



ForPath (1^{ère} partie)
Bruxelles, 9 mai 2009

Lésions mélaniques
Clés diagnostiques / Nouveautés

Christiane Bailly
(Centre Léon Bérard - Lyon)

Classification des mélanomes cutanés primitifs

Mode de développement des mélanomes

- sur **nævus préexistant** (congénital ou acquis)
- «**de novo**» en peau saine +++

- **en 2 temps** (++++)
phase horizontale puis phase verticale (++++)
- **en 1 temps** : 2 phases synchrones

Classification des mélanomes cutanés primitifs

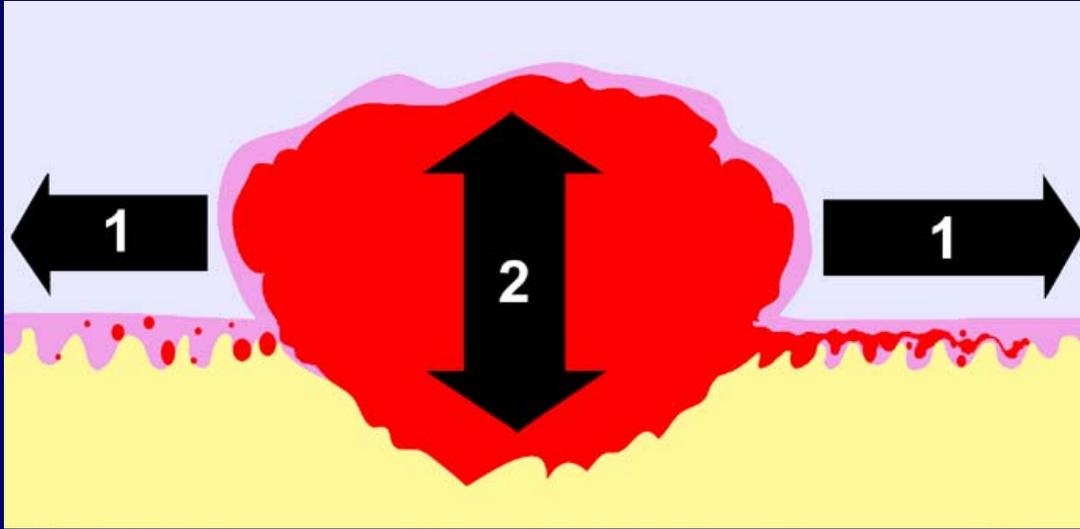
Classification histologique

basée

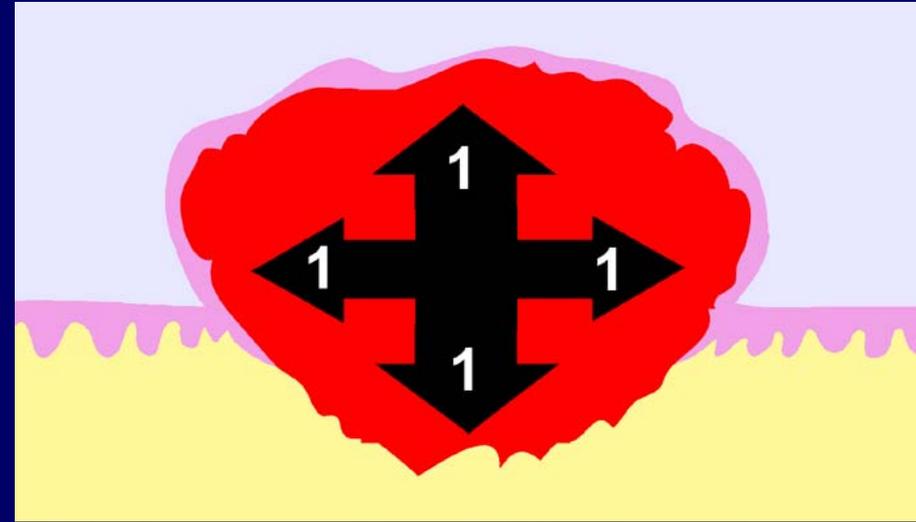
sur la **présence** et le **type** de composante
mélanocytaire intra-épidermique **latérale**

et le **contexte cutané**

Classification = 3 cas de figures



avec composante latérale



sans composante latérale



non classable

Classification histologique des mélanomes avec composante intra-épidermique latérale

Architecture **pagétoïde** (tous types de peau)

- **SSM** (Superficial Spreading Melanoma) : 60-65%

Architecture **lentigineuse** (type de peau +++)

- **dommages actiniques** : **mélanome de Dubreuilh** : 5-12%
(**LMM** = Lentigo Malignant Melanoma / **HMF-M** = Hutchinson Melanotic Freckle Melanoma)
- **peau acrale** : **ALM** (Acral Lentiginous Melanoma) : 2-13%
(muqueuse : **MLM**)
- **autre** (= **ni acral ni élastose sévère**)
mélanome à classer avec les **SSM**

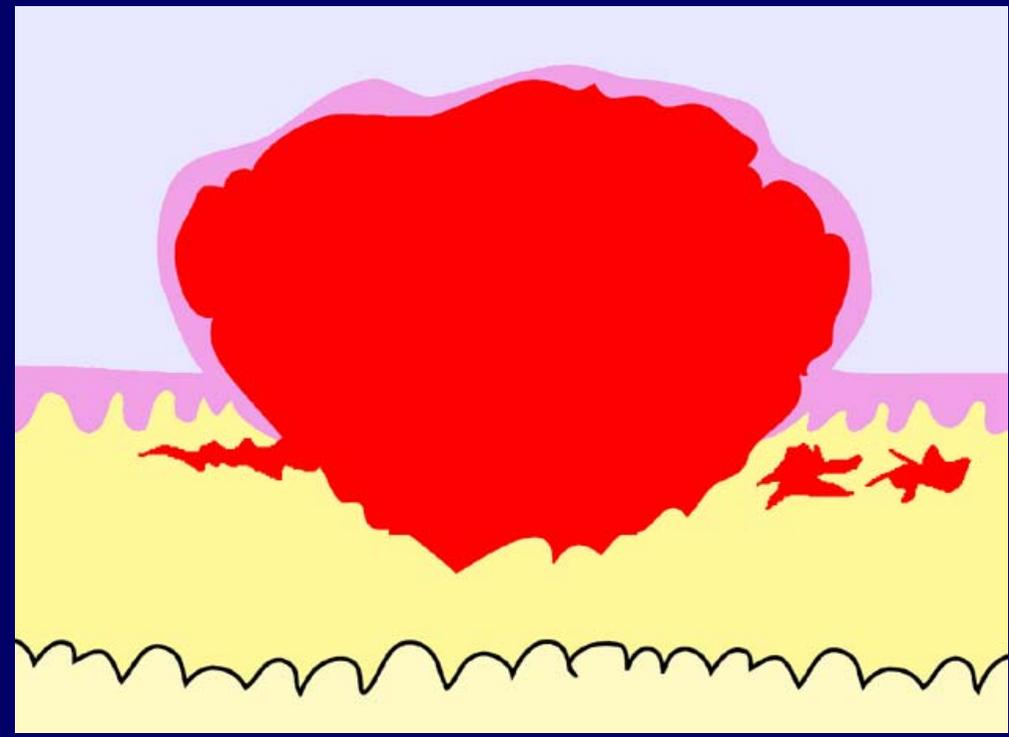
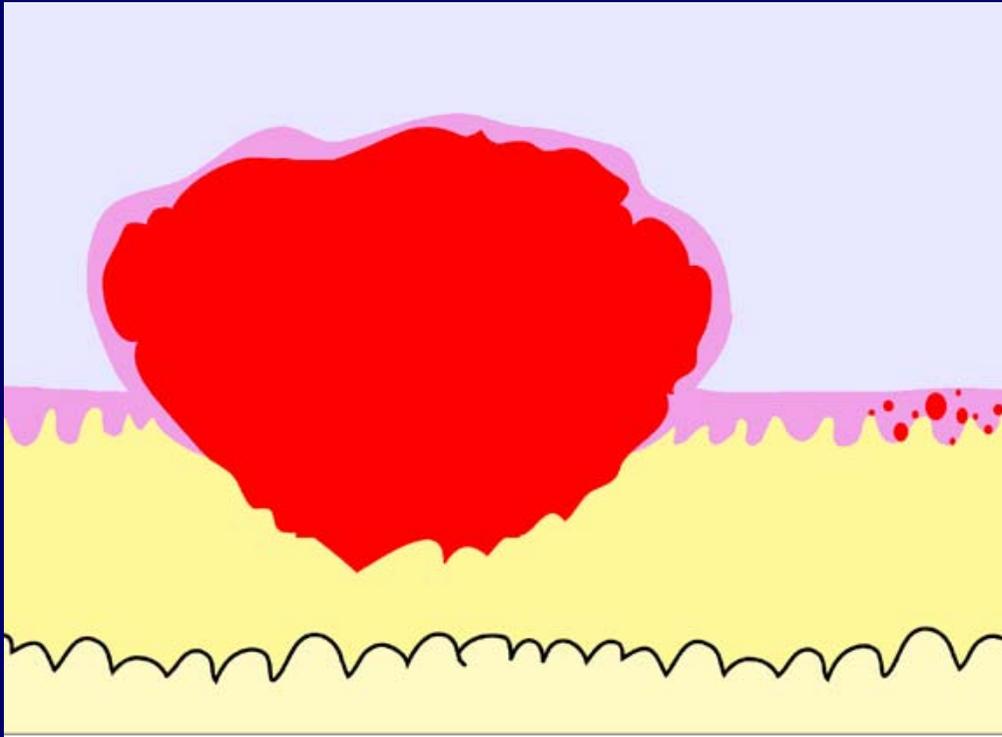
Classification histologique des mélanomes avec composante intra-épidermique latérale

Composante latérale inclassable

- à classer avec les SSM
(sauf site acral / dommages actiniques sévères)
- site acral ou élastose sévère
= mélanome avec composante latérale **inclassable**
(< 10%)

Classification histologique des mélanomes

- **Sans composante intra-épidermique latérale**
 - type **nodulaire vrai** : **NM** (Nodular Melanoma) < 10%
 - autre type (SSM, ALM, LMM) avec régression
- **Impossible à classer** : **inclassable / inclassé**



Classification des mélanomes cutanés primitifs

Classification génétique

- Issue des données de la génétique et de la biologie moléculaire (CGH et mutations de BRAF et NRAS)
 - Basée sur le **type d'exposition solaire** et donc le site cutané
 - **Exposition solaire** : 3 types
 - **chronique** : peau **découverte** (Dubreuilh)
 - **intermittente** : peau **couverte** (SSM)
 - **absence** : peau **couverte** (ALM)
- NB : Mélanomes nodulaires** (rares) : dans les 3 contextes

Tumeurs mélaniques cutanées ambiguës

Aide au diagnostic

- **Histologie standard**
Méthodologie : algorithmes, poids des critères
(CD-rom)
- **Immunohistochimie**
HMB45, MelanA, Ki67
- **FISH**
4 sondes

Lésions épidermo-dermiques ou dermiques

Place de l'immunohistochimie dans l'aide au diagnostic entre bénin et malin

- **HMB45**
Topographie du marquage (++) :
«profils» de marquage
- **MelanA/MART1**
profil comparé avec celui de l'HMB45
- **Ki-67**
- **p53, bcl-2**

Intérêt de l'IHC
dans les lésions
épaisses !

HMB45 : topographie du marquage
Lésions épidermo-dermiques (ou dermiques)
Profils de marquage : 3 classes

