



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Les difficultés du diagnostic : du carcinome basocellulaire aux tumeurs trichoblastiques

From basal cell carcinoma to trichoblastic tumors: a diagnostic challenge

B. Cribier

Clinique dermatologique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

MOTS CLÉS

Carcinome basocellulaire ;
Trichoblastome ;
Carcinome trichoblastique

Résumé

Le carcinome basocellulaire (CBC) est une tumeur courante, de diagnostic habituellement aisé. En revanche la prédiction clinique du type histologique est souvent prise en défaut. De plus, la majorité des CBC scléreux cliniquement sont en fait trabéculaires. Il y a donc un groupe de CBC plus agressifs que les nodulaires et superficiels : ce sont les formes trabéculaires les plus fréquentes, les sclérodermiformes rares et les micronodulaires très rares.

Le diagnostic différentiel avec le trichoblastome (T) n'est pas facile, mais il existe des critères histologiques qui le permettent, de même que l'expression préférentielle de BerEp4 dans le CBC et de *Pleckstrin Homology Like Domain Family A Member 1* (PHLDA1) dans le T. Il existe des T géants bénins et des formes malignes, ou carcinomes trichoblastiques ; on distingue ceux de bas grade, localement invasifs dans la graisse et le muscle, et ceux de haut grade souvent très volumineux, végétants et ulcérés, et pouvant métastaser. Devant un CBC métastatique, la question du diagnostic différentiel avec le carcinome trichoblastique se pose.

Les variantes histopathologiques du CBC (pigmenté, à cellules granuleuses ou claires, kératinisant) n'ont pas d'implication clinique. En revanche le CBC « à différenciation sébacée » doit être considéré comme une tumeur sébacée où on doit chercher un syndrome de Muir-Torre. Le rare carcinome basosquameux doit être pris en charge comme un carcinome épidermoïde.

© 2018. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Basal cell carcinoma;
trichoblastoma;

Summary

Basal cell carcinoma (BCC) is a very common tumor, of which the diagnosis is generally easy. Clinical prediction of histopathological subtype however is however often difficult, i.e. the majority of sclerosing BCCs believed to be morpheaform are in fact trabecular or nodular. There is a subgroup of aggressive BCCs, including trabecular (the most common), morpheaform (rare) and micronodular (very rare) subtypes.

Adresse e-mail : bernard.cribier@chru-strasbourg.fr (B. Cribier).

trichoblastic carcinoma

Differentiating trichoblastoma from BCC is not always easy, but there are distinctive histopathologic criteria and preferential expression of Berp4 in BCC and PHLDA1 in trichoblastoma that may be of help. The group of trichoblastic tumors comprises giant but benign trichoblastomas and trichoblastic carcinomas at the end of the spectrum (of low or high grade). In case of metastatic BCC, one must rule out trichoblastic carcinoma. Morphologic variants of BCC such as pigmented, clear cell, granular cell BCC or BCC with areas of keratinisation are not of poorer prognosis than the classic types. On the opposite, BCC with sebaceous differentiation (in fact sebaceomas) belong to the spectrum of tumors found in Muir-Torre and must be identified. Basosquamous BCCs should be treated like squamous cell carcinomas as they are more aggressive than the nodular subtype. © 2018. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cet article fait partie du numéro supplément *Prise en charge des carcinomes basocellulaires difficiles à traiter* réalisé avec le soutien institutionnel de Sun Pharma.

Quand on pense carcinome basocellulaire (CBC), surtout en tant que pathologiste, le problème semble réglé d'avance tant le diagnostic en semble aisé, le problème étant alors de classer le type histologique, et déterminer si l'excision est complète ou non.

Pourtant, il existe d'authentiques et nombreuses situations délicates, concernant la classification et surtout le diagnostic différentiel. En effet, la classification *clinique* classique des CBC utilise de façon paradoxale des termes *purement histopathologiques* qui sont : nodulaire, superficiel et sclérodermiforme. En réalité, il existe d'autres types histopathologiques. D'autre part, le CBC peut être confondu avec des tumeurs annexielles, principalement le trichoblastome (T) qui est bénin et le carcinome trichoblastique (CT) qui est d'une malignité plus grande que celle du CBC.

CBC – Introduction

Les recommandations de traitement chirurgical du CBC tiennent compte du type déterminé cliniquement (nodulaire, superficiel et sclérodermiforme), de la taille, de la localisation et du caractère récidivant ou non [1]. Ainsi, il suffirait ensuite de confirmer histologiquement le type pour avoir tous les éléments.

Diagnostic clinique

Sur le plan clinique, de nombreuses études montrent que les performances diagnostiques des dermatologues sont bonnes ou très bonnes avec un diagnostic correct de CBC dans plus de 80 % des cas, affirmé définitivement par l'histopathologie. Ceci vient d'être confirmé dans une grande étude française multicentrique et prospective qui a permis de montrer une performance diagnostique supérieure à 80 % [2]. Dans sa présentation clinique classique, il est apparemment facile de faire la distinction entre le CBC nodulaire (Fig. 1), le superficiel (Fig. 2) et le sclérodermiforme (Fig. 3). En réalité, la classification pose problème au clinicien, puisque la même étude montre que la performance de classement correct dans un des groupes est d'environ 50 % [2].



