumeurs et un meilleur diagnostic pour les patients.

Les naevi bleus sont des lésions de couleur grise ou bleue, sans structure en dermoscopie, situées principalement au niveau des extrémités (tête, mains). En histologie, les lésions ont un siège dermique. Elles sont plus ou moins pigmentées et fibreuses, caractérisées par une expression diffuse d'HMB-45 en immunohistochimie qui reflète l'activité pigmentaire des mélanocytes. Cette mélanogenèse est induite par une mutation dans un des gènes impliqués dans la voie du récepteur à la protéine G (CYSLTR2, GNAQ, GNA11, PLCB4). Une nouvelle anomalie « driver » a été rapportée (fusion de GRM1) (2).

Les tumeurs mélanocytaires avec fusion de PKC ont récemment été individualisées et rattachées au groupe des tumeurs bleues (3). Elles ont des traits morphologiques particuliers permettant leur reconnaissance sans avoir recours à la biologie moléculaire : lésion biphasique avec mélange d'architecture de naevus commun en surface et de naevus bleu ou de mélanocytome épithélioïde pigmenté en profondeur, avec préservation de l'expression de la protéine S100 dans les mélanocytes à la différence du naevus bleu (4) et la présence d'une hypertrophie musculaire lisse (5).

Ces nouvelles données permettent de séparer d'une part les tumeurs avec fusion de PKC et les naevi bleus avec d'autre part les mélanocytomes épithélioïdes pigmentés. Ces derniers sont désormais définis comme la résultante d'un événement génétique secondaire qui est l'inactivation de PRKAR1A, conférant une morphologie épithélioïde particulière aux mélanocytes. Cet événement secondaire peut survenir au sein d'un naevus commun, d'un naevus bleu ou d'un naevus de Spitz.

Diagnostic et traitement des tumeurs de Spitz

Le sous-groupe des tumeurs de Spitz est extraordinairement varié et en corollaire difficile à diagnostiquer, même pour des dermatopathologistes experts.

Ces tumeurs ont des caractéristiques sémiologiques parfois évocatrices pour un clinicien averti. En histologie, la lésion a une architecture et les cellules ont une morphologie particulière.

L'anomalie génétique « driver » est le plus souvent une fusion de deux gènes avec un gène partenaire codant pour une protéine à activité tyrosine-kinase (ALK, ROS, NTRK, MET, RET) ou sérine-thréonine kinase (BRAF, MAP3K8), et parfois une amplification de HRAS.

Grâce à la meilleure compréhension des anomalies moléculaires ces dix dernières années, les tumeurs du groupe Spitz ont pu être mieux diagnostiquées et étudiées.

Des recommandations de prise en charge ont été proposées chez les enfants et adolescents (6). Elles clarifient notamment les marges chirurgicales à adopter dans les tumeurs de Spitz atypiques (1 à 3 millimètres) et la non-réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle. Elles soulignent par ailleurs l'impossibilité de classer certaines tumeurs de Spitz atypiques comme probablement ou définitivement malignes, même après une corrélation anatomoclinique ou moléculaire. Ces tumeurs sont alors dites de « potentiel de malignité incertain » et à exciser avec des marges chirurgicales de 5 millimètres.

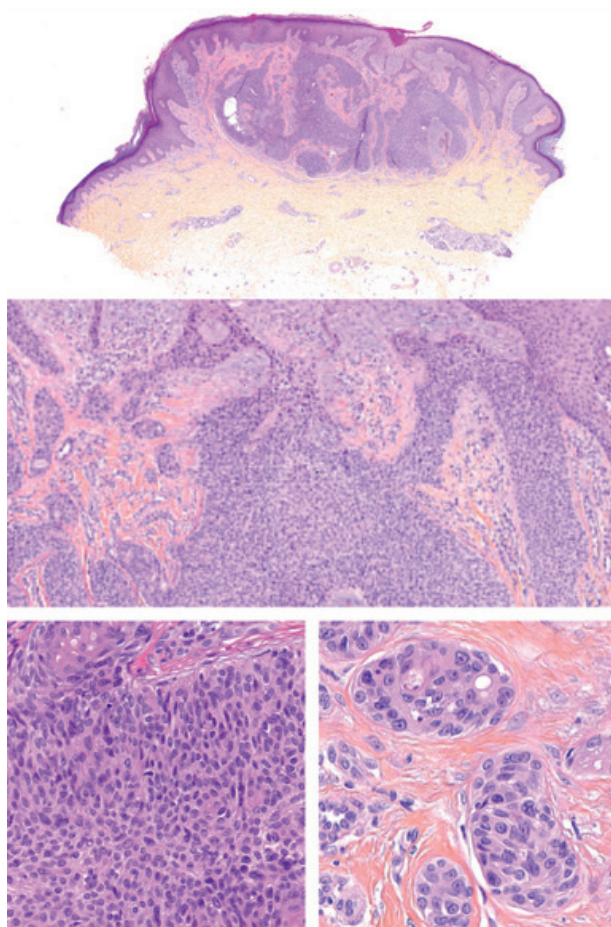
En dépit de ces découvertes, certaines lésions dites « spitzoïdes » ne parviennent pas à être classées selon la huitième édition de la classification des tumeurs cutanées de l'Organisation Mondiale de la Santé (7). Il reste difficile de reconnaître les tumeurs de morphologie spitzoïde avec mutation de BRAF des tumeurs de Spitz (8).