- **Profils à connotation bénigne**

Marquage **uniquement jonctionnel**

Marquage **jonctionnel + gradient** de marquage **dermique**

- **Profils à connotation maligne**

Marquage **dermique hétérogène**

Marquage **dermique plurifocal**

- **Profils à connotation variable**

Absence de marquage

Marquage **diffus**

Marquage **dermique focal**

**Attention à la
morphologie des
cellules marquées**

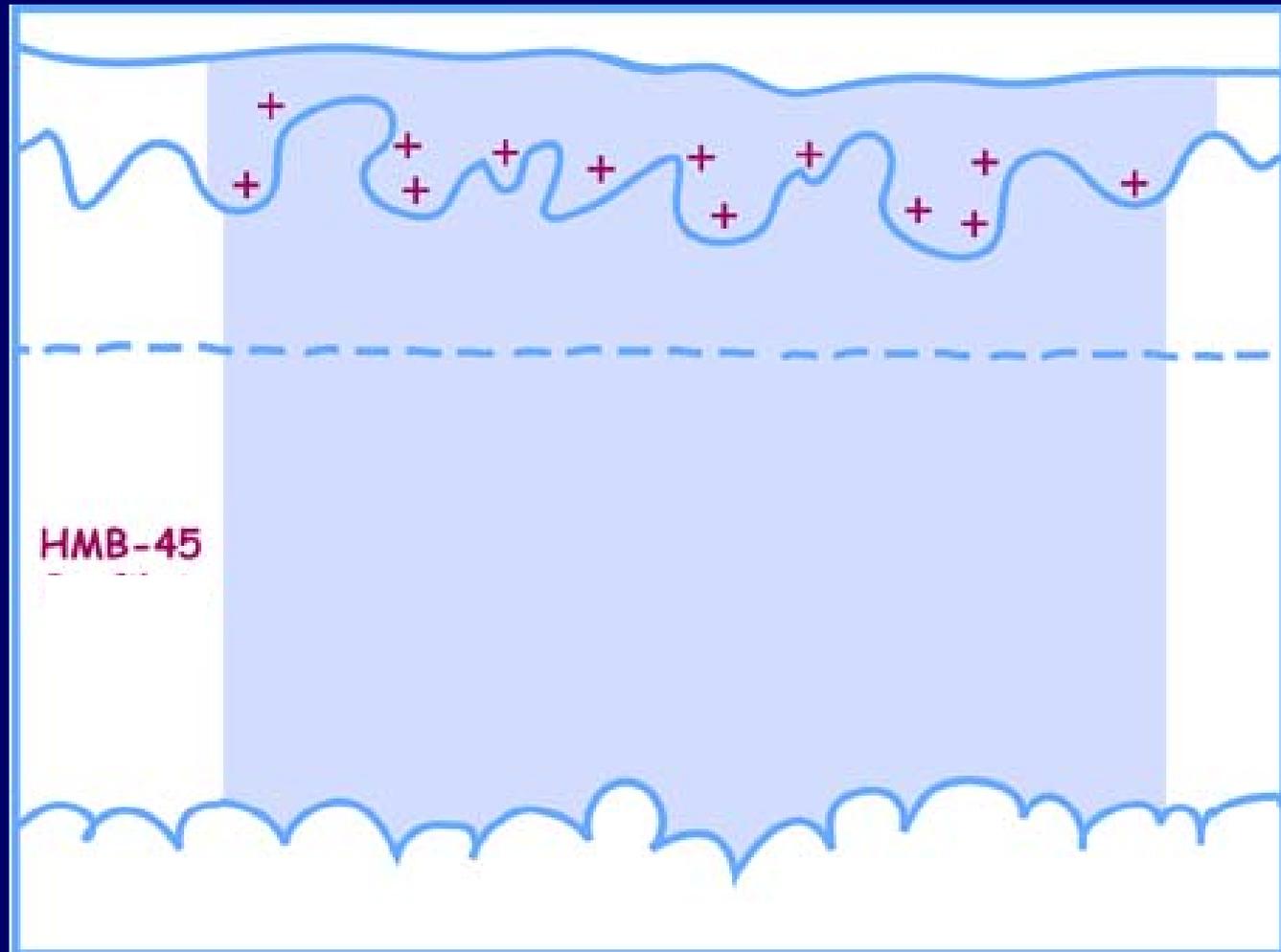
HMB45 : Topographie du marquage

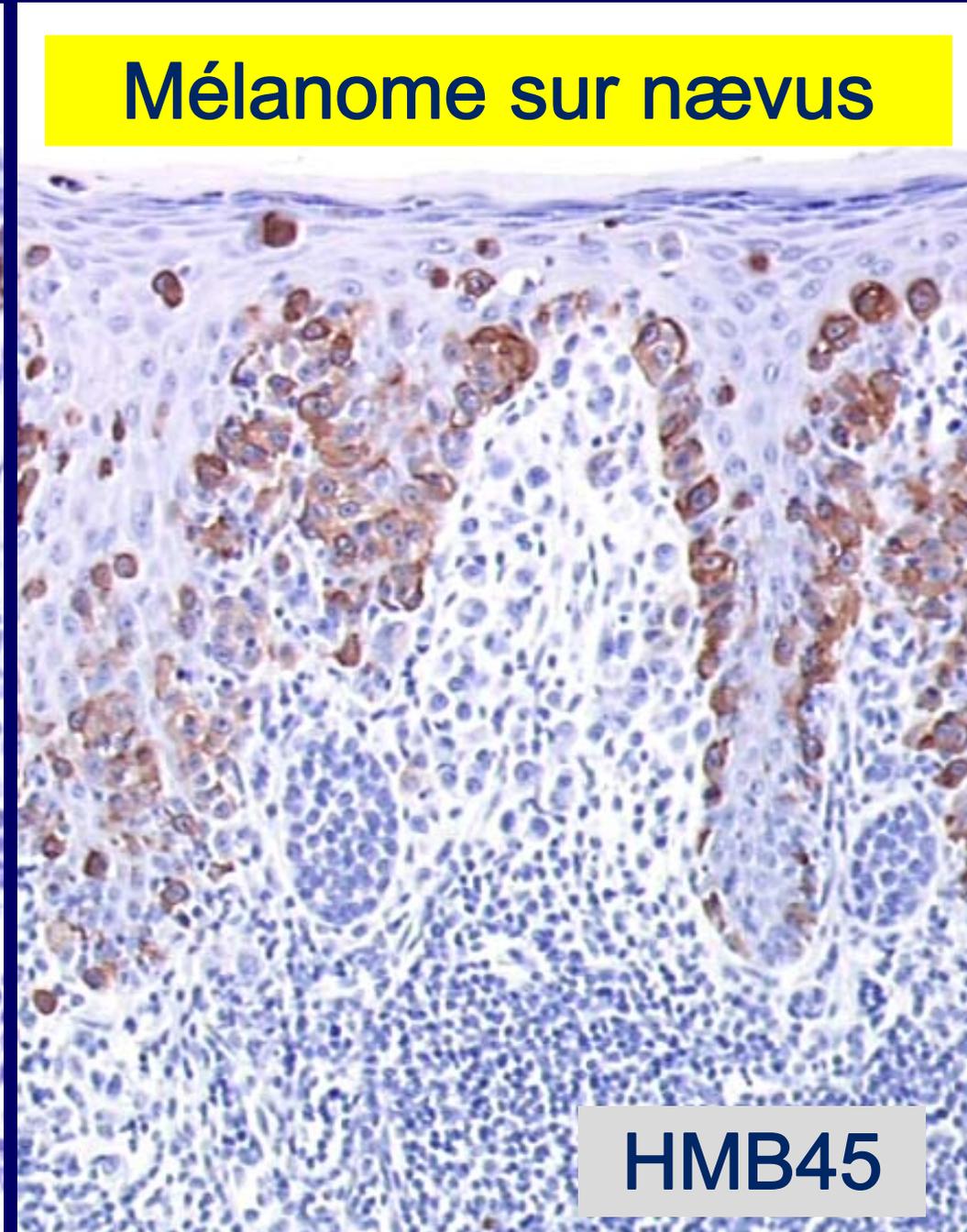
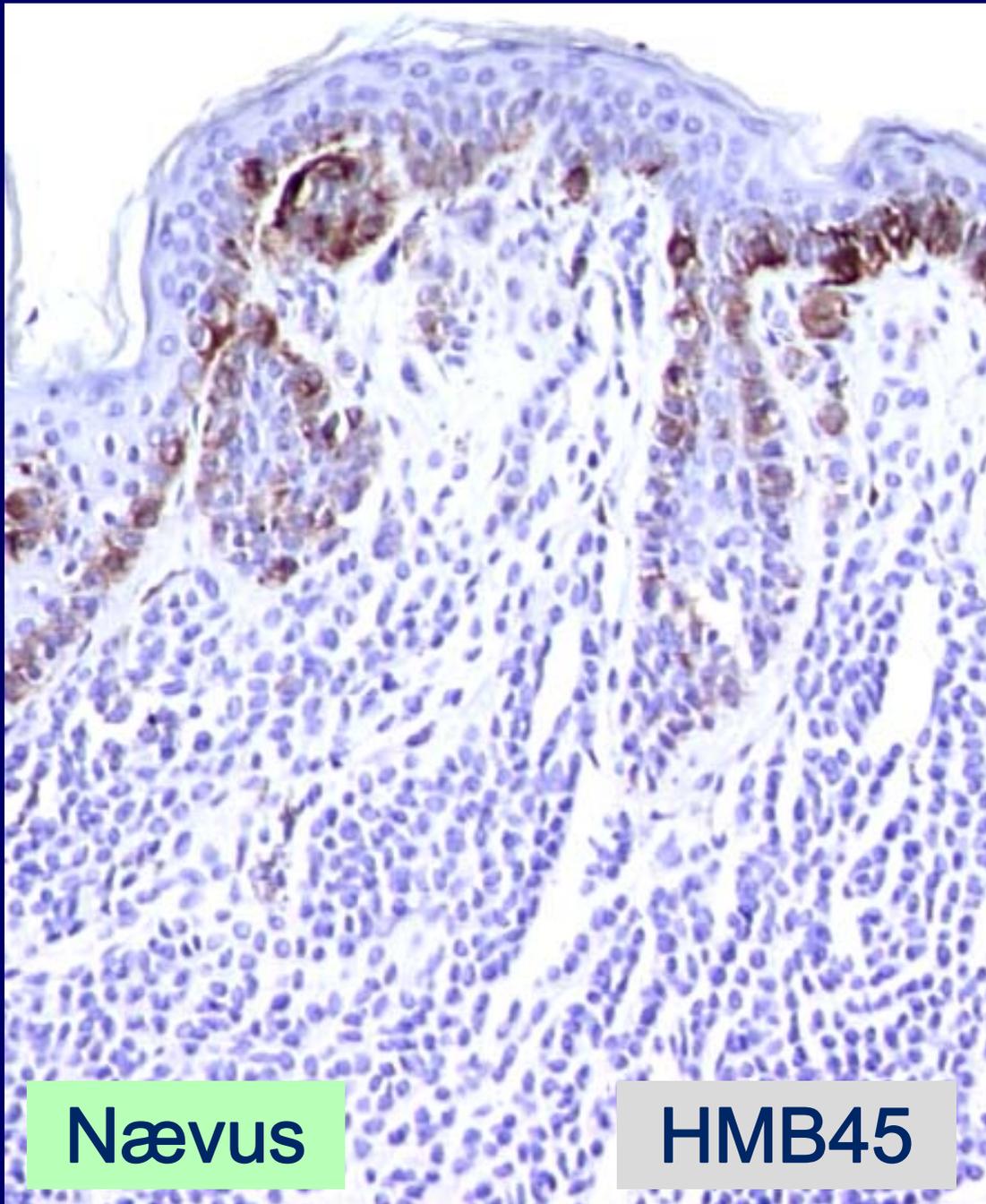
Profils de marquage à connotation bénigne

Lésion composée

Jonction positive
Reste négatif

- **Nævus composé**
 - commun (acquis +)
 - Spitz
- **Mélanome sur nævus**





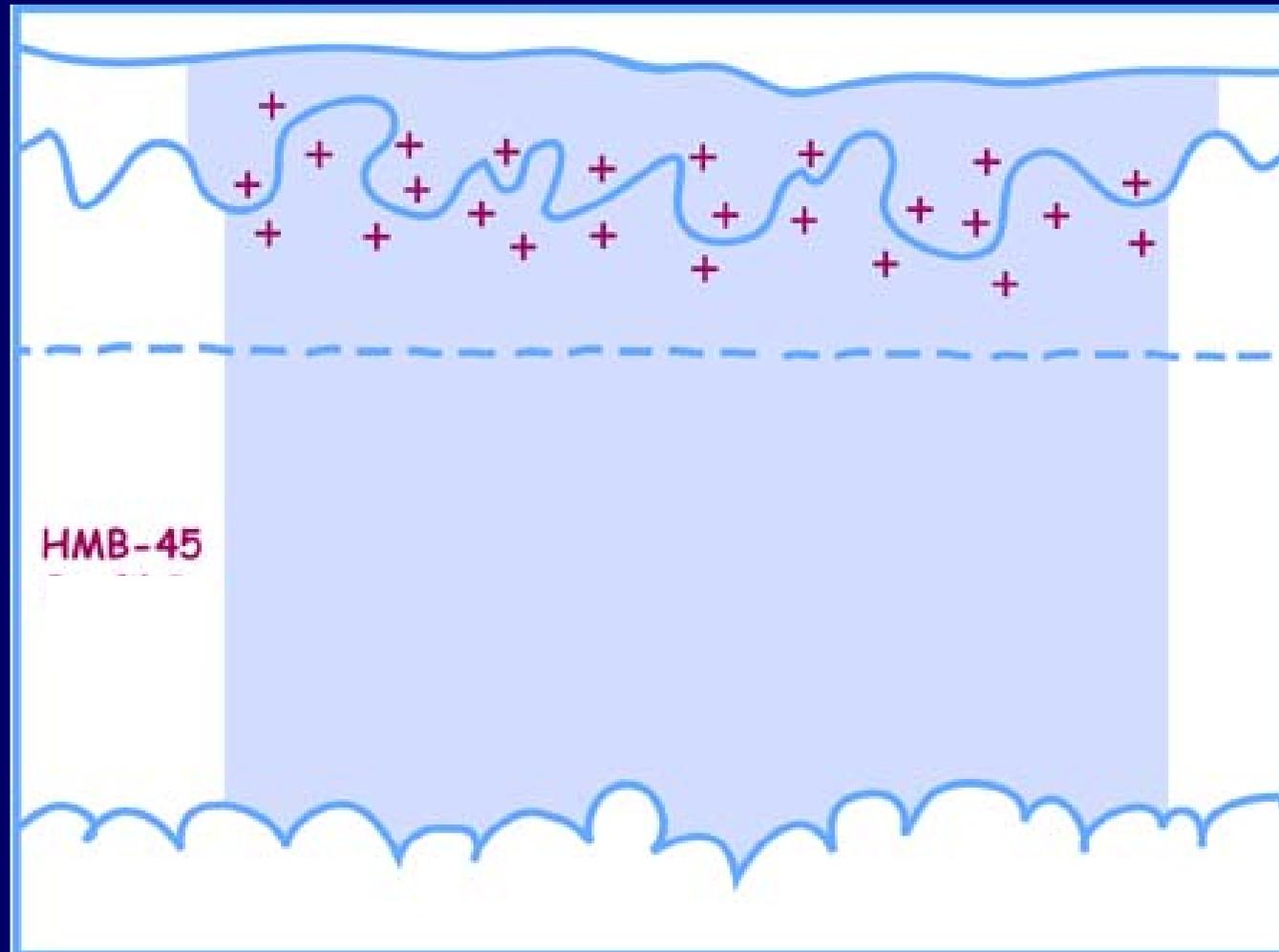
HMB45 : Topographie du marquage

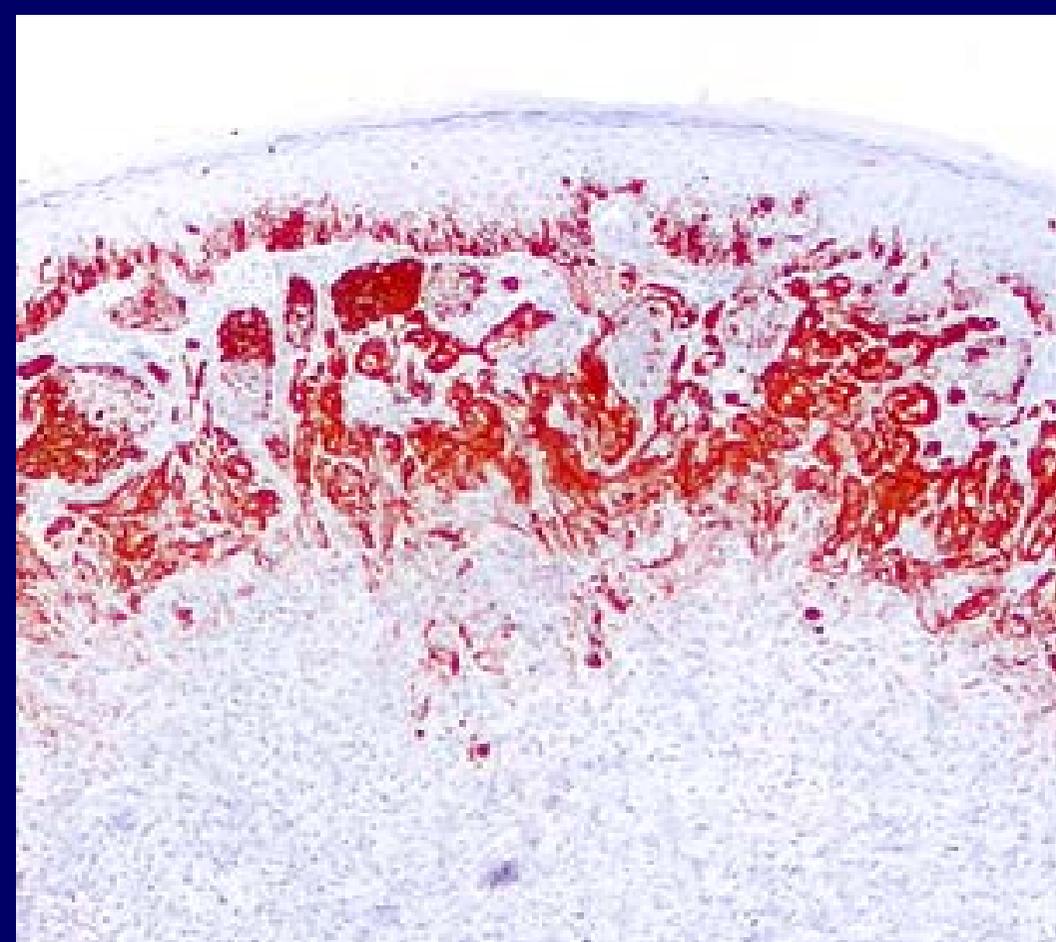
Profils de marquage à connotation bénigne

Lésion composée (ou dermique)

Gradient de positivité

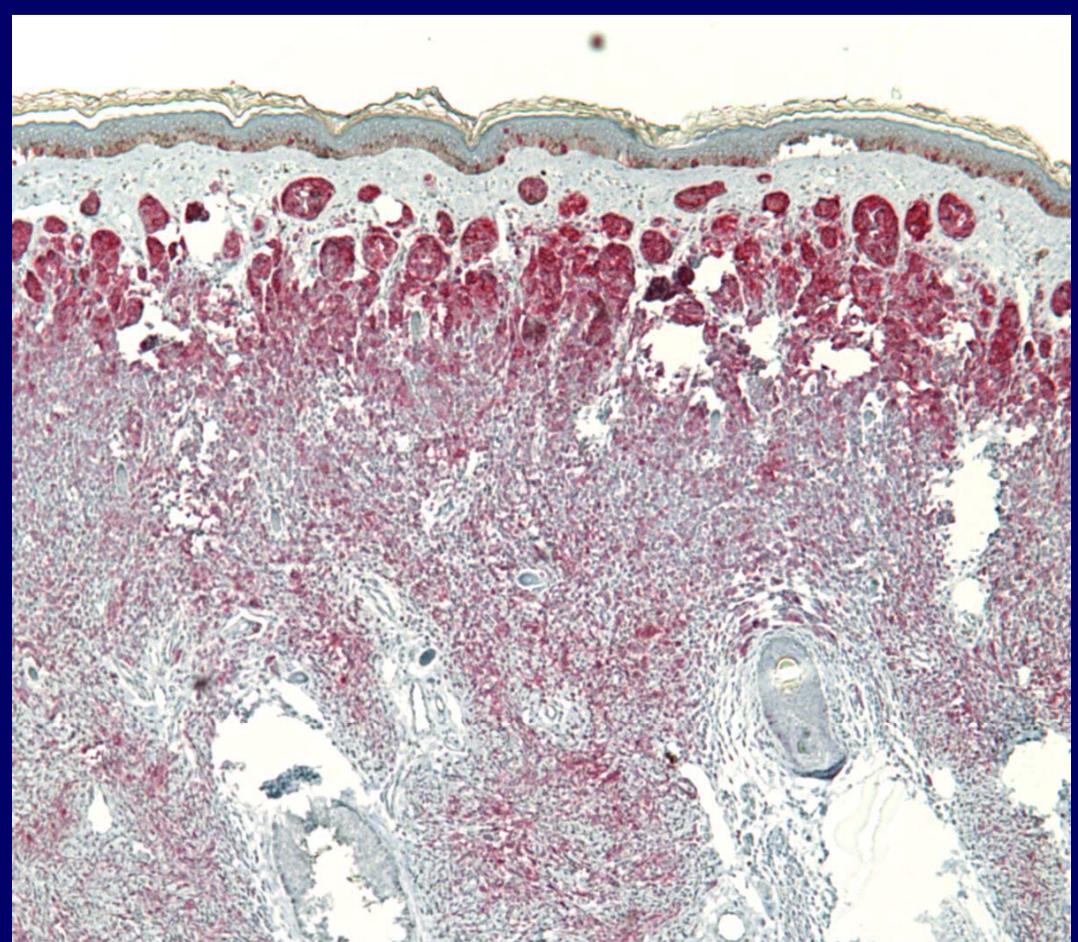
- **Nævus**
 - commun (acquis +)
 - Spitz
- **Mélanome sur nævus**