Figure 1. Carcinome basocellulaire (CBC) nodulaire (en bas) et naevus dermique (en haut).



Figure 2. CBC superficiel.



Figure 3. CBC sclérodermiforme.

Les raisons potentielles sont les suivantes : certains carcinomes apparemment superficiels peuvent s'étendre en profondeur. L'existence de perles ou d'un infiltrat inflammatoire sur un CBC superficiel peut les faire prendre pour des nodulaires. L'étude française a de plus montré, comme on le prévoyait, que la grande majorité des CBC considérés comme sclérodermiformes sont en réalité trabéculaires [2]. L'autre élément délicat est la localisation du CBC dans des zones difficiles notamment péri-orificielles, dans des fentes ou des plis (sillons rétro-auriculaires, autour des narines, proches de l'œil) où la séméiologie permettant d'apprécier l'infiltration ou l'épaisseur est parfois prise en défaut.

Diagnostic histologique

Le CBC nodulaire ou superficiel n'est pas particulièrement difficile à reconnaître (Fig. 4 et 5). Il comprend une prolifération des cellules basophiles (bleues en coloration hématoxyline-éosine), disposées en lobules dans la forme nodulaire. Les lobules sont remplacés par de très fines travées qui envahissent tout le derme au sein d'un stroma dense dans la forme sclérodermiforme (Fig. 6). Ces lobules sont entourés de fentes de rétraction vis-à-vis du stroma (Fig. 4) : il s'agit d'un espace clair qui est parfois riche en mucine, donc contenant une substance bleutée. Il y a typiquement une disposition palissadique à la périphérie de ces lobules (Fig. 7). Le plus souvent, le CBC est connecté à l'épiderme. Dans la majorité des cas, les cellules ne sont pas très atypiques et on trouve quelques mitoses.

C'est l'architecture de ces lobules et leur situation vis-à-vis de l'épiderme qui permettent de définir le CBC superficiel, « en gourdes de pèlerin », avec des lobules successifs appendus à l'épiderme et ne dépassant pas le derme superficiel (Fig. 5). Le CBC nodulaire est aussi connecté mais s'étend en profondeur, est plus volumineux, et les lobules les plus gros peuvent être centrés par de la nécrose. On décrit des éléments cribiformes, c'est-à-dire criblés de trous le plus souvent remplis par de la mucine.

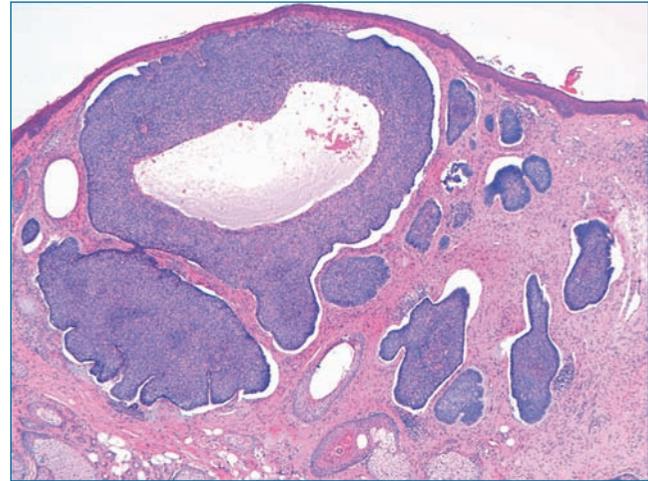


Figure 4. CBC nodulaire, coloration hématoxyline éosine (HE).

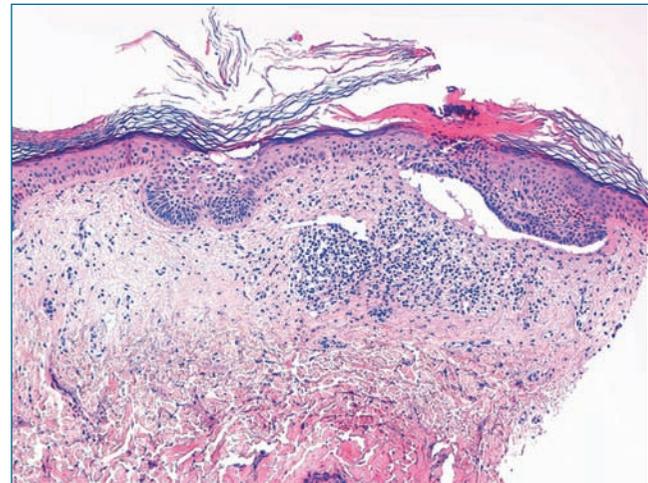


Figure 5. CBC superficiel, HE.

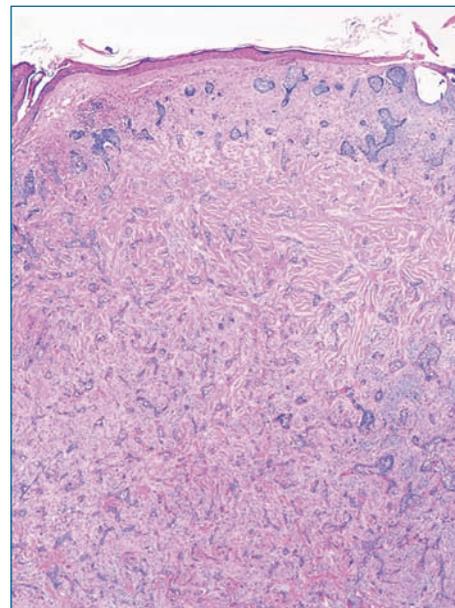


Figure 6. CBC sclérodermiforme, HE.