TUMEURS ANNEXIELLES CUTANÉES

Le groupe des tumeurs annexielles cutanées est probablement l'un des plus complexes à diagnostiquer en dermatopathologie. L'apport de la biologie moléculaire a permis de mieux définir certaines entités qui ont des caractéristiques histologiques similaires et qui étaient auparavant difficiles à classer.

On citera notamment des fusions récurrentes de GHRL dans un sous-groupe de sébacéomes ayant une différenciation infundibulo-kystique, un profil de croissance organoïde et l'absence de déficit dans les gènes « mismatch repair » (9).

FIGURE 1. Porome avec fusion YAP1 : NCOA2



Tumeur annexielle dermique connectée à l'épiderme, formée de cellules poroïdes et cellules cuticulaires, avec de nombreuses formations glandulaires. L'architecture associe celle d'un porome classique et d'une dermal duct tumor.

Ces sébacéomes ont un profil de méthylation indépendant mais proche des poromes à différenciation folliculo-sébacée avec fusions de PAK. Une variante maligne de porocarcinomes avec fusion de PAK a été décrite (10).

Ces poromes à différenciation folliculo-sébacée forment un groupe distinct des poromes et porocarcinomes classiques qui ont des fusions du gène YAP ou du gène NUTM1, pour lesquels de nouveaux partenaires de fusion (11) et traits morphologiques particuliers ont été identifiés (pseudo-inclusions nucléaires dans les tumeurs poroïdes avec réarrangement du gène NUTM1) (12).

Une nouvelle entité maligne a été décrite : le carcinome à rosettes dit « WARF carcinoma » (Wnt/B-catenin-activated rosette-forming carcinoma) (13). Il se caractérise par la formation de rosettes, une différenciation squameuse et/ou neuro-endocrine, une expression diffuse de CDX2, une perte d'expression de la protéine du rétinoblastome et des mutations dans les gènes CTNNB1/APC.

Les tumeurs à différenciation matricielle font partie des tumeurs avec mutations dans les gènes CTNNB1 ou APC. Les kystes hybrides associant des différenciations épidermique et matricielle étaient le plus souvent rapportées dans le cadre de la polyposse adénomateuse familiale (syndrome de Gardner). L'étude de leur génétique a mis fin à ce mythe en montrant que la plupart de ces kystes était liée à des mutations somatiques de CTNNB1 comme les pilomatricomes (14).

Le syndrome de Gorlin prédispose au développement précoce de nombreux carcinomes basocellulaires. Les hamartomes folliculaires basaloïdes, souvent observés dans ce syndrome, pourraient être des précurseurs de carcinomes basocellulaires chez ces patients : des mutations de TP53, des amplifications de MYCN et GLI2/3 pourraient participer à la progression tumorale (15).

La génétique des tumeurs mixtes cutanées est également mieux comprise : la forme apocrine est associée à des fusions impliquant le gène PLAG1 ou le gène HMGA2 comme dans l'équivalent salivaire (adénome pléomorphe), alors que la forme eccrine est associée à des duplications internes en tandem du gène SOX10 et constitue bien un groupe distinct de la forme apocrine après analyse du profil de méthylation (16).