HMB45

Spitz



Nævus congénital

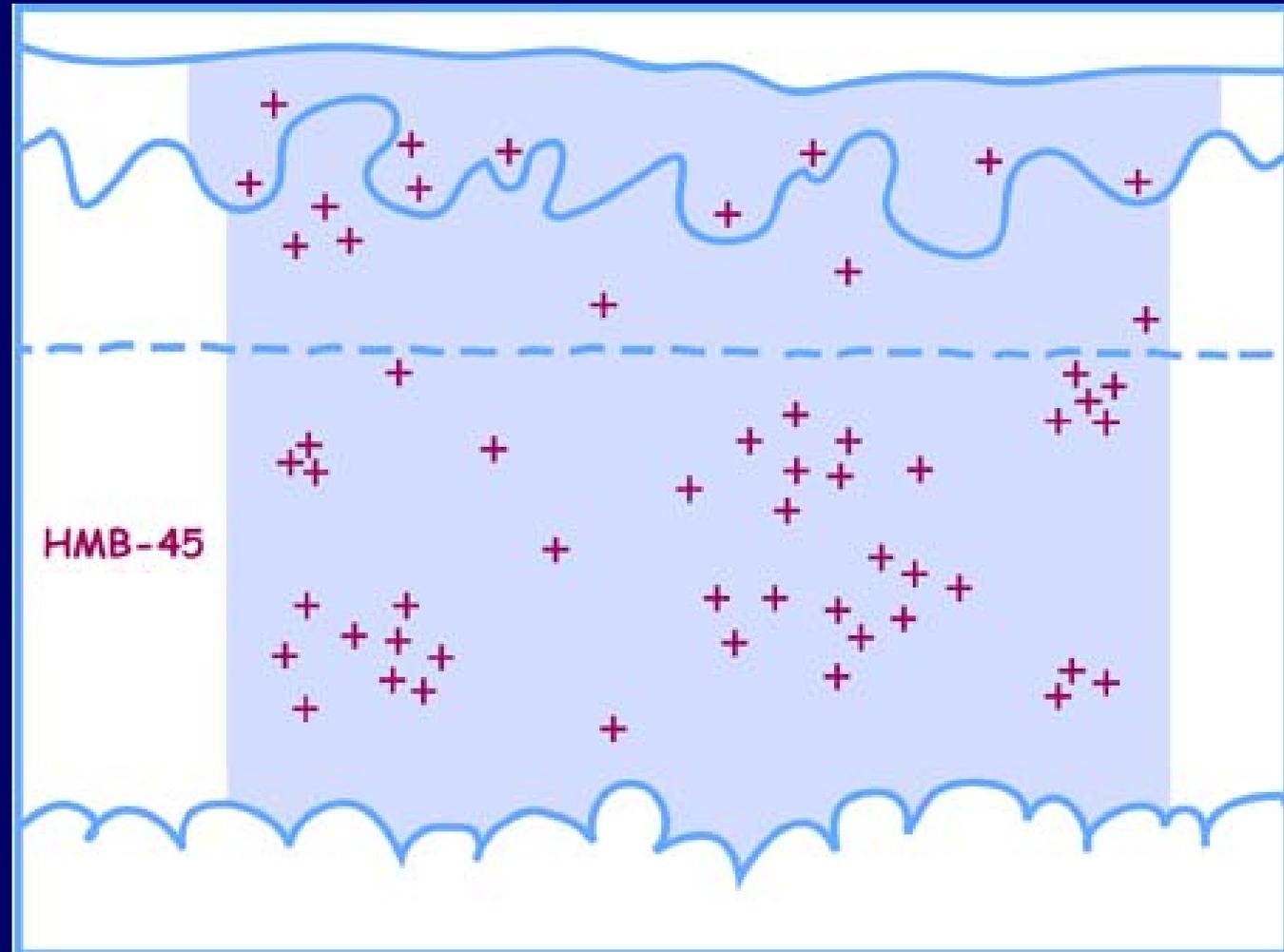
HMB45 : Topographie du marquage

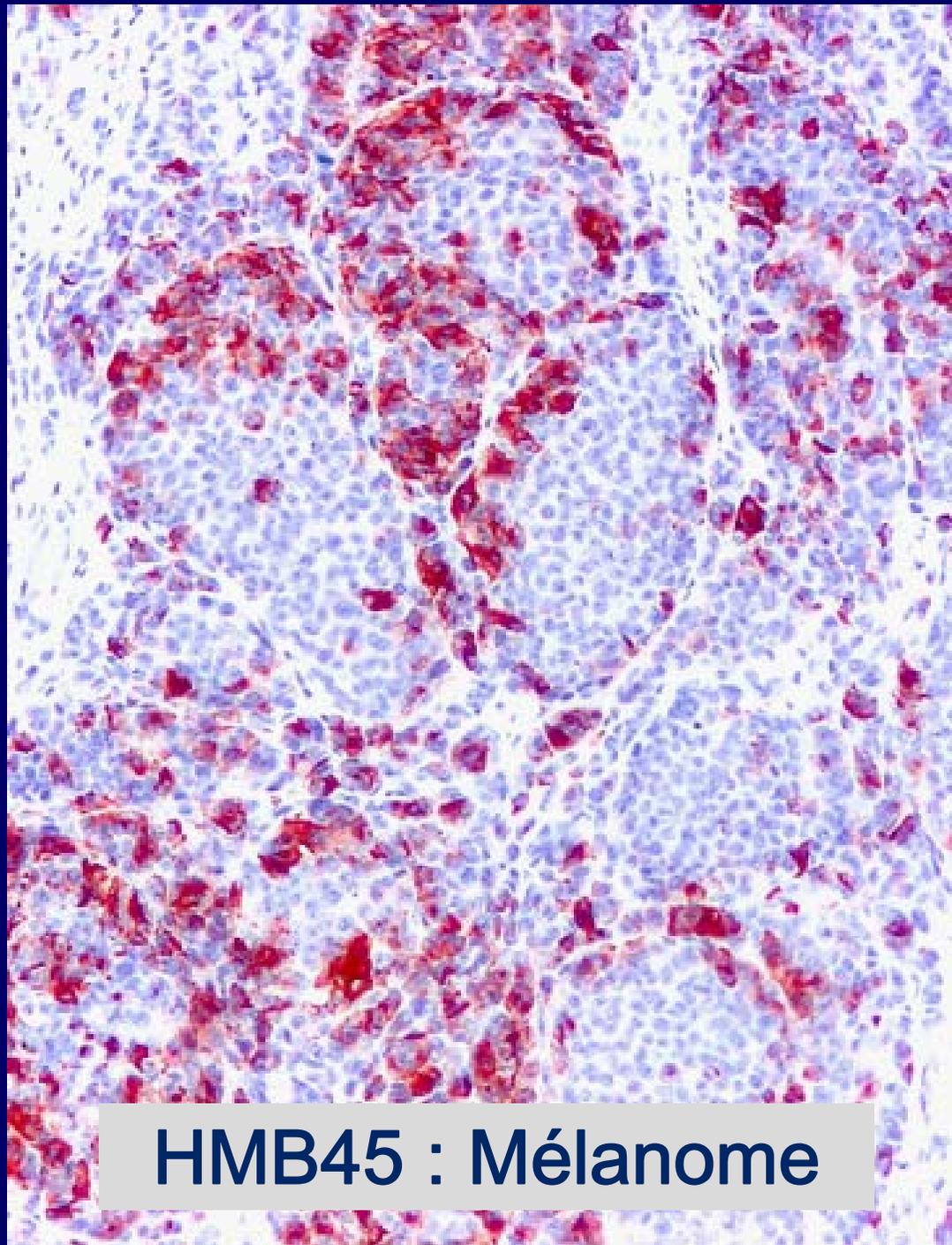
Profils de marquage à connotation maligne

**Lésion composée
ou dermique**

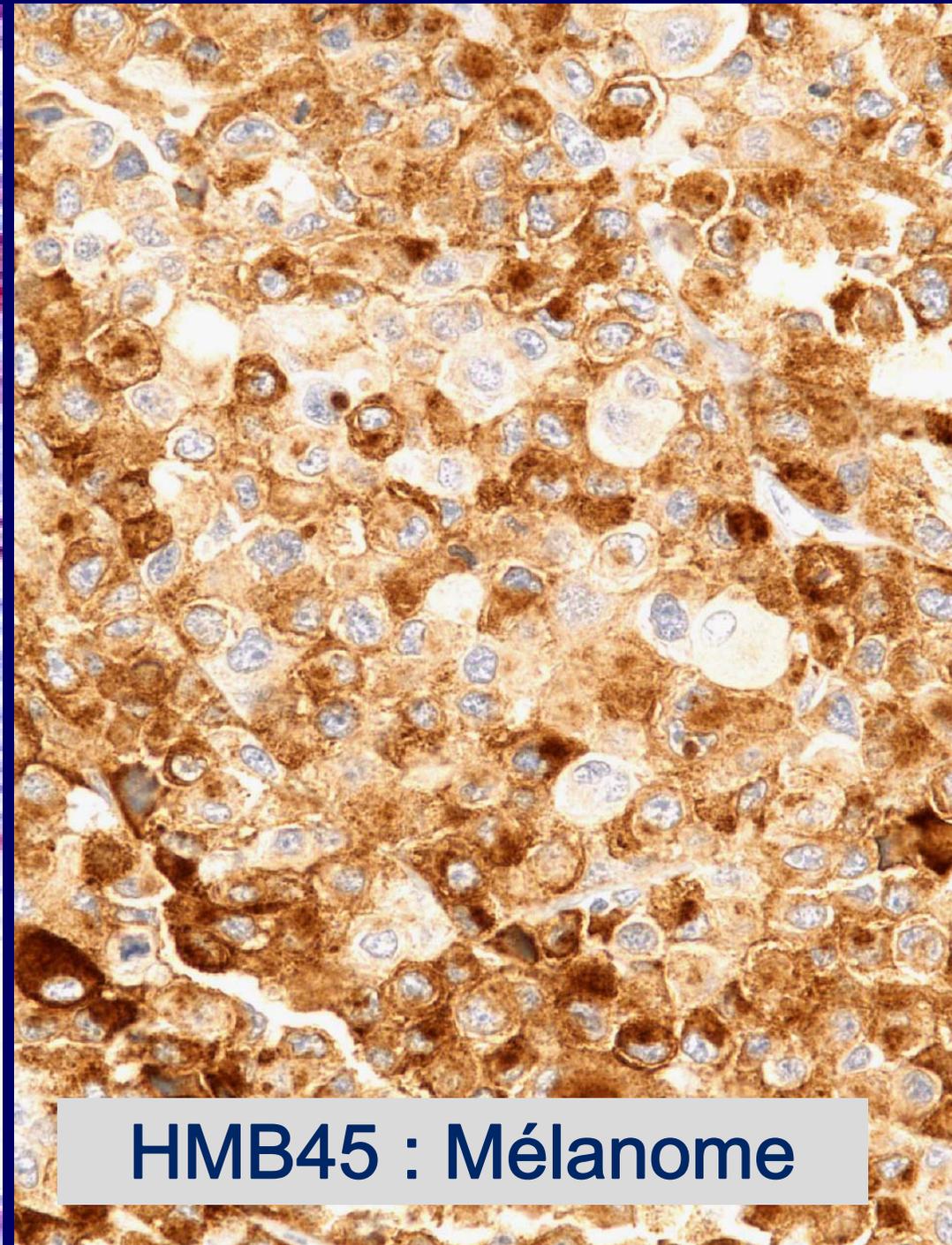
Positivité hétérogène

Mélanome
(primitif ou métastase)





HMB45 : Mélanome



HMB45 : Mélanome

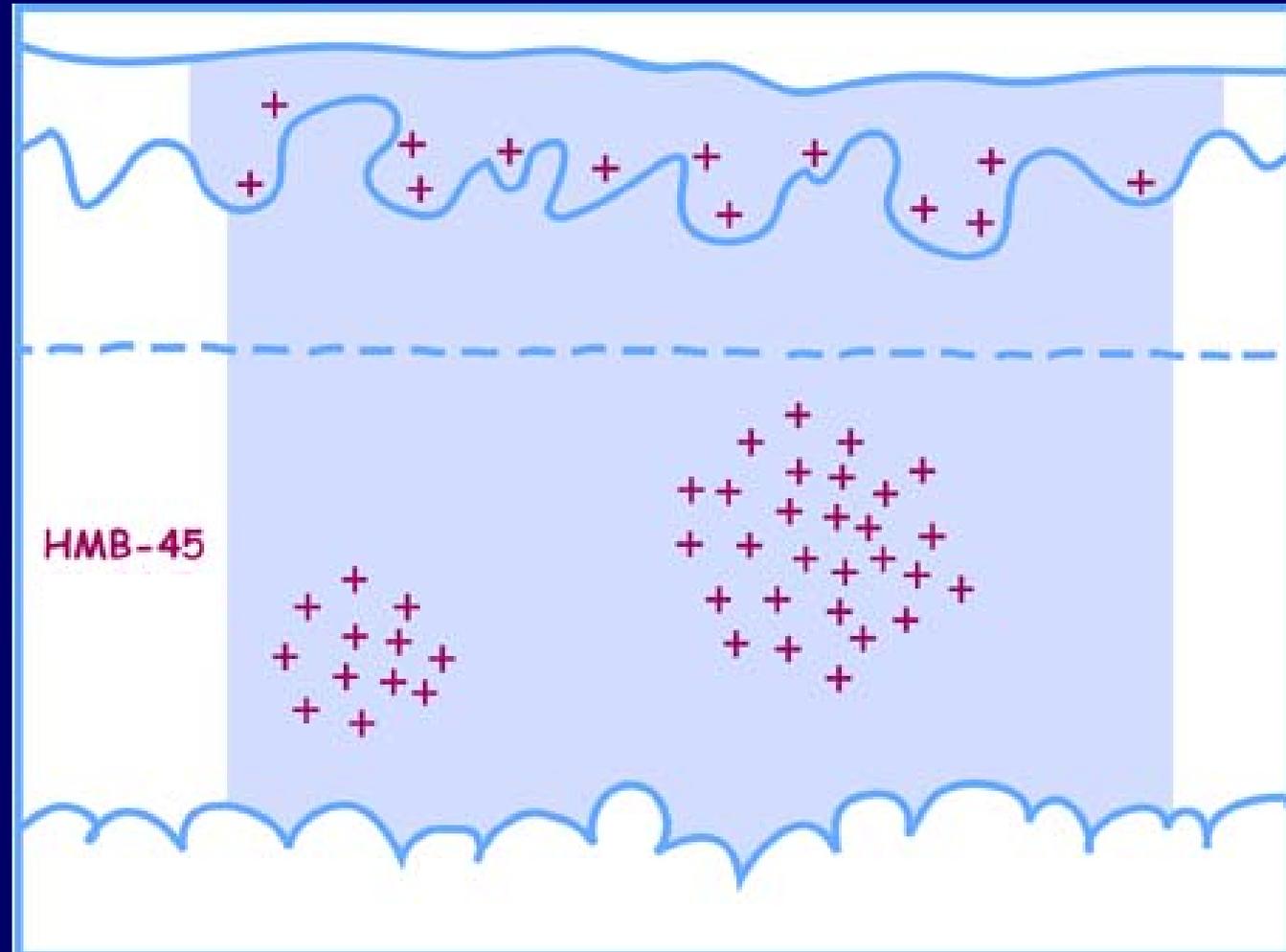
HMB45 : Topographie du marquage

Profils de marquage à connotation maligne

Lésion composée (ou dermique)