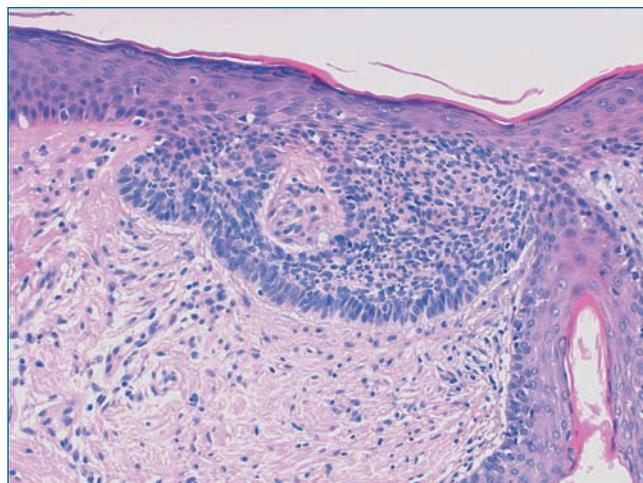


Figure 7. CBC superficiel, palissade périphérique, HE.

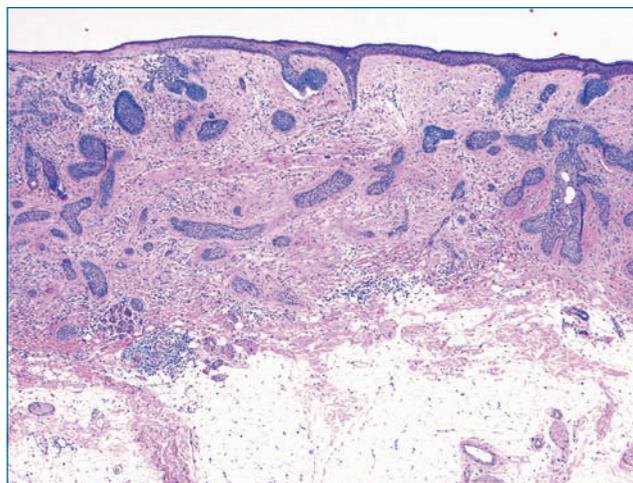


Figure 8. CBC trabéculaire, HE.

Lorsqu'il y a des travées, plus invasives que les lobules, qui se développent dans le derme, on parle de CBC trabéculaire (Fig. 8), qui est de plus mauvais pronostic que le nodulaire car il a une extension latérale et profonde avec une moins bonne limitation, comme si les travées pénétraient le collagène.

Pour parler de CBC sclérodermiforme, il faut des petites travées d'une à deux cellules en épaisseur au maximum au sein d'un stroma très fibreux et scléreux (Fig. 6 et 9), ce qui est en réalité l'exception. Les CBC trabéculaires peuvent avoir un stroma dense, mais ils ne sont pas véritablement sclérodermiformes car les travées sont plus larges et il y a parfois des lobules (Fig. 10). Dans la forme sclérodermiforme, les travées sont parfois si petites qu'on peut voir des cellules pratiquement isolées au sein de zones très fibreuses en profondeur notamment, dans les septums tout particulièrement. Ainsi, un CBC cliniquement scléreux est en réalité nodulaire ou trabéculaire histologiquement, mais seulement exceptionnellement sclérodermiforme.

Il apparaît ainsi que la classification des CBC qu'on continue à enseigner au deuxième cycle des études médicales (DCEM) et à utiliser en pratique (CBC nodulaire, superficiel et sclérodermiforme) n'est pas adaptée. Dans la grande majorité des cas, les nodulaires sont de bon pronostic et les superficiels de très bon pronostic. Il existe un troisième groupe plus agressif comprenant l'exceptionnelle forme micronodulaire (Fig. 11), la forme trabéculaire la plus fréquente et la forme sclérodermiforme plus rare. On serait donc plus inspiré de parler de CBC nodulaire, superficiel et agressif, en sachant que les agressifs comprennent principalement des formes trabéculaires. C'est dans ce groupe qu'on trouve les CBC « avancés » et les exceptionnels métastatiques qui peuvent relever d'un traitement médical.