HÉMOPATHIES CUTANÉES

Le mycosis fongoïde est un lymphome T primitif cutané pour lequel l'expertise d'un dermatopathologiste et une démarche anatomoclinique sont indispensables pour un diagnostic correct et précoce. Le champ des marqueurs diagnostiques et pronostiques reste à baliser. La forme pustuleuse de la maladie, rare, semble avoir un mauvais pronostic (17). L'analyse de la clonalité est un outil majeur pour le diagnostic, et la fréquence du clone tumoral un facteur pronostique important dans les mycosis fongoïdes. Le séquençage nanopore semble une alternative au séquençage haut débit pour l'évaluation de la clonalité avec une efficacité similaire et un coût moindre dans l'utilisation en routine (18).

L'édition de deux classifications de référence distinctes pour les tumeurs hématopoïétiques souligne le débat qui existe pour dénommer certaines hémopathies. C'est le cas des lymphomes (ou lymphoproliférations selon la classification) cutané(e)s primitif(ve)s B de la zone marginale. La plupart de ces formes a une évolution indolente, mais certaines sont récurrentes. Il a été démontré que les formes récurrentes ont des caractéristiques morphologiques (cytologie monocytoïde), architecturales (diffuse) immunohistochimiques (expression de CXCR3 et IRTA1) spécifiques et sont IgM+ (absence de commutation isotypique ou « non class-switched ») contrairement aux formes indolentes qui sont IgM- (présence d'une commutation isotypique ou « class-switched », le plus souvent IgG, rarement IgA) (19).

L'histiocytose à cellules dendritiques indéterminées est une pathologie rare et peu comprise caractérisée par une accumulation d'histiocytes CD1a+S100+ comme l'histiocytose langerhansienne mais qui sont CD207-. Une étude sur 43 patients a mis en évidence une atteinte cutanée dans 72% des cas, ganglionnaire lymphatique dans 26% des cas et une hémopathie associée dans 42% des cas (20). L'analyse génétique a montré des mutations mutuellement exclusives de KRAS, BRAF V600E et des fusions ETV3 :NCOA2. Des altérations de type myéloïde ont également été identifiées (DNMT3A, TET2, SRSF2) chez plusieurs patients. Le pronostic semble plus mauvais en cas d'âge élevé au diagnostic et d'atteinte ganglionnaire.

La papulose lymphomatoïde est une lymphoprolifération cutanée T primitive CD30 positive indolente mais récidivante, qui peut s'associer à une hémopathie maligne clonale associée dans 15 à 50% des cas chez l'adulte, notamment les mycosis fongoïdes. Chez l'enfant, les données publiées étaient peu nombreuses. L'étude multicentrique rétrospective du groupe EORTC a montré que la papulose lymphomatoïde de l'enfant partage des caractéristiques cliniques

et histologiques similaires aux cas de l'adulte. De même, une hémopathie était associée chez 10% des patients, parfois de révélation tardive (jusqu'à 12 ans après le début de la papulose lymphomatoïde), justifiant un suivi au long cours, proposé par les auteurs à un rythme annuel pendant 5 ans puis biennal pendant au moins 15 ans (21).

Une nouvelle entité anatomoclinique a été décrite : la dermatose à cellules dendritiques plasmacytoïdes matures clonales (22). Elle se caractérise cliniquement par des lésions papulo-nodulaires prurigineuses de type prurigo nodulaire. Histologiquement, il y a un infiltrat péri-vasculaire superficiel et profond rappelant celui du lupus érythémateux tumidus, riche en cellules dendritiques plasmacytoïdes matures non blastiques (CD123+) ou de cellules dendritiques indéterminées (CD1a+S100+/-CD207-CD123-). Il existe un contexte d'hémopathie myéloïde (surtout une leucémie myélo-monocytaire chronique) qui partage la même altération clonale que l'infiltrat cutané. Parfois l'éruption cutanée précède le diagnostic de l'hémopathie. D'un point de vue thérapeutique, seuls les corticoïdes systémiques et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permettent une rémission complète de l'éruption cutanée.

En conclusion :

- L'analyse de PD-L1 doit être réalisée pour tout mélanome de stade III ou IV.
- Les tumeurs bleues forment un groupe regroupant naevi bleus et naevi avec fusion de PKC, séparé des mélanocytomes épithélioïdes pigmentés.
- Une désescalade thérapeutique est désormais recommandée dans les tumeurs de Spitz atypiques.
- De nouvelles tumeurs annexielles sont décrites : sébacéomes avec fusions de GHRL, porocarcinomes avec fusions de PAK, carcinome à rosettes.
- Le séquençage nanopore semble une technique intéressante à développer pour l'analyse de la clonalité en routine dans les lymphomes cutanés.
- Deux formes de lymphomes B cutanés primitifs de la zone marginale : « class-switched » (indolents) et « non class-switched » (récurrents).
- L'histiocytose à cellules dendritiques indéterminées est distincte de l'histiocytose langerhansienne et souvent associée à d'autres hémopathies.
- Une nouvelle entité anatomoclinique à connaître : la dermatose à cellules dendritiques plasmacytoïdes matures clonales.