Clones positifs
dans le derme

- Mélanome
- Nævus congénital avec nodules de prolifération



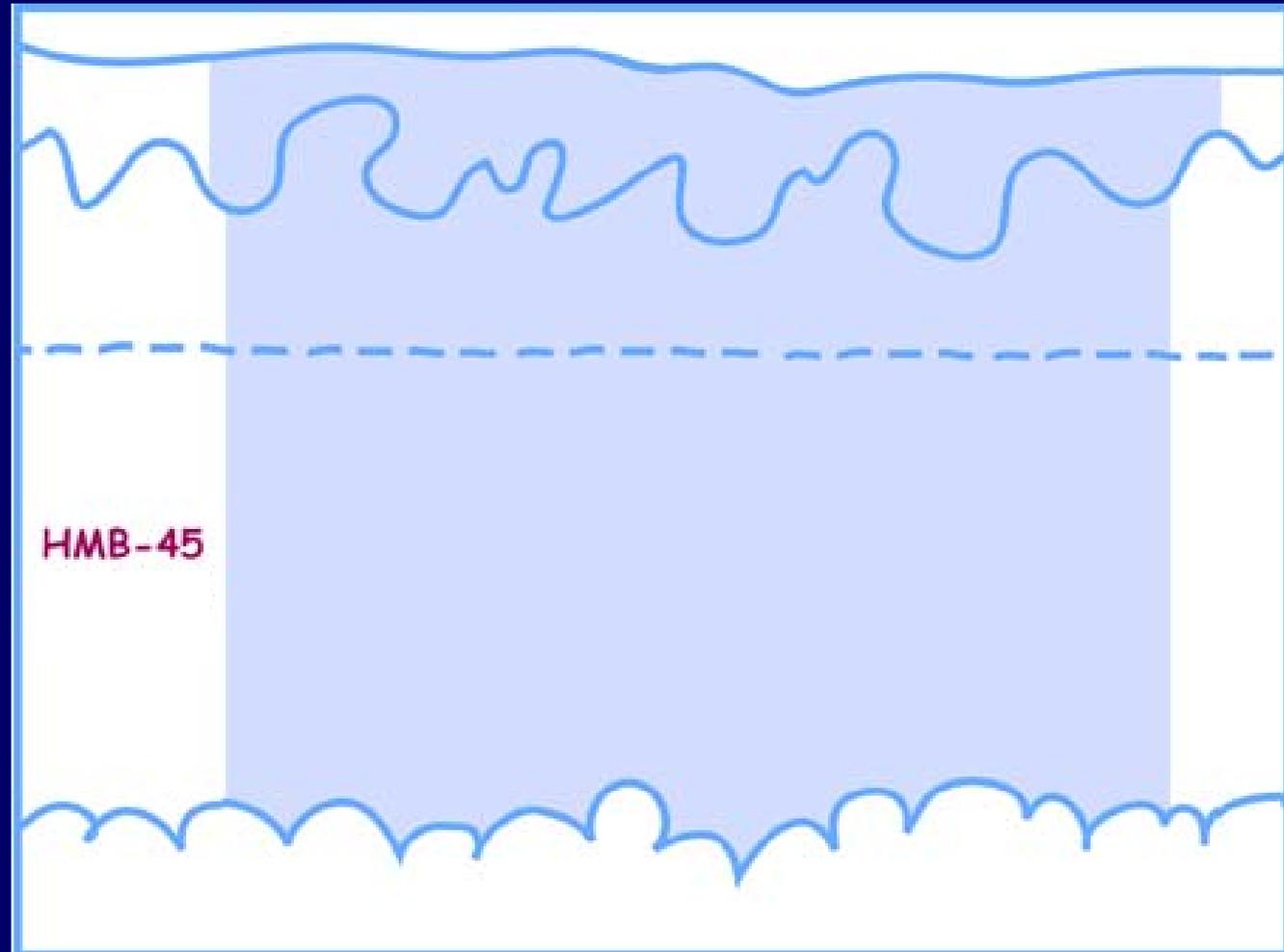
HMB45 : Topographie du marquage

Profils de marquage à connotation variable

Lésion composée ou dermique

HMB-45 négatif

- **Nævus**
 - commun (acquis +)
 - Spitz
- **Mélanome (20%)**



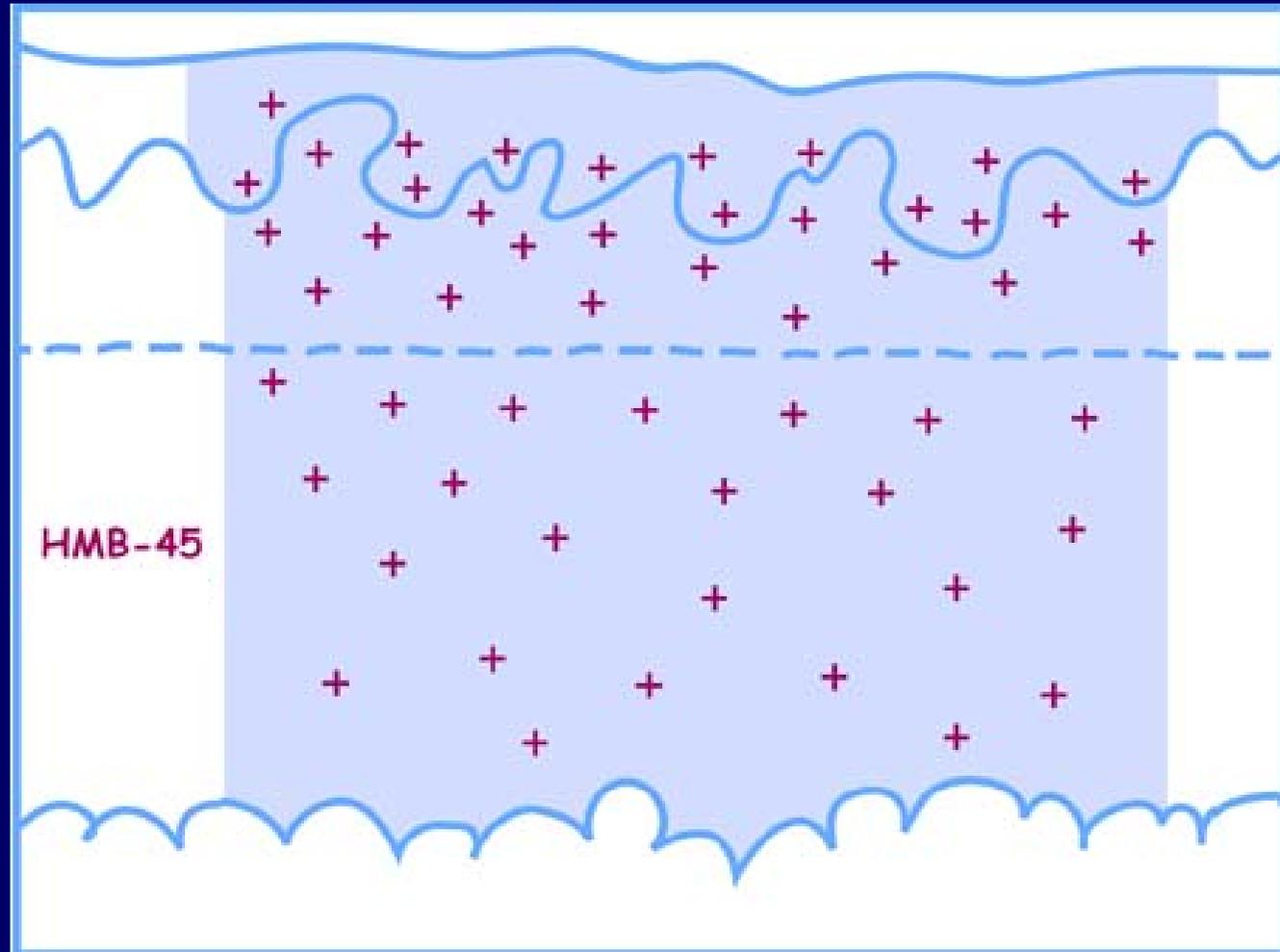
HMB45 : Topographie du marquage

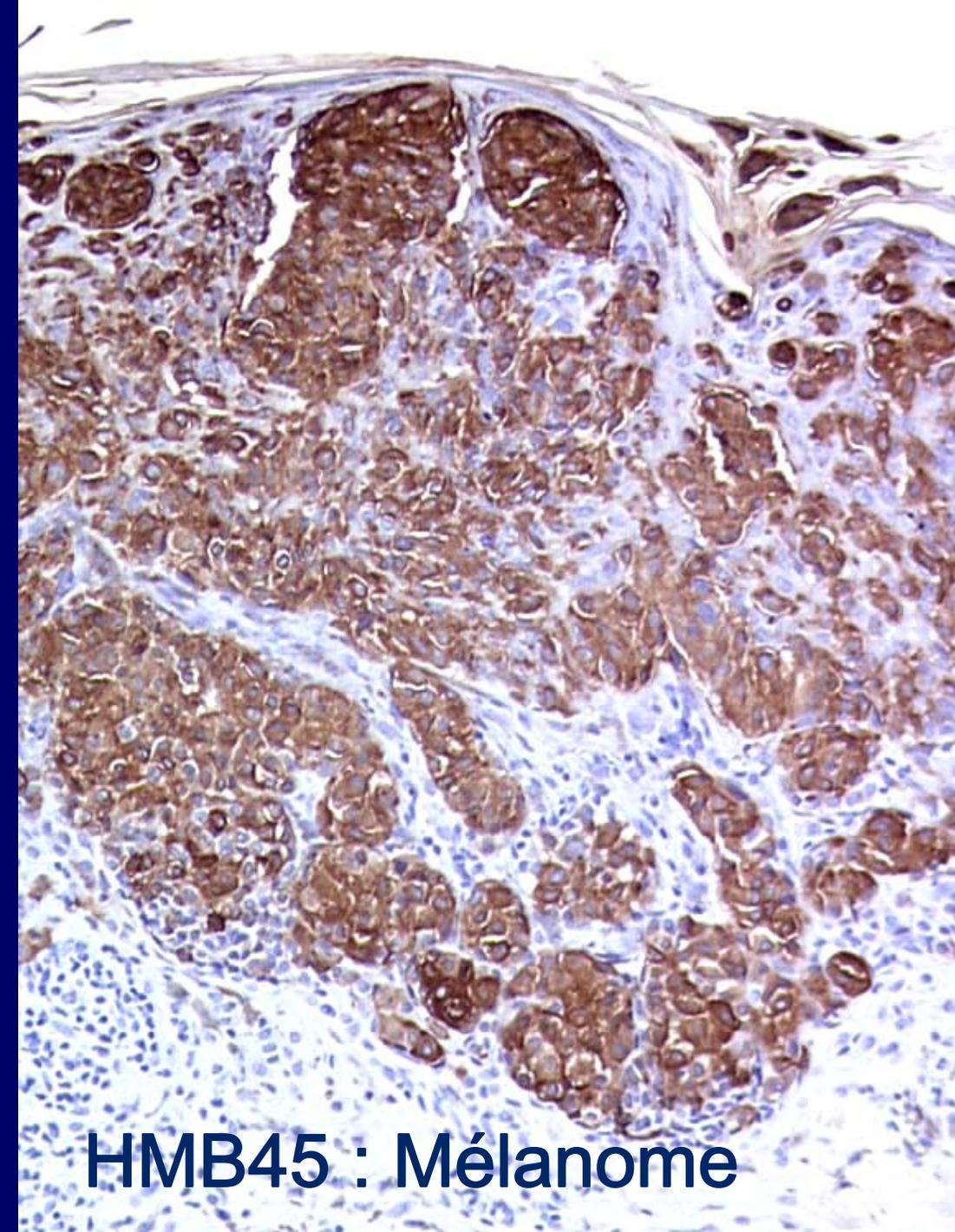
Profils de marquage à connotation variable