Immunohistochimie

Le CBC exprime fortement les kératines 5/6 et les cocktails de kératines comme AE1/AE3 et parfois la cytokératine 7 qu'on voit dans les glandes sudorales. Ceci n'a pas de signification particulière et ne doit pas faire envisager

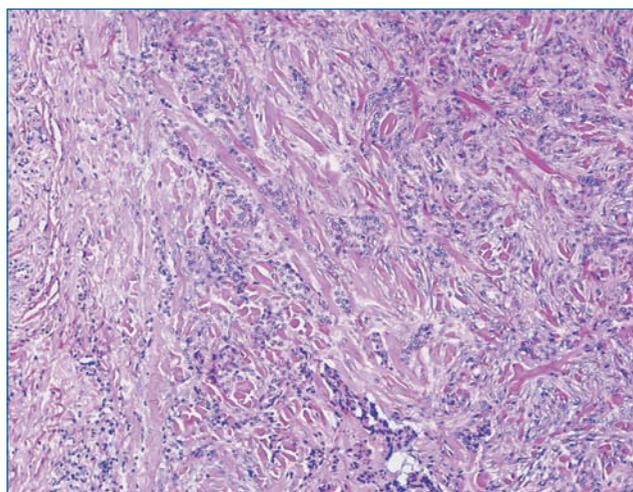


Figure 9. CBC sclérodermiforme, petites travées, HE.

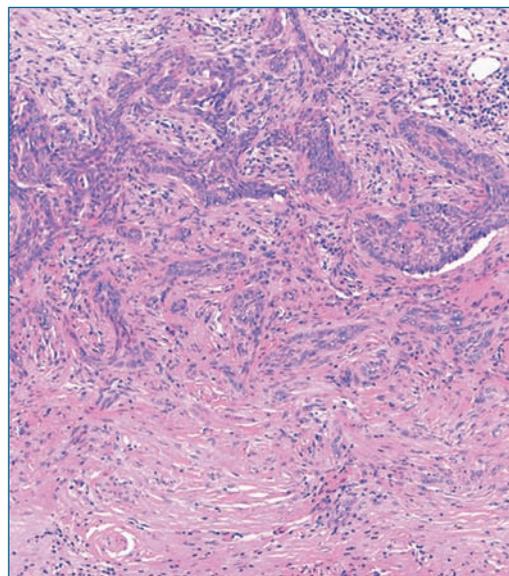


Figure 10. CBC trabéculaire, gros plan, HE.

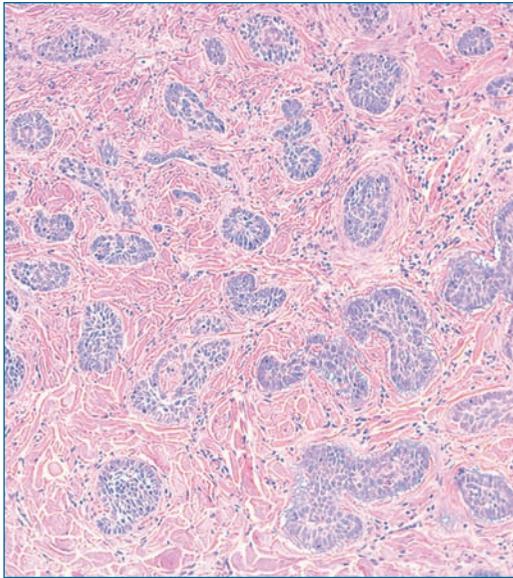


Figure 11. CBC micronodulaire, HE.

pour autant une origine sudorale. Ces kératines ne sont pas spécifiques du type de carcinome. Le marqueur BerEp4 est toujours positif dans le CBC (Fig. 12a) mais il n'en est pas spécifique ; il s'agit d'un marqueur à la fois folliculaire et sudoral. Au contraire, PHLDA1 est moins souvent exprimé (Fig. 12b). Les récepteurs androgènes, exprimés dans les carcinomes sébacés, sont négatifs dans le CBC.

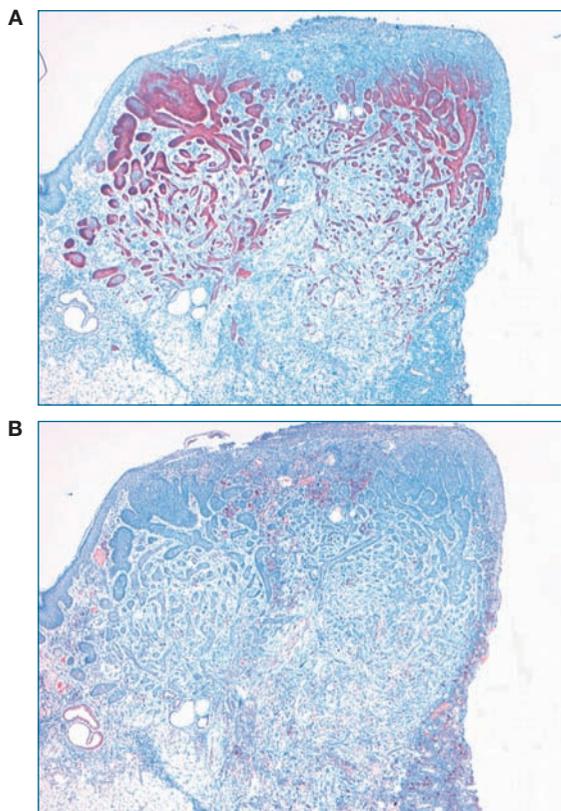


Figure 12. A : CBC trabéculaire, immunomarquage BerEp4. B : Immunomarquage PHLDA1.