RÉFÉRENCES

1. <https://www.inami.fgov.be/fr/themes/soins-de-sante-cout-et-remboursement/les-prestations-de-sante-que-vous-rembourse-votre-mutualite/medicaments/remboursement-d-un-medicament/speciales-pharmaceutiques-remboursables/speciales-pharmaceutiques-listes-de-reference-chapitre-iv#chapitre-iv--partie-2-a-partir-du--9000000>
2. Kervarrec T, Lo Bello G, Pissaloux D, Tirode F, Poulalhon N, Samimi M, *et al.* GRM1 Gene Fusions as an Alternative Molecular Driver in Blue Nevi and Related Melanomas. *Mod Pathol.* 2023 Oct;36(10):100264. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100264. Epub 2023 Jun 28. PMID: 37391170.
3. de la Fouchardière A, Pissaloux D, Houlier A, Paindavoine S, Tirode F, LeBoit PE, *et al.* Histologic and Genetic Features of 51 Melanocytic Neoplasms With Protein Kinase C Fusion Genes. *Mod Pathol.* 2023 Nov;36(11):100286. doi: 10.1016/j.modpat.2023.100286. Epub 2023 Jul 19. PMID: 37474004.
4. Hayenne P, Pissaloux D, Tirode F, de la Fouchardière A. S100 protein expression in PKC-fused blue naevi, cellular blue naevi and PRKAR1A-inactivated pigmented epithelioid melanocytomas. *Pathology.* 2024 Sep 18:S0031-3025(24)00231-9. doi: 10.1016/j.pathol.2024.06.014. Epub ahead of print. PMID: 39406624.
5. Goutas D, Hayenne P, Tirode F, Pissaloux D, Yeh I, de la Fouchardière A. Smooth muscle hyperplasia in protein kinase C-fused blue naevi: Report of 12 cases. *Histopathology.* 2024 Aug;85(2):347-352. doi: 10.1111/his.15211. Epub 2024 May 15. PMID: 38747196.
6. Sargen MR, Barnhill RL, Elder DE, Swetter SM, Prieto VG, Ko JS, *et al.* Evaluation and Surgical Management of Pediatric Cutaneous Melanoma and Atypical Spitz and Non-Spitz Melanocytic Tumors (Melanocytomas): A Report From Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2024 Oct 4;JCO2401154. doi: 10.1200/JCO.24.01154. Epub ahead of print. PMID: 39365959.
7. LeBoit PE. Spitz melanoma. *Clin Dermatol.* 2024 Sep 13:S0738-081X(24)00179-2. doi: 10.1016/j.clindermatol.2024.09.010. Epub ahead of print. PMID: 39265841.
8. Gerami P, Chen A, Sharma N, Patel P, Hagsstrom M, Kancherla P, *et al.* BRAF Mutated and Morphologically Spitzoid Tumors, a Subgroup of Melanocytic Neoplasms Difficult to Distinguish From True Spitz Neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2024 May 1;48(5):538-545. doi: 10.1097/PAS.0000000000002194. Epub 2024 Mar 25. PMID: 38525831.
9. Legrand M, Louveau B, Macagno N, Mancini M, Kazakov DV, Pissaloux D, *et al.* Recurrent GRHL fusions in a subset of sebaceoma: microscopic and molecular characterisation of eight cases. *Histopathology.* 2024 Nov 20. doi: 10.1111/his.15361. Epub ahead of print. PMID: 39564735.
10. Kervarrec T, Westphal D, Pissaloux D, Legrand M, Tirode F, Neuhart A, *et al.* Porocarcinomas with PAK1/2/3 fusions: a series of 12 cases. *Histopathology.* 2024 Oct;85(4):566-578. doi: 10.1111/his.15214. Epub 2024 May 24. PMID: 38785043.
11. Secco LP, Libbrecht L, Bonny M, Lepine C, Švajdler M, Tallet A, *et al.* YAP1: NR4A3 and YAP1: NCOA2 fusions in poroma: expanding the spectrum of molecular alterations in poroid tumors. *Virchows Arch.* 2024 Oct;485(4):749-753. doi: 10.1007/s00428-024-03898-2. Epub 2024 Aug 23. PMID: 39222124.
12. Taillandier A, Legrand M, Petereau A, Tallet A, Collin C, Frouin E, *et al.* Nuclear pseudoinclusions as a clue for NUTM1-rearranged poroid tumours recognition. *Histopathology.* 2024 Aug;85(2):362-365. doi: 10.1111/his.15208. Epub 2024 May 7. PMID: 38715411.