Lésion composée

Positivité diffuse

- **Nævus composés**
 - DPN
 - Reed/Spitz superficiel
- **Mélanome**





HMB45 : Mélanome



HMB45 : DPN

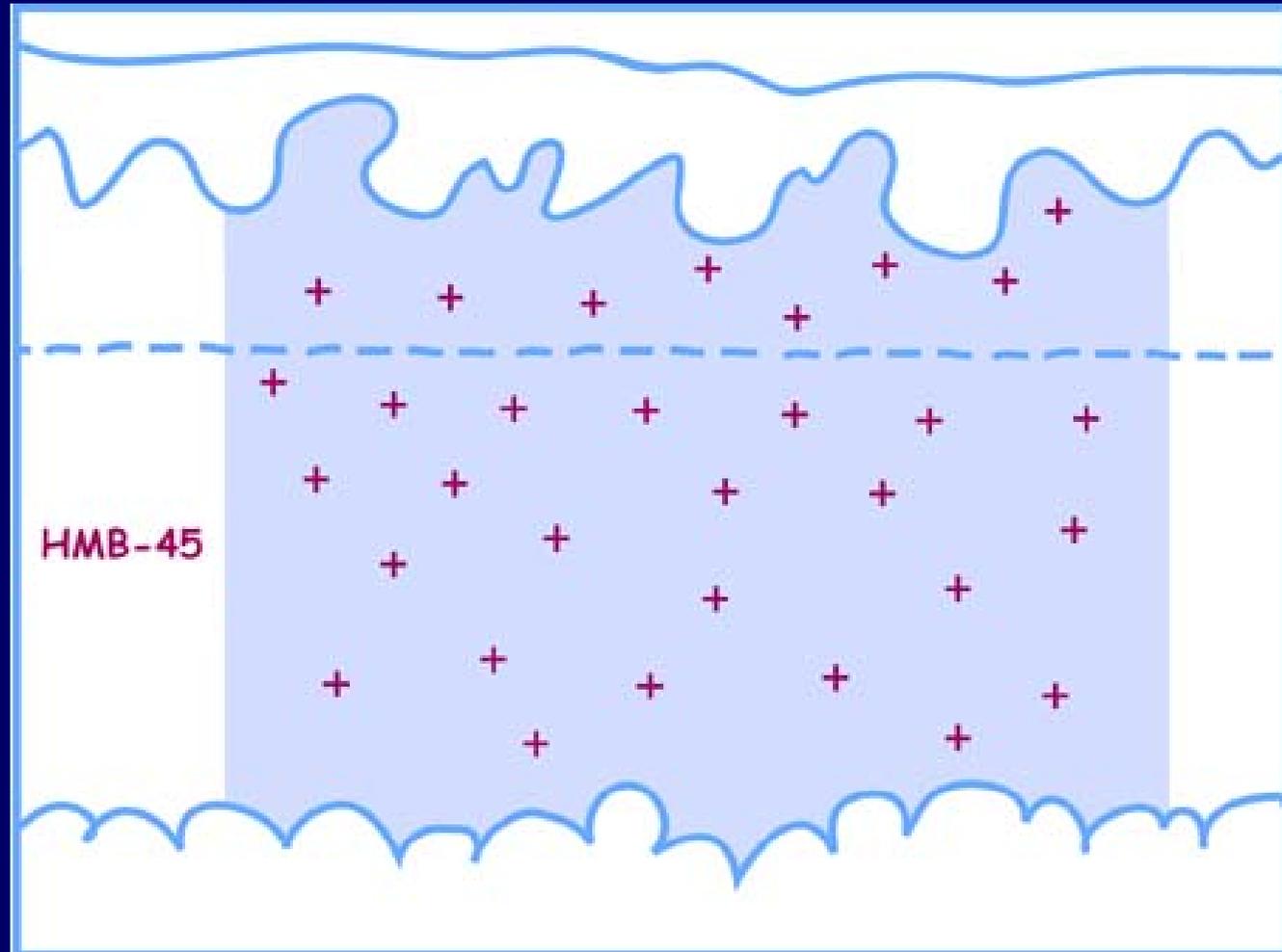
HMB45 : Topographie du marquage

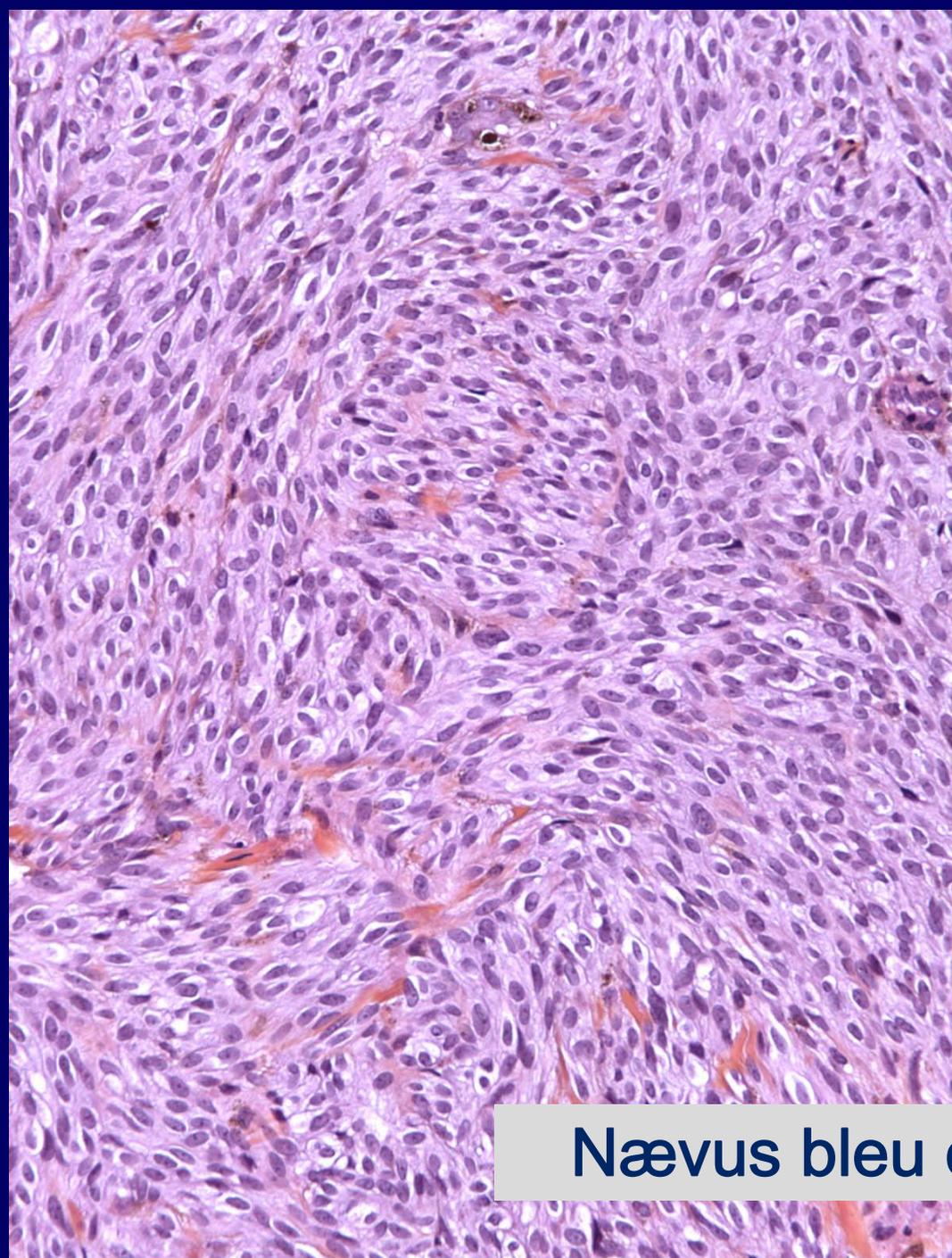
Profils de marquage à connotation variable

Lésion dermique

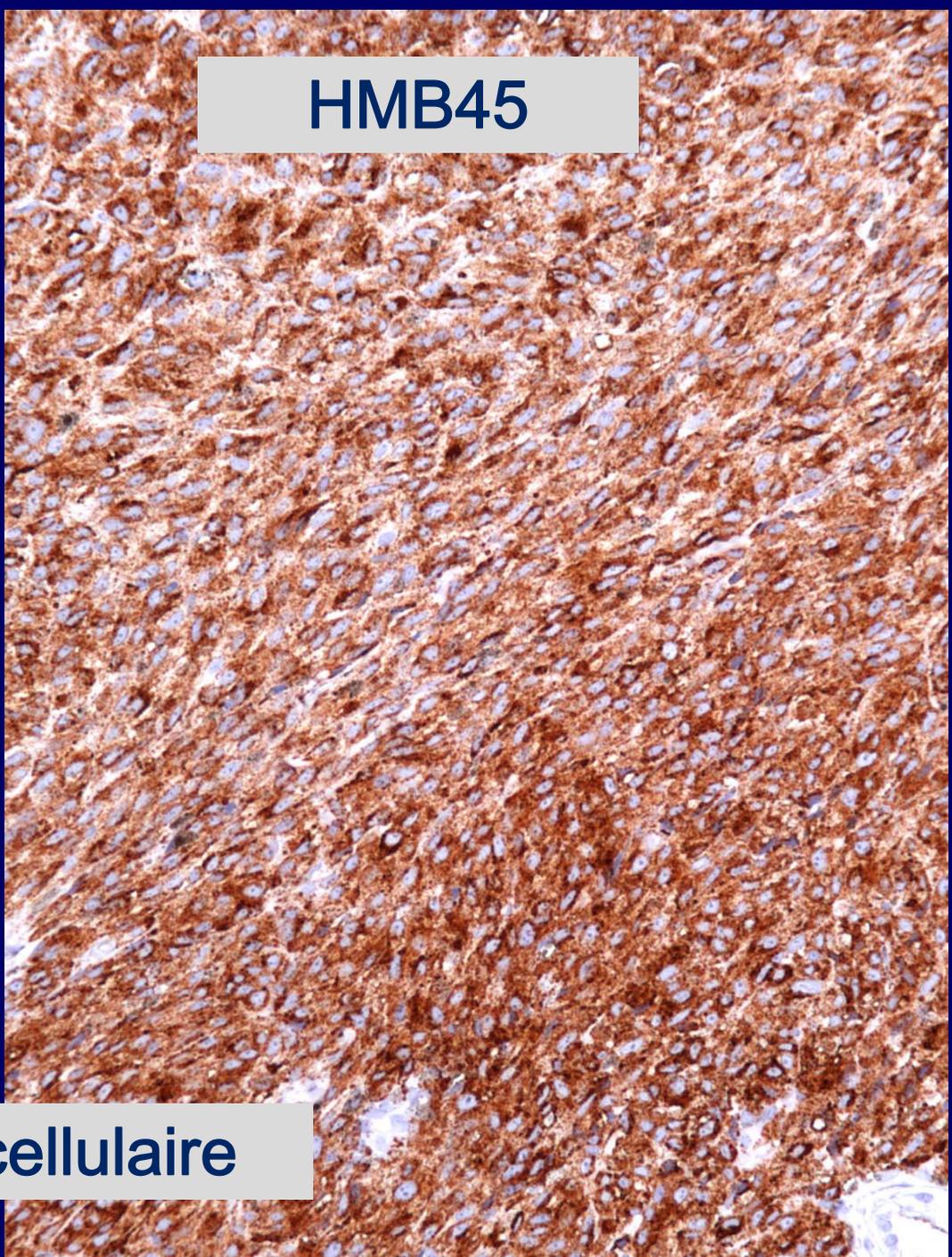
Positivité diffuse

- **Nævus bleu**
- **DPN** dermique
- **Mélanome**
 - primitif (régressif)
 - métastase





Nævus bleu cellulaire



HMB45

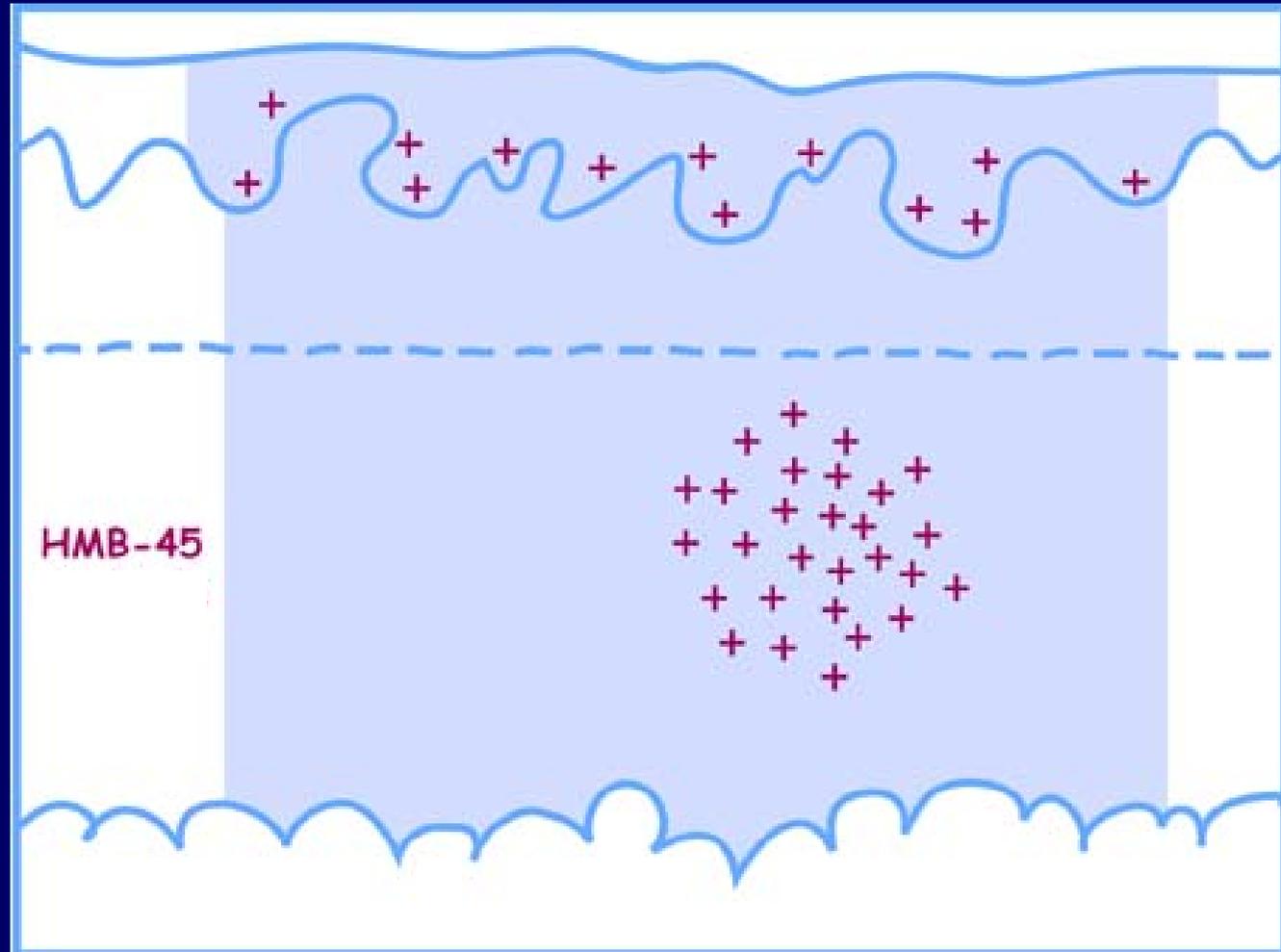
HMB45 : Topographie du marquage

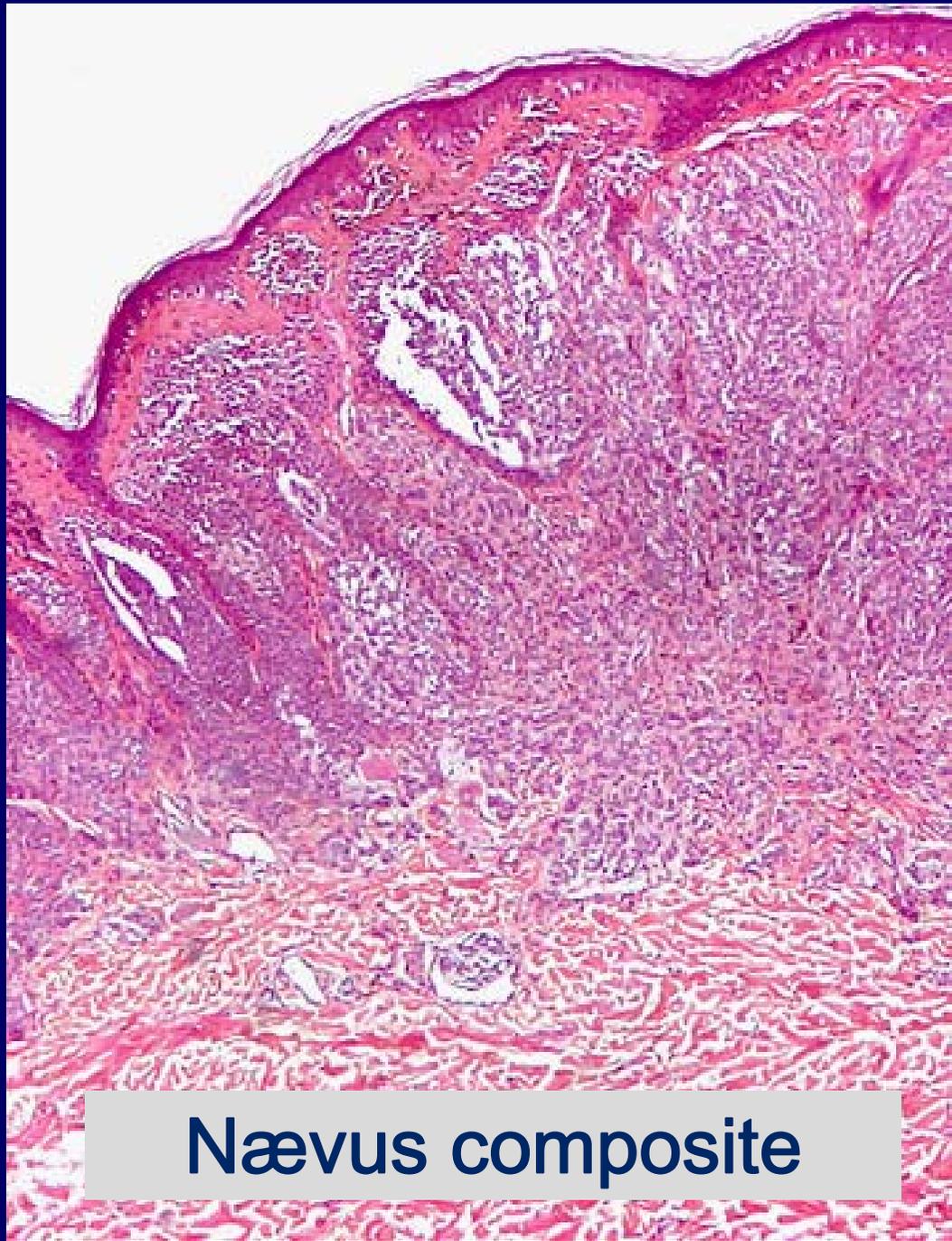
Profils de marquage à connotation variable

Lésion composée (ou dermique)