Diagnostic différentiel : CBC vs trichoblastome

Parmi les tumeurs annexielles de nature folliculaire, le trichoblastome est très fréquent, contrairement à ce qu'on voit encore écrit dans certains articles. On assimile aujourd'hui le trichoépithéliome (mieux connu au T, dont il est simplement une forme différenciée et kystique. Le T ressemble beaucoup au CBC par sa cytologie, et aussi parfois par son architecture [3]. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur isolée, de moins de 1 cm, située principalement au visage ou sur le cuir chevelu (Fig. 13), qui peut ressembler au CBC nodulaire. Sa surface est lisse et la lésion est en général symétrique et peut s'étendre comme une plaque bien limitée (Fig. 14). Il est souvent pigmenté. Le T est la tumeur la plus fréquente développée en surface d'un nævus sébacé (Fig. 15) [4]. Il a longtemps été confondu avec le CBC, d'où le dogme qui considérait le nævus sébacé comme une lésion précancéreuse.

Le T survient en moyenne 20 ans avant le CBC (entre 40 et 50 ans) et il est plus fréquent chez la femme. Il existe une génodermatose avec T multiples : le syndrome de Brooke-Spiegler (« trichoépithéliomes multiples »). On y trouve des T



Figure 13. Trichoblastome.



Figure 14. Trichoblastome en plaque.



Figure 15. Trichoblastome et multiples tumeurs sur naevus sébacé.

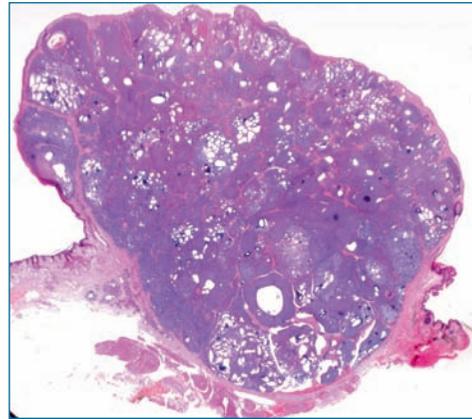


Figure 17. Trichoblastome de grande taille, HE.

multiples du visage, parfois associés à des cylindromes, des spiradénomes eccrines et des grains de milium. Des carcinomes trichoblastiques peuvent rarement s'y développer.

Pour le CBC, la maladie prédisposante classique est le syndrome de Gorlin, qui comprend des naevus basocellulaires et des CBC nombreux, avec une forte radiosensibilité. Ces deux génodermatoses peuvent parfois être confondues. L'examen attentif, l'aspect histologique des tumeurs et les examens paracliniques permettent finalement assez facilement de le différencier.

Les éléments du diagnostic différentiel entre CBC et T figurent dans le tableau 1. Le T est une tumeur bien limitée et symétrique (Fig. 16), parfois de grande taille (Fig. 17). Les cellules sont basophiles, groupées en petits ou gros nodules, ou adoptant un aspect arborescent et parfois labyrinthisme très caractéristique (Fig. 18). Il en existe des formes géantes, qui peuvent être situées très profondément et sans rapport avec l'épiderme et le derme (Fig. 19). Le marqueur PHLDA1 est utile ; car plus souvent exprimé dans le T que dans le CBC.

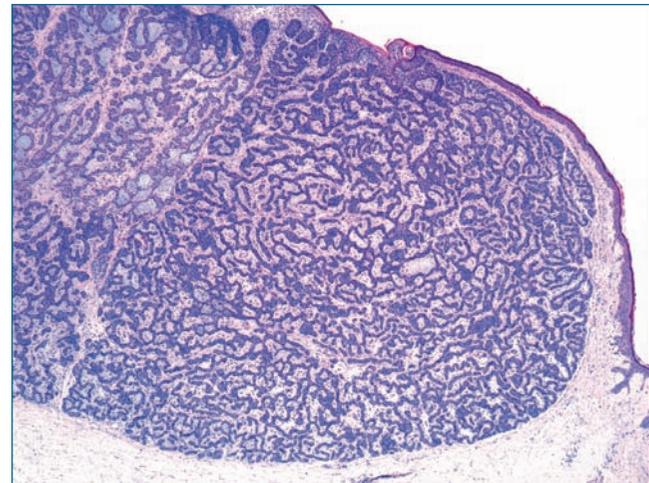


Figure 18. Trichoblastome avec aspect rubanné ou labyrinthisme, HA.

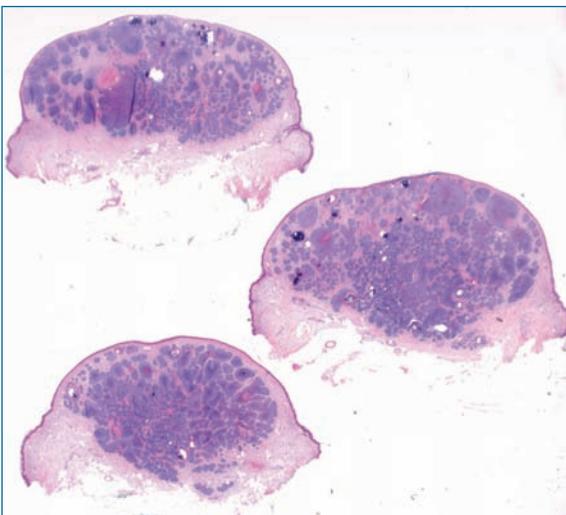


Figure 16. Trichoblastome, HE.