13. Kervarrec T, Cheok Lei K, Sohler P, Macagno N, Jullie ML, Frouin E, *et al.* Wnt/β-Catenin-Activated Nonpilomatrical Carcinoma of the Skin: A Case Series. *Mod Pathol.* 2024 Nov;37(11):100586. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100586. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39094735.
14. Bach CLT, Tallet A, Bonenfant C, Lecomte T, Piton N, Samimi M, *et al.* Cutaneous hybrid cysts with matrical differentiation are mostly sporadic and related to CTNBN1 mutation. *Virchows Arch.* 2024 Nov 23. doi: 10.1007/s00428-024-03986-3. Epub ahead of print. PMID: 39579263.
15. Barbieux S, Jouenne F, Machet MC, Fraïtag S, Macagno N, Battistella M, *et al.* Re-evaluation of the concept of basaloid follicular hamartoma associated with naevoid basal cell carcinoma syndrome: a morphological, immunohistochemical and molecular study. *Pathology.* 2024 Sep 17:S0031-3025(24)00230-7. doi: 10.1016/j.pathol.2024.06.013. Epub ahead of print. PMID: 39455322.
16. Macagno N, Kervarrec T, Thanguturi S, Sohler P, Pissaloux D, Mescam L, *et al.* SOX10-Internal Tandem Duplications and PLAG1 or HMGA2 Fusions Segregate Eccrine-Type and Apocrine-Type Cutaneous Mixed Tumors. *Mod Pathol.* 2024 Mar;37(3):100430. doi: 10.1016/j.modpat.2024.100430. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38266920.
17. Bontoux C, Badrignans M, Afach S, Sbidian E, Mboumba DL, Ingen-Housz-Oro S, *et al.* Pustular mycosis fungoides has a poor outcome: a multicentric clinico-pathological and molecular case series study. *Br J Dermatol.* 2024 Aug 12;ljae312. doi: 10.1093/bjd/ljae312. Epub ahead of print. PMID: 39133548.
18. Cieslak C, Hain C, Rückert-Reed C, Busche T, Klages LJ, Schaper-Gerhardt K, *et al.* Nanopore Sequencing for T-Cell Receptor Rearrangement Analysis in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Cancers (Basel).* 2024 Nov 1;16(21):3700. doi: 10.3390/cancers16213700. PMID: 39518138; PMCID: PMC11544856.
19. Beltzung F, Beylot-Barry M, Battistella M, Ram-Wolff C, de Masson A, Cayuela JM, *et al.* Recurrent primary cutaneous marginal zone lymphoma: a comparative study of initial tumours, recurrences, and outcomes in 61 patients. *Histopathology.* 2024 Dec 4. doi: 10.1111/his.15377. Epub ahead of print. PMID: 39628350.

20. Ozkaya N, Melloul Benizri S, Venkataraman G, Karai LJ, Fraitag S, Razanamahery J, *et al.* Indeterminate DC histiocytosis is distinct from LCH and often associated with other hematopoietic neoplasms. *Blood Adv.* 2024 Nov 26;8(22):5796-5805. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013545. PMID: 39361706; PMCID: PMC11605356.
21. Blanchard M, Morren MA, Busschots AM, Hauben E, Alberti-Violetti S, Berti E, *et al.* Paediatric-onset lymphomatoid papulosis: results of a multicentre retrospective cohort study on behalf of the EORTC Cutaneous Lymphoma Tumours Group (CLTG). *Br J Dermatol.* 2024 Jul 16;191(2):233-242. doi: 10.1093/bjd/ljae150. PMID: 38595050.
22. Mahévas T, Osio A, Larcher L, Clappier E, Kempf W, Adès L, *et al.* Cutaneous clonal mature plasmacytoid dendritic cell dermatosis in patients with myeloid neoplasms. *Blood Adv.* 2024 Jun 25;8(12):3293-3298. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012489. PMID: 38621250; PMCID: PMC11226969.