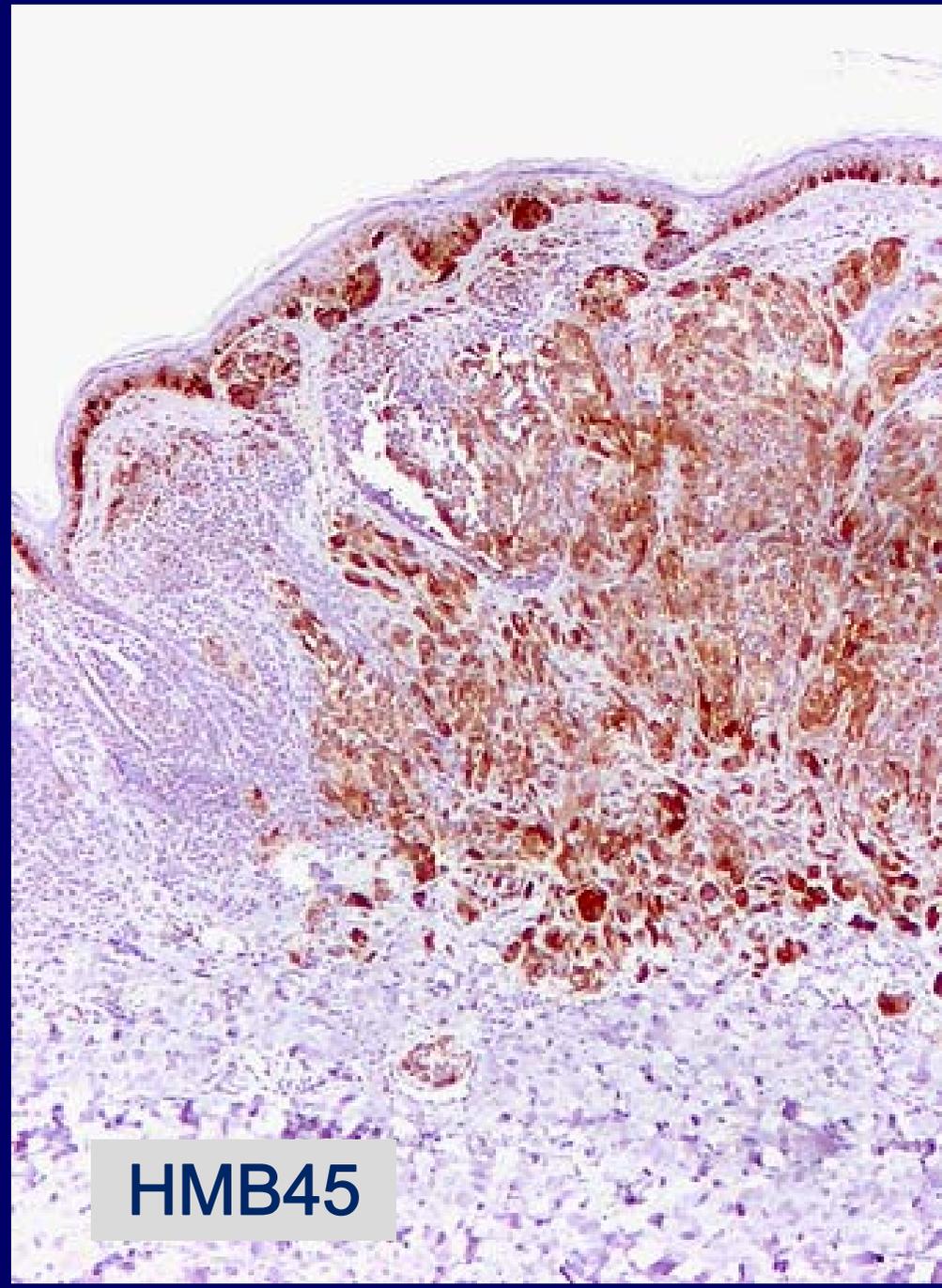
Clone positif dermique

- Nævus commun
(acquis / congénital)
clonal / composite
- Mélanome





Nævus composite



HMB45

Aide au diagnostic : Bénin / Malin

HMB45 : Topographie du marquage

- Marquage hétérogène, irrégulier : mélanomes ou diffus ou négatif (20%)
- Gradient de marquage
nævus composés communs (acquis / congénitaux), Spitz (mais aussi mélanome sur nævus)
- Marquage diffus
nævus bleu cellulaire, DPN, Reed, mélanomes
- Marquage dermique focal
clone bénin (nævus composite/clonal) ou clone malin

A interpréter avec prudence (contexte cytologique +)

Aide au diagnostic : Bénin / Malin **Melan-A/MART-1 (topographie du marquage)**

- **Marquage diffus** : **nævus** composés (communs, Spitz),
nævus bleu cellulaire, DPN
- **Marquage hétérogène** ou **diffus** : **mélanomes**
(types desmoplastiques souvent négatifs)
- Marquage irrégulier : nævus composite / clonal
- **Marquage négatif** : neuronævus

A corrélér au profil de marquage avec l'HMB45

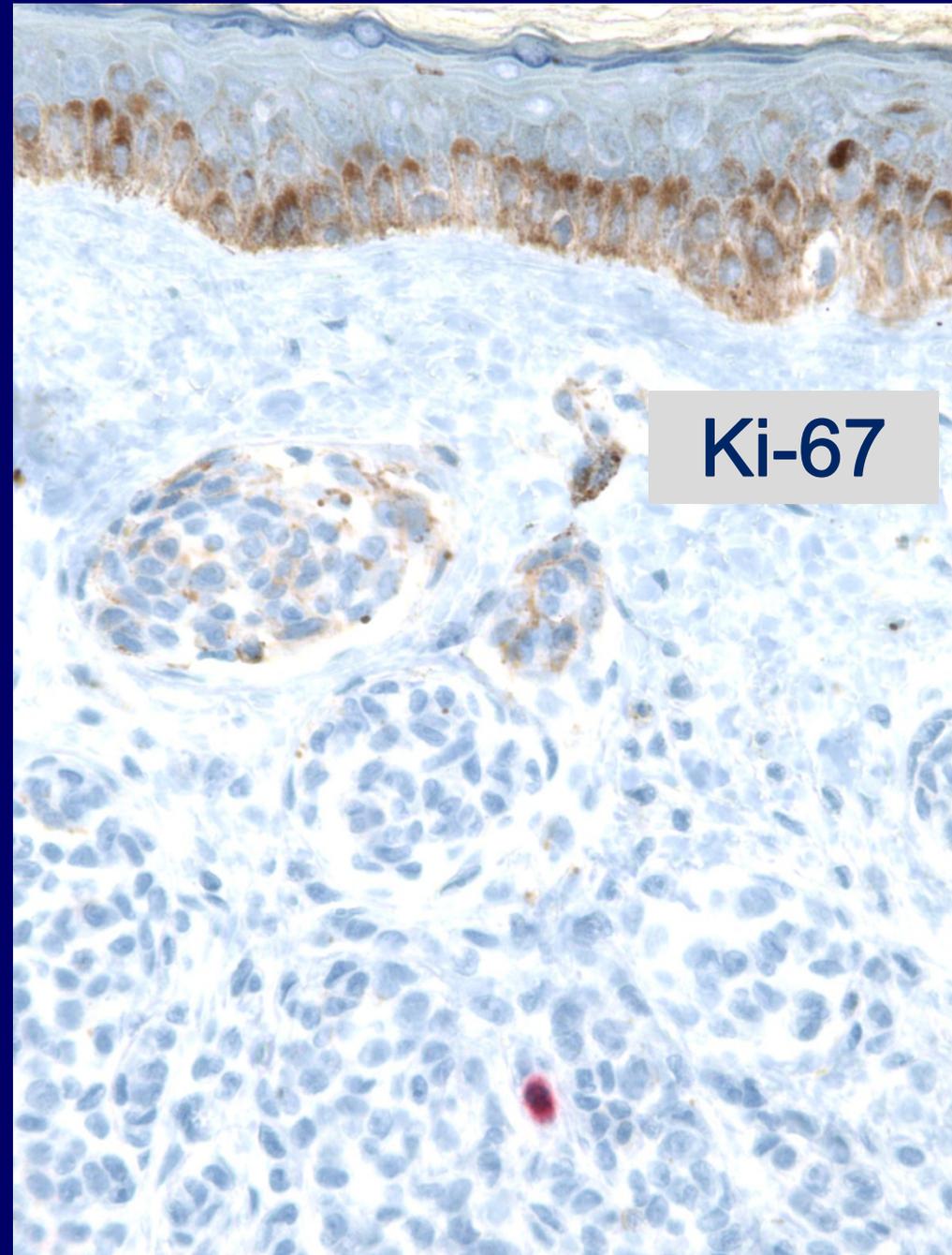
Données à interpréter avec prudence

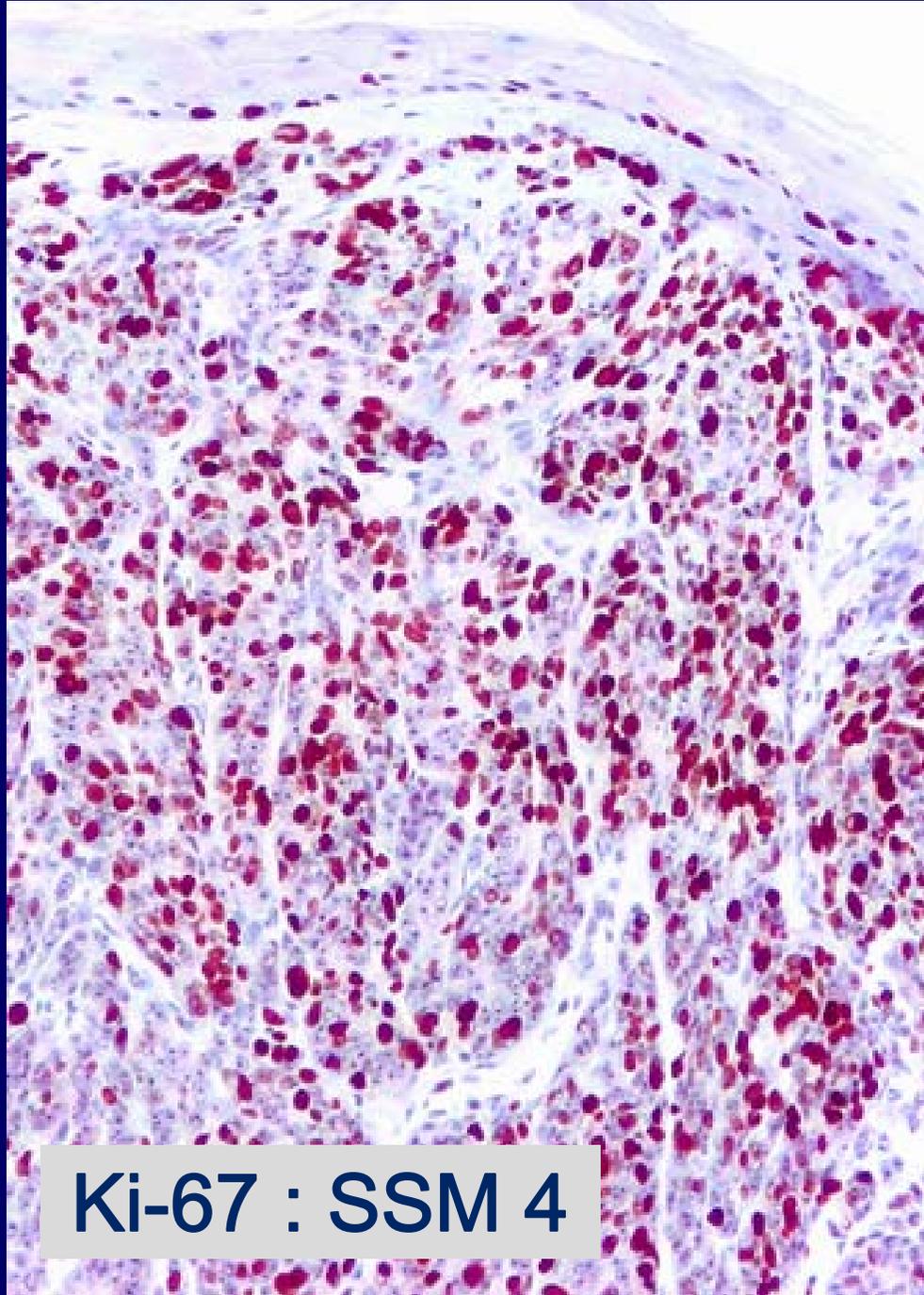
IHC n'est pas la panacée

Tumeurs mélaniques cutanées

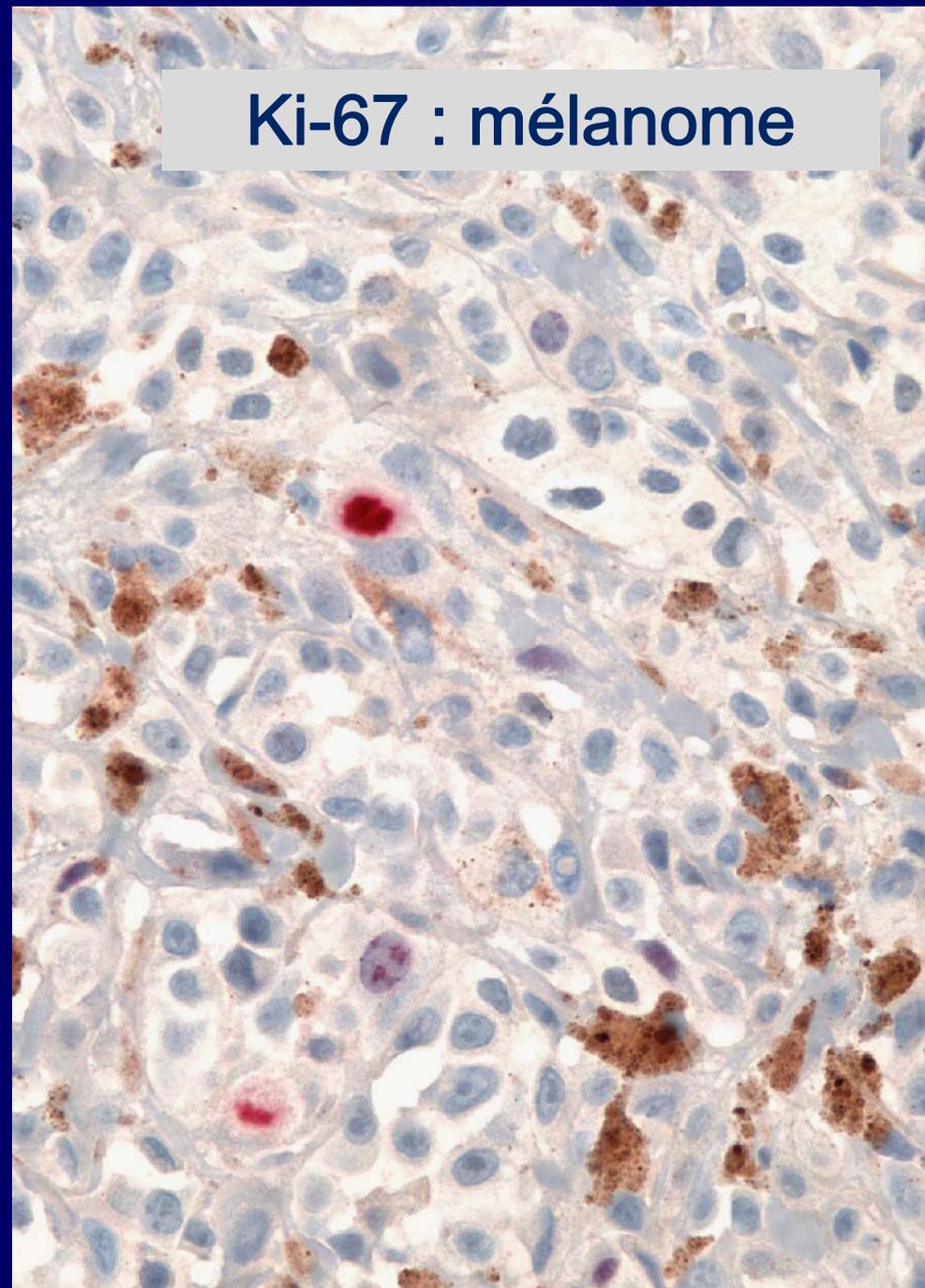
Ki-67 : % de noyaux marqués

- **Témoins positifs internes**
= kératinocytes de la basale
- **Cas non interprétables**
(Bouin) : mitoses +
- **Nature des cellules +**