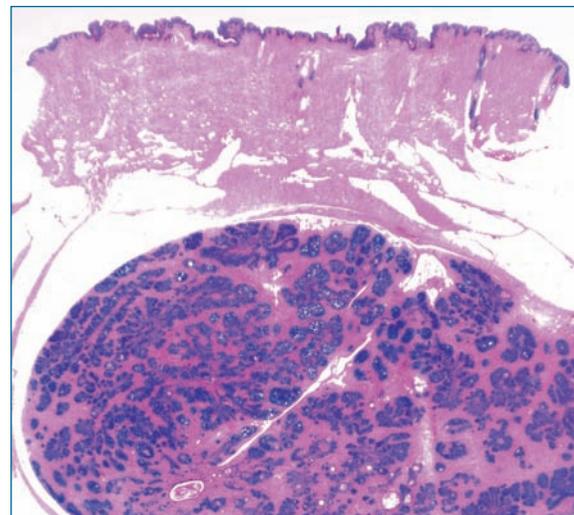


Figure 19. Trichoblastome géant et profond, HE.

Tableau 1 Diagnostic différentiel carcinome basocellulaire vs trichoblastome		
	Carcinome basocellulaire	Trichoblastome
Silhouette	Asymétrique	Symétrique
Connexion à l'épiderme	Oui	Non le plus souvent
Palissade périphérique	Oui	Non
Artéfact de rétraction	Contre les lobules	À distance autour de la tumeur
Présence de kystes épidermoïdes	Non	Oui
Calcifications	Possibles	Courantes
Architecture particulière	Gros nodules, petits nodules, trabéculaire	Gros nodules, petits lobules, labyrinthe ou aspect rubané
Ulcération	Oui	Non
Stroma	Riche en mucine	Riche en cellules fusiformes
Immunohistochimie	BerEp4+++ , PHLDA1+	BerEp4+ , PHLDA1+++

CBC vs carcinome trichoblastique

Depuis une vingtaine d'années, le concept de CT s'est imposé, mais n'est pas encore familier à l'ensemble des pathologistes et des dermatologues. Il s'agit d'une tumeur proche du CBC, qui est l'équivalent malin du T. On en distingue deux formes selon le grade : le CT de bas grade (localement invasif) et le CT de haut grade (qui peut métastaser et être responsable du décès). On peut les trouver dans toutes les localisations, au visage ou au cuir chevelu comme les CBC (Fig. 20) ou au contraire sur le tronc (Fig. 21) et les membres ; dans ces localisations, la tumeur ne ressemble pas du tout au CBC, d'autant plus qu'elle est très volumineuse ou largement ulcérée ou encore ulcéro-végétante. Les CT du cuir chevelu peuvent faire suite à une radiothérapie ancienne [6].

Les CT de bas grade ressemblent cliniquement à des T mais ils sont de plus grande taille. Leur surface est souvent lisse, il n'y a pas d'aspect perlé, et souvent pas de télangiectasies

à la surface. Le diagnostic histopathologique se fait sur les éléments de différenciation folliculaire : architecture rubanée, labyrinthe, ou « végétale », avec des travées et des lobules arborescents. Ces lobules s'étendent loin en profondeur et sur les bords (Fig. 22a). Ils peuvent largement pénétrer l'hypoderme ou le plan musculaire (Fig. 22b) notamment au visage. La cellularité reste conventionnelle, avec quelques mitoses non atypiques, et l'absence d'atypie nucléocytoplasmique marquée.

Ces tumeurs doivent être excisées complètement avec une marge saine nette, 5 mm étant le plus raisonnable. En cas d'excision incomplète, ces lésions récidivent et peuvent s'étendre plus en profondeur [7].

Les CT de haut grade sont beaucoup plus agressifs [8-10]. On y trouve une invasion profonde (Fig. 23a), sous forme de travées ou de lobules avec des atypies nucléocytoplasmiques (Fig. 23b) marquées et parfois des éléments très peu différenciés. Des perméations périnerveuses et des embolus vasculaires



Figure 20. Carcinome trichoblastique du cuir chevelu.



Figure 21. Carcinome trichoblastique du tronc.