Ki-67 : SSM 4



Ki-67 : mélanome

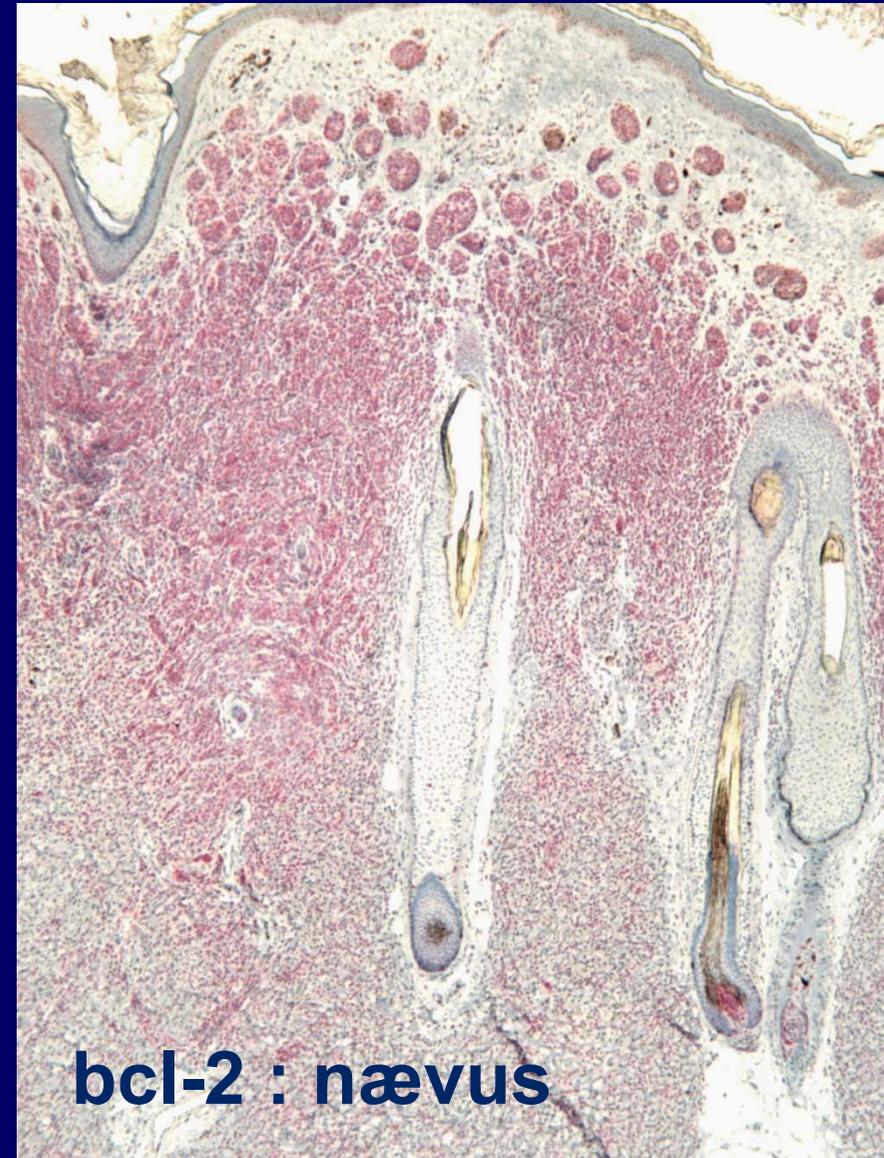
Ki-67 : % de noyaux marqués

- **Sans intérêt dans les lésions jonctionnelles pures ou très superficielles**
- Valeur dans la **population dermique**
attention aux **lymphocytes** et vaisseaux («bruitage»)
- **< 5%** dans les **nævus**
mais également dans les mélanomes
- **> 20%** dans les **mélanomes**
mais parfois également dans les nævus (Spitz)

A interpréter avec prudence

Tumeurs mélaniques cutanées : IHC p53 (noyaux) et bcl-2 (cytoplasme)

- **Intérêt très limité**
- Résultats discordants
- Intérêt pronostique de p53 dans les mélanomes (corrélation avec Ki-67)
- **Ne pas utiliser ces marqueurs en routine**



Tumeurs mélaniques cutanées : Bénin / Malin

Ce qu'il faut retenir sur l'IHC

- **Diagnostic entre bénin / malin**
 - cas où l'IHC peut être utile : **lésions épaisses**
 - cas où l'IHC est inutile : **lésions superficielles**
- **HMB45** : sa positivité n'est pas synonyme de malignité
- **Melan-A/MART-1** : marque bien les tumeurs **bénignes**
- **Ki-67** : utile
- **IHC** : pas toujours contributive

n'est qu'un élément du diagnostic

Tumeurs mélaniques cutanées ambiguës

Aide au diagnostic

- Histologie standard
- Immunohistochimie
- FISH : 4 sondes

Place de la génétique
dans l'aide au diagnostic

Mélanomes : anomalies génétiques

- **SSM (et NM)**

- mutations oncogène **BRAF** (7q34)
- perte chromosomes 9p (CDKN2, p16), 10q, **6q**, 8p
- gain chromosomes 1q, **6p**, 7 (B-raf), 8q, 17q et 20q

- **Dubreuilh (LMM)**

- rares mutations de BRAF
- perte chromosome 13q et 17p

Mélanomes : anomalies génétiques

- **SSM (et NM)**
 - mutations oncogène **BRAF** (7q34)
 - perte chromosomes 9p (CDKN2, p16), 10q, **6q**, 8p
 - gain chromosomes 1q, **6p**, 7 (B-raf), 8q, 17q et 20q
- **Dubreuilh (LMM)**
 - rares mutations de BRAF
 - perte chromosome 13q et 17p
- **ALM**
 - **amplification 11q13** (Cyclin D1) : 50% cas
 - anomalies 5p et 12q
- **Spitz : gain 11p** (mutations HRas : 17/35 des nævus de Spitz)

Bastian B et al. Classifying of melanocytic tumors based on DNA copy number changes. *Am J Pathol* 2003;163:1765-70.

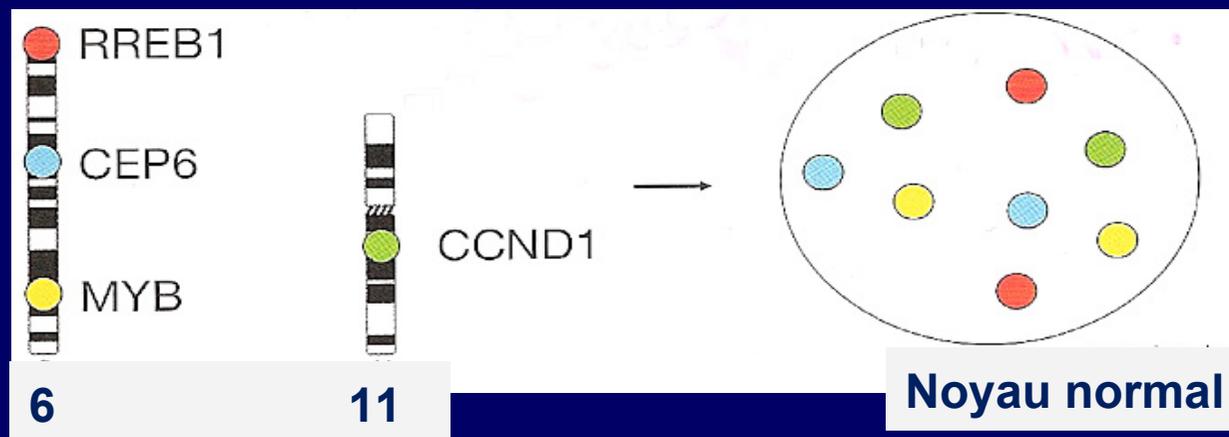
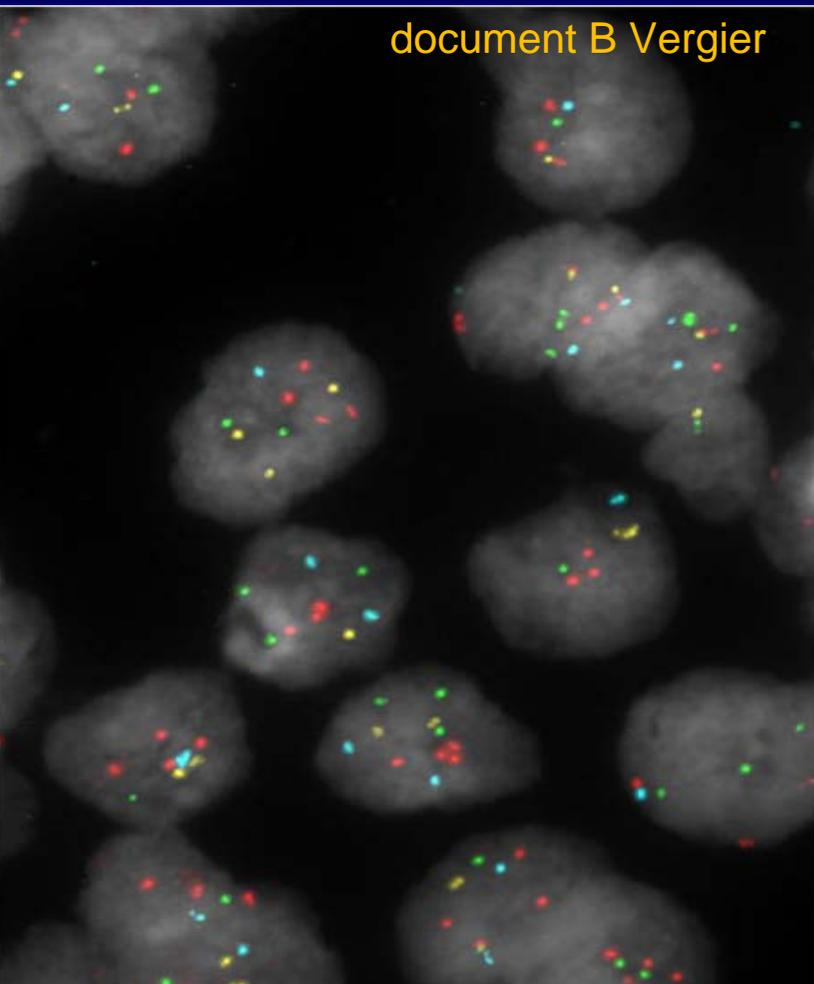
Maldonado JL et al (Bastian). Mechanisms of cell-cycle arrest in Spitz nevi with constitutive activation of the MAP-kinase pathway. *Am J Pathol* 2004;164:1783-87.

FISH interphasique : sonde 4 couleurs Abbott

LSI RREB1 / MYB / CCND1 (documents B Vergier)

Chromosomes 6 et 11

document B Vergier



1) Rouge RREB1 6p25 : % de noyaux $\neq 2$
Seuil $\geq 63\%$

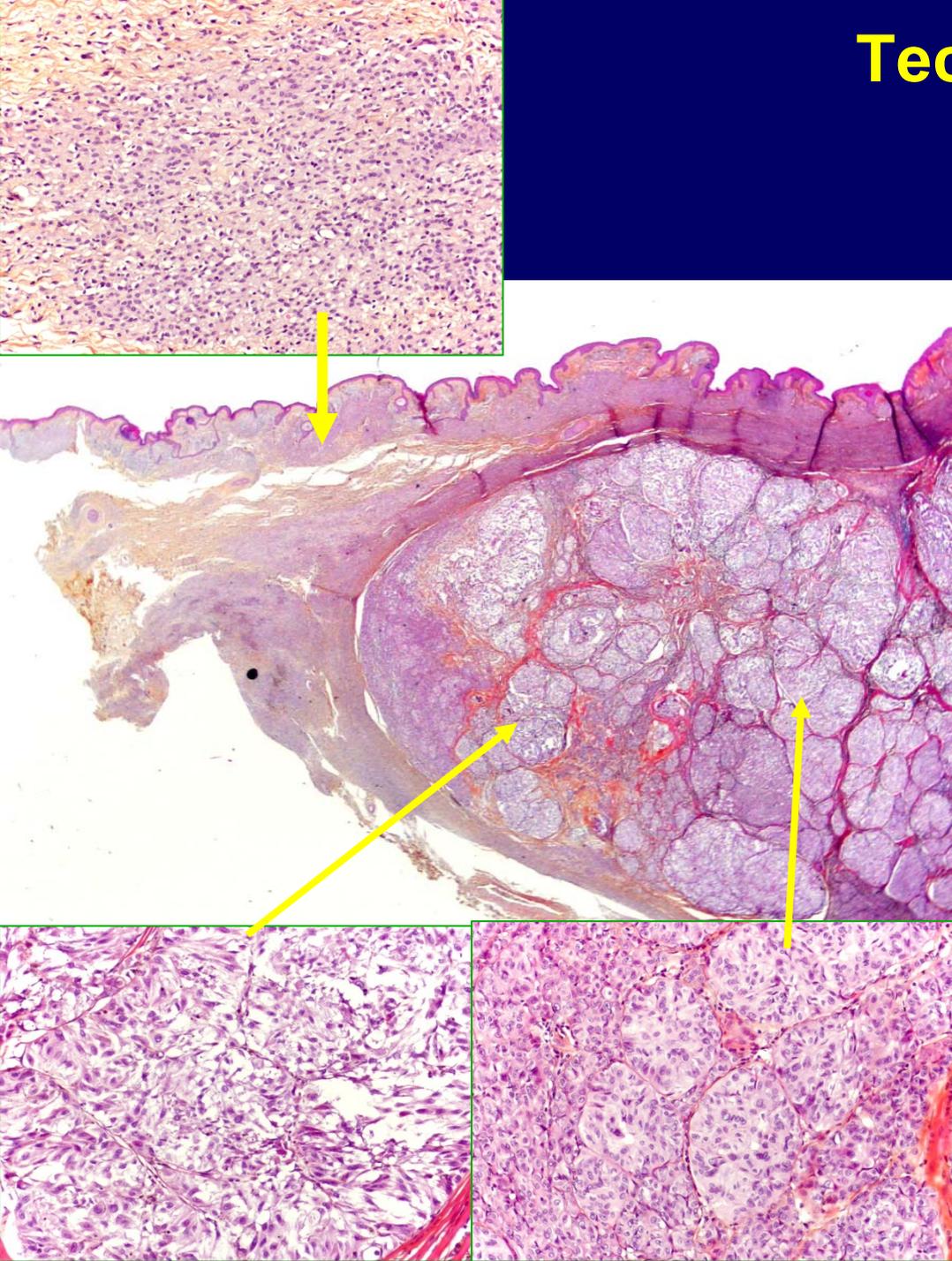
2) Doré MYB 6q23 : moyenne de signaux / noyau
Seuil ≥ 2.5

3) Vert CCDN1 11q13 : moyenne de signaux / noyau
Seuil ≥ 2.5

4) Ratio Doré/Bleu CEP6 : % de noyaux $\neq 1$
(perte de MYB / CEP6) Seuil $\geq 31\%$

Positif si un seul critère

Technique (Vergier B et al.)



- Fixation au formol
- Importance de repérer zones à examiner en FISH
- Pas de connaissance du diagnostic
- Comptage de 30 noyaux dans 3 zones différentes
- Aide : tableur Excel

FISH interphasique : sonde 4 couleurs Abbott LSI RREB / MYB / CCND1

Exemple de résultat négatif homogène

CCDN1 / RREB1 / MYB / CEP6 : 2 / 2 / 2 / 2

Exemple de résultat positif homogène

CCDN1 / RREB1 / MYB / CEP6 : 2 / 2 / 1 / 2

Résultats - phase 1 (mélanome / nævus)

Vergier B et al.

- **23 mélanomes**

- 3 / 23 ininterprétables
- 16 / 20 positifs homogènes
- 4 / 20 négatifs

- **21 nævus**

- 1 / 21 non interprétable
- 1 / 20 positif
(1 seul critère : délétion MYB)
- 19 / 20 négatifs

- **Rendement : 91,5%**

- **Sensibilité : 88%**

- **Spécificité : 95%**

- **Valeur prédictive + : 94,5%**

- **Valeur prédictive - : 82%**

Materiel - phase 2 (Vergier B et al.)