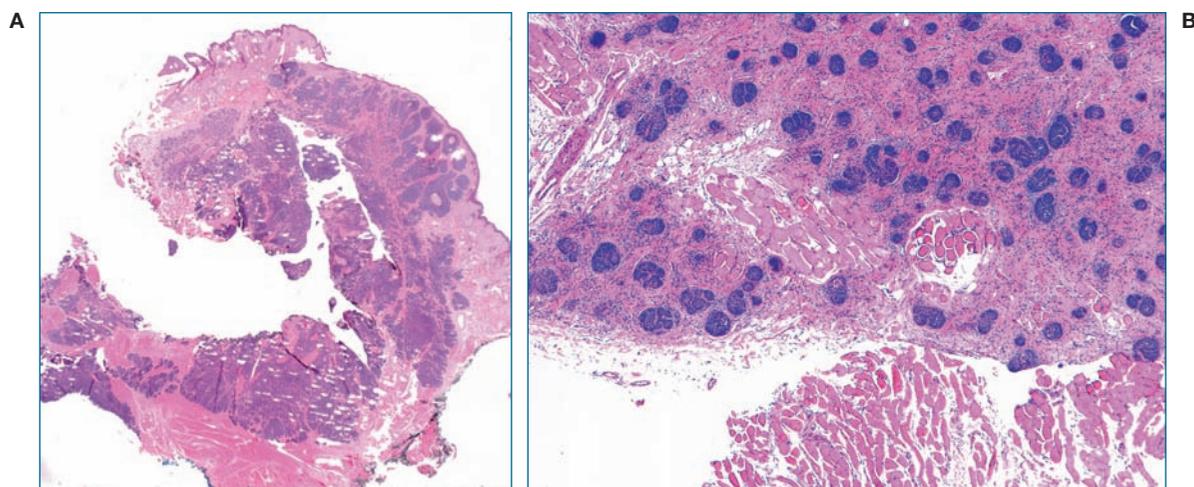


Figure 22. A : carcinome trichoblastique de bas grade, HE. B : carcinome trichoblastique de bas grade, invasion du muscle, HE.

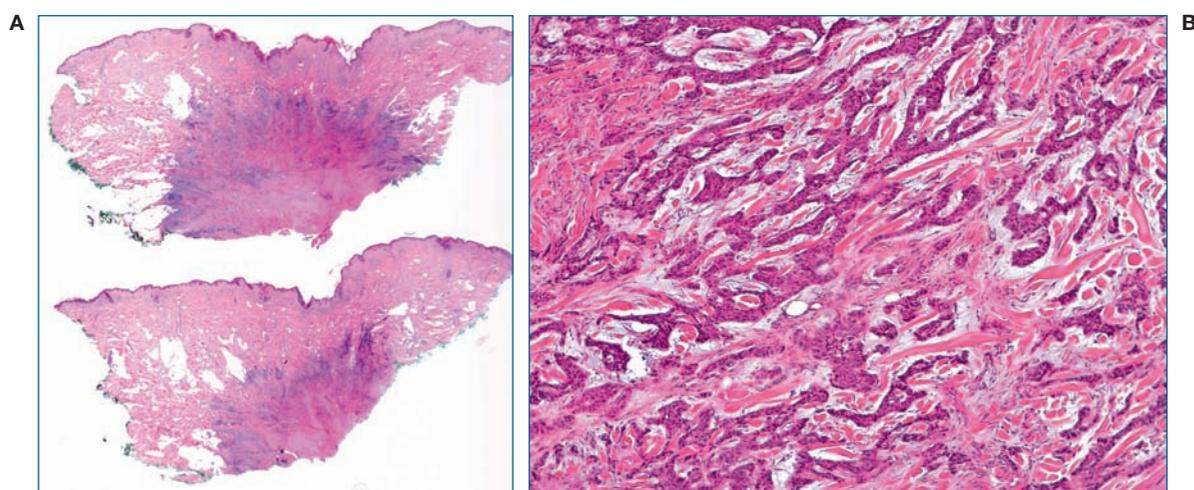


Figure 23. A : carcinome trichoblastique de haut grade, HE. B : carcinome trichoblastique de haut grade, invasion profonde en travées, HE.

peuvent être observés. Le caractère malin ne fait aucun doute au microscope, mais la différenciation est parfois difficile à établir. On a des cellules d'aspect grisâtre, avec une forte activité mitotique. Le diagnostic se fait sur des zones moins atypiques, ou avec des éléments rappelant l'architecture classique du T (aspect rubané, labyrinthe, stroma riche en cellules fusiformes, absence de fentes de rétraction).

La difficulté avec les CT est qu'on peut voir coexister sur une même lame des éléments vraiment typiques de CBC et d'autres différents de nature folliculaire, qui font poser le diagnostic de CT (Fig. 24).

Ces carcinomes doivent être excisés avec une marge saine importante (1 cm de marge saine). Il y a parfois un envahissement locorégional musculaire ou même osseux. Des métastases sont possibles, aussi bien ganglionnaires que viscérales et le pronostic vital peut être engagé. Les traitements ciblés du CBC pourraient être efficaces dans le CT [9].

Pour le diagnostic différentiel, c'est principalement la morphologie qui compte, pour différencier le CT du CBC trabéculaire par exemple. Les immunomarquages peuvent aider en partie avec une expression préférentielle de PHLDA1 [5], mais aussi de BerEp4. On trouve souvent des secteurs

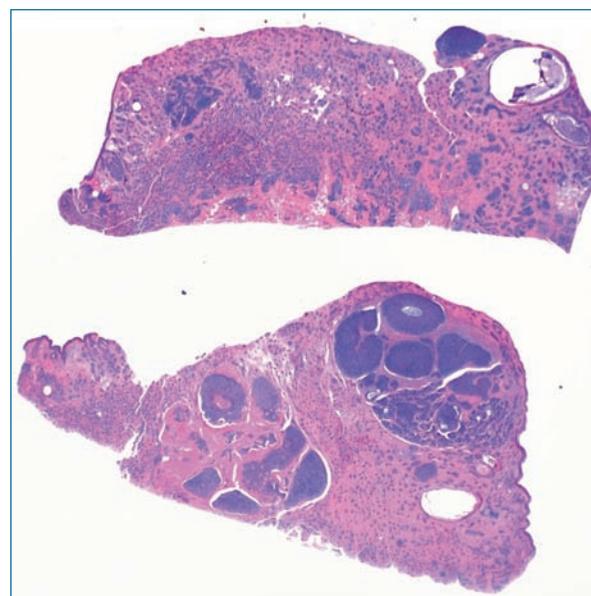


Figure 24. Carcinome trichoblastique avec zones de CBC, HE.

exprimant l'un ou l'autre de ces marqueurs qui coexistent au sein d'une même tumeur, d'où la difficulté. Il est vraisemblable qu'un certain nombre de tumeurs classées comme des CBC métastatiques puissent être des CT en fait.