38 lésions mélanocytaires ambiguës

	Total	Malin A+ / A+	Bénin A- / A-	Discordant A- / A+
Syndrome nævus dysplasique	2	0	2	0
Tumeur de Spitz	26	13	7	6
Melanome simulant nævus	8	7	0	1
Nævus "atypique"	2	0	0	2

Lecture en double aveugle

A+ (malin ou plutôt malin) / A- (bénin ou plutôt bénin)

Résultats : 38 lésions mélanocytaires ambiguës

	Total	Malin A+ / A+	Bénin A- / A-	Discordant A- / A+
Synd. nævus dysplasique	2	0	2/2 neg	0

NI : Non interprétable (fixation ?)

pos : FISH positive

neg : FISH négative

Résultats : 38 lésions mélanocytaires ambiguës

	Total	Malin A+ / A+	Bénin A- / A-	Discordant A- / A+
Synd. nævus dysplasique	2	0	2/2 neg	0
Tumeur de Spitz	26	2/13 NI 4/11 neg 7/11 pos	1/7 NI 6/6 neg 0/6 pos	0/6 NI 4/5 neg 1/5 pos

NI : Non interprétable (fixation ?)

pos : FISH positive

neg : FISH négative

Résultats : 38 lésions mélanocytaires ambiguës

	Total	Malin A+ / A+	Bénin A- / A-	Discordant A- / A+
Synd. nævus dysplasique	2	0	2/2 neg	0
Tumeur de Spitz	26	2/13 NI 4/11 neg 7/11 pos	1/7 NI 6/6 neg 0/6 pos	0/6 NI 4/5 neg 1/5 pos
Melanome simulant un nævus	8	1/7 NI 3/6 neg 3/6 pos	0	1/1 NI

NI : Non interprétable (fixation ?)

pos : FISH positive

neg : FISH négative

Résultats : 38 lésions mélanocytaires ambiguës

	Total	Malin A+ / A+	Bénin A- / A-	Discordant A- / A+
Synd. nævus dysplasique	2	0	2/2 neg	0
Tumeur de Spitz	26	2/13 NI 4/11 neg 7/11 pos	1/7 NI 6/6 neg 0/6 pos	0/6 NI 4/5 neg 1/5 pos
Melanome simulant un nævus	8	1/7 NI 3/6 neg 3/6 pos	0	1/1 NI
Nævus atypique	2	0	0	2/2 neg

NI : Non interprétable (fixation ?)

pos : FISH positive

neg : FISH négative

Résultats : 38 lésions mélanocytaires ambiguës

	Total	Malin A+ / A+	Bénin A- / A-	Discordant A- / A+
Synd. nævus dysplasique	2	0	2/2 neg	0
Tumeur de Spitz	26	2/13 NI 4/11 neg 7/11 pos	1/7 NI 6/6 neg 0/6 pos	0/6 NI 4/5 neg 1/5 pos
Melanome simulant un nævus	8	1/7 NI 3/6 neg 3/6 pos	0	1/1 NI
Nævus atypique	2	0	0	2/2 neg
TOTAL	38	3/20 NI 7/17 neg 10/17 pos	1/9 NI 8/8 neg 0/8 pos	2/9 NI 6/7 neg 1/7 pos

NI : Non interprétable (fixation ?)

pos : FISH positive

neg : FISH négative

FISH : Résultats du test (Vergier B et al.)

Phase 1 : mélanome/nævus

- 4/44 NI (0,09%)
- Sensibilité : 88%
- Spécificité : 95%
- Valeur PP : 94,5%
- Valeur PN : 82%

Phase 2 : lésions ambiguës

- 6/38 NI (0,15%)
- Sensibilité : 59%
- Spécificité : 100%
- VPP : 100%
- VPN : 53,3%

- Très forte spécificité de ce test FISH
- Très forte valeur prédictive positive
- Aide +++ si le test est positif

Lésions mélaniques ambiguës intra-épidermiques pures

- Lésion **inclassable** dans cadre nosologique précis
- Atypies cyto-architecturales modérées sans aspect malin avéré : utiliser **terminologie descriptive** (ajouter : «sans connotation pronostique»)
- Atypies sévères : pondérer diagnostic avec **âge**
- Lésions curables par **exérèse limitée** (5 mm)
- Surveillance clinique

IHC non contributive, FISH impossible

Lésions mélaniques ambiguës dermiques pures ou épidermo-dermiques

- Lésion **inclassable** dans un cadre nosologique
- Tenir compte de l'**âge**, de la **taille** lésionnelle, des **mitoses**, de l'**architecture** et de la **densité**
- **IHC** : HMB45, MelanA, Ki67 (sauf lésions minces)
FISH : lésions épaisses ++
- Lésion **atypique sans aspect malin avéré** :
Terminologie descriptive + surveillance clinique
Marges : lésion mince (5 mm) ; épaisse (1 cm)
- Lésions épaisses : **ganglion sentinelle ?**

Lésions mélaniques ambiguës

Conduite à tenir

- Pondérer les critères histologiques avec les données cliniques (âge +) : confrontation
- Ne pas affirmer la malignité si doute
- Parler de lésion histologiquement atypique
- Exprimer clairement le degré de suspicion
- Mesurer épaisseur et marges

Lésions mélaniques ambiguës

Conduite à tenir

- Pondérer les critères histologiques avec les données cliniques (âge +) : confrontation
- Ne pas affirmer la malignité si doute
- Parler de lésion histologiquement atypique
- Exprimer clairement le degré de suspicion
- Mesurer épaisseur (si invasif) et marges
- Ré-excision : marge fonction de l'épaisseur / site
- Surveillance clinique
- **Ne pas inclure dans registre / protocole parmi mélanomes certains**

Et... dans l'avenir, intérêt de la **FISH** pour des lésions ambiguës épaisses

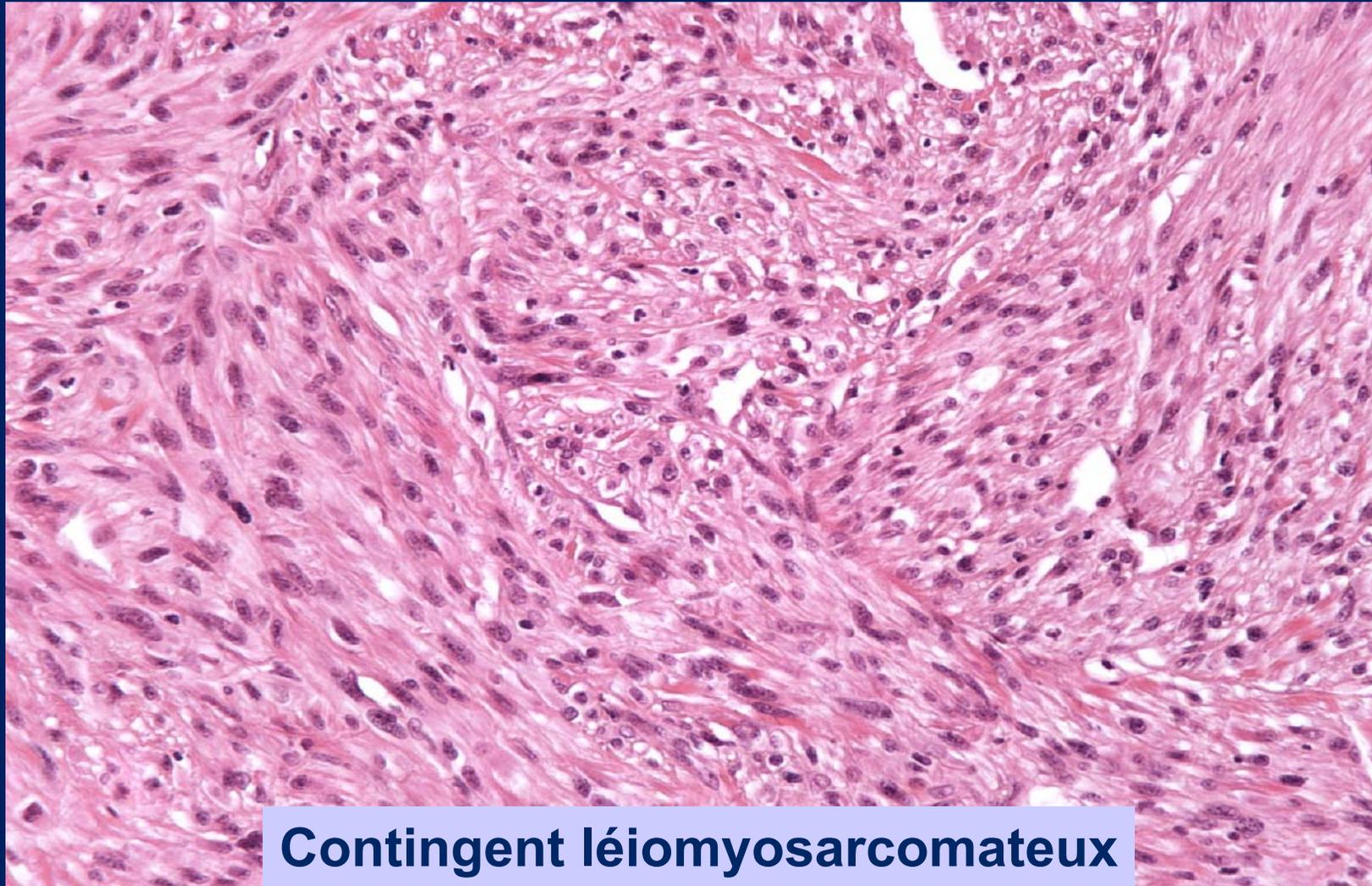
Mélanomes dédifférenciés

(avec ou sans différenciation divergente)

- **Perte des marqueurs mélaniques**
PS100 comprise
- **Acquisition d'un phénotype divergent**
 - **léiomyosarcomateux** : actine muscle lisse, caldesmone
 - **rhabdomyoblastique** : desmine, myogénine
 - chondroïde : PS100 (!)
 - **ostéosarcomateux** : IHC trompeuse
 - PNET : CD99
 - etc ...
- **Lésion primitive** (focal +) ou **métastase !!!**

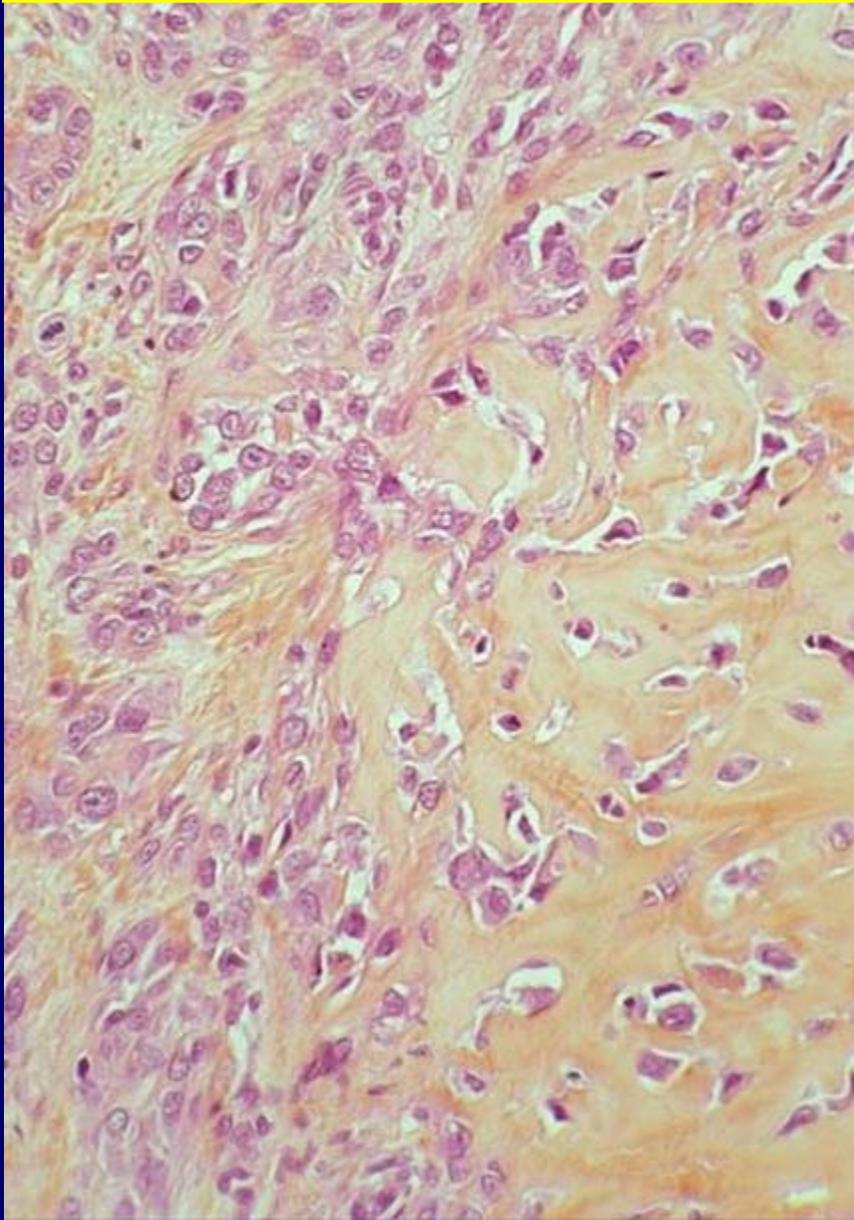
Mélanomes dédifférenciés

Flexion musculaire lisse dans un mélanome vulvaire
de type MLM à flexion desmoplastique

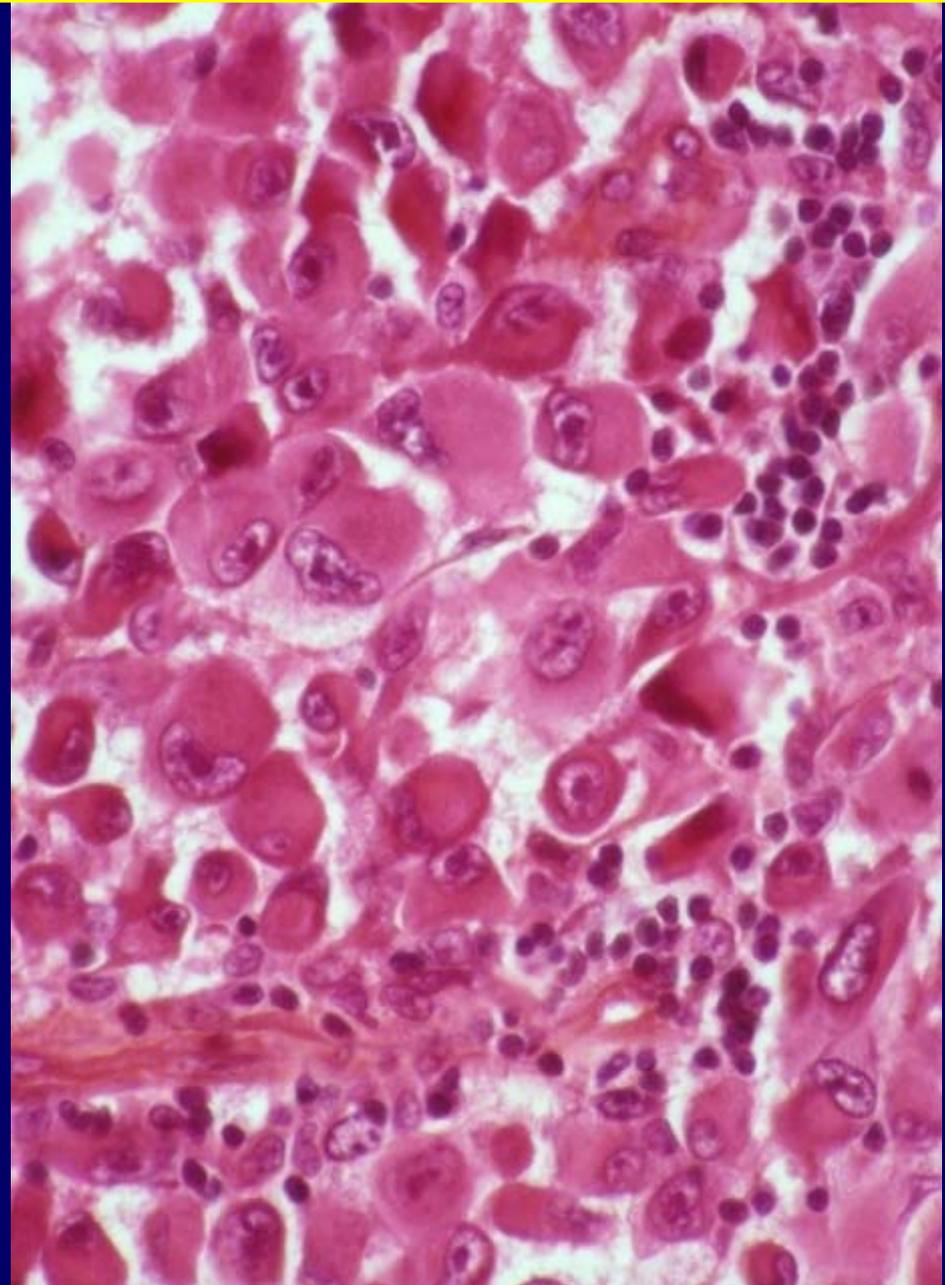


Contingent léiomyosarcomateux

Mélanome squelettogène



Mélanome rhabdoïde



Mélanome hyperpigmenté «de type animal»

- Très rare, simule un mélanome équin
- 9-85 ans, **cuir chevelu** ++, tronc
- Nodule très pigmenté, 1 à 4 cm