L'avenir est à la biologie moléculaire, qui permettra peut-être d'établir des éléments importants pour le diagnostic comme pour les thérapies ciblées.

Autres particularités et autres tumeurs

La tumeur fibro-épithéliale de Pinkus est une entité caractéristique par son aspect histologique un peu intermédiaire entre CBC et T ; on la range au sein du groupe des CBC et son pronostic est similaire à celui d'une forme nodulaire bien limitée. La localisation caractéristique est le dos ; la tumeur est rosée, souvent exophytique et toujours bien limitée [11]. Les formes multiples sont souvent la conséquence d'une radiothérapie ancienne.

Parmi les variantes de CBC, on parle parfois de « CBC à différenciation sébacée » ; ce terme n'est plus utilisé : il s'agit le plus souvent de *sébacéomes*, tumeurs qui entrent dans le cadre du syndrome de Muir-Torre.

Il existe en revanche des *CBC à différenciation matricielle*, qui sont un peu intermédiaires entre CBC et pilomatricome [12]. Ils doivent bénéficier d'une excision complète comme un CBC nodulaire.

Le *CBC kératinisant* n'est qu'une variante histologique et son pronostic n'est pas différent de la forme nodulaire. Au contraire le *carcinome basosquameux* est une tumeur comprenant des zones typiques de CBC et d'autres typiques de carcinome épidermoïde ; on doit les considérer plutôt comme des épidermoïdes dans la prise en charge.

Les CBC qualifiés de pigmenté, cribriforme, adénoïde, à cellules claires, à cellules granuleuses, ou à stroma amyloïde sont simplement des variantes morphologiques qui n'ont pas de traduction clinique particulière, sauf la pigmentation. Le *CBC infundibulo-kystique* est une entité rare et son autonomie est parfois contestée. Il a une différenciation plus folliculaire ; son diagnostic différentiel principal est alors l'hamartome folliculaire basaloïde, qui est une tumeur bénigne.

Conclusion

Si dans la grande majorité des cas le CBC ne pose pas de problème au clinicien ni au pathologiste, certains sont de diagnostic difficile. Le CBC est proche des tumeurs trichoblastiques et il est important de faire le diagnostic du CT.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cet article fait partie du numéro supplément *Prise en charge des carcinomes basocellulaires difficiles à traiter* réalisé avec le soutien institutionnel de Sun Pharma.

Références

- [1] Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol* 2002;147:41-7.
- [2] Dousset L, Amici JM, Cribier B, Battistella M, Vergier B, Bailly JY et al. Étude prospective de 2710 carcinomes basocellulaires : concordance entre agressivité clinique supposée et agressivité histologique. *Ann Dermatol Venereol* 2017;144:s117-8.
- [3] Huet P, Barnéon G, Cribier B. Trichoblastoma: Dermatopathology-dermatoscopy correlation. *Ann Dermatol Venereol* 2017;144:462-5.
- [4] Cribier B, Scrivener Y, Grosshans E. Tumors arising in nevus sebaceus: A study of 596 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:263-8.
- [5] Battistella M, Peltre B, Cribier B. PHLDA1, 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.
- [6] Faza B, Cribier B, Zarea I, Zermani R, Zeglaoui F, Zouari B, et al. Low-dose X-ray depilatory treatment induces trichoblastic tumors of the scalp. *Dermatology* 2007;215:301-7.
- [7] Hua C, Velter C, Osio A, Lebbe C, Basset-Seguin N, Cribier B, et al. Locally Aggressive Trichoblastic Tumours (Low-grade Trichoblastic Carcinomas): Clinicopathological Analysis and Follow-up. *Acta Derm Venereol* 2018;98:126-7.
- [8] 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;62:212-8.
- [9] Lepasant P, Crinquette M, Alkeraye S, Mirabel X, Dziwniel V, Cribier B, et al. Vismodegib induces significant clinical response in locally advanced trichoblastic carcinoma. *Br J Dermatol* 2015;173:1059-62.
- [10] Battistella M, Mateus C, Lassau N, Chami L, Boukoucha M, Duvillard P, et al. 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.
- [11] Huet P, Barnéon G, Cribier B. Fibroepithelioma of Pinkus: Correlation between dermatopathology and dermoscopy. *Ann Dermatol Venereol* 2017;144:818-22.
- [12] Battistella M, Carlson JA, Osio A, Langbein L, Cribier B. Skin tumors with matrical differentiation: lessons from hair keratins, beta-catenin and PHLDA-1 expression. *J Cutan Pathol* 2014;41:427-36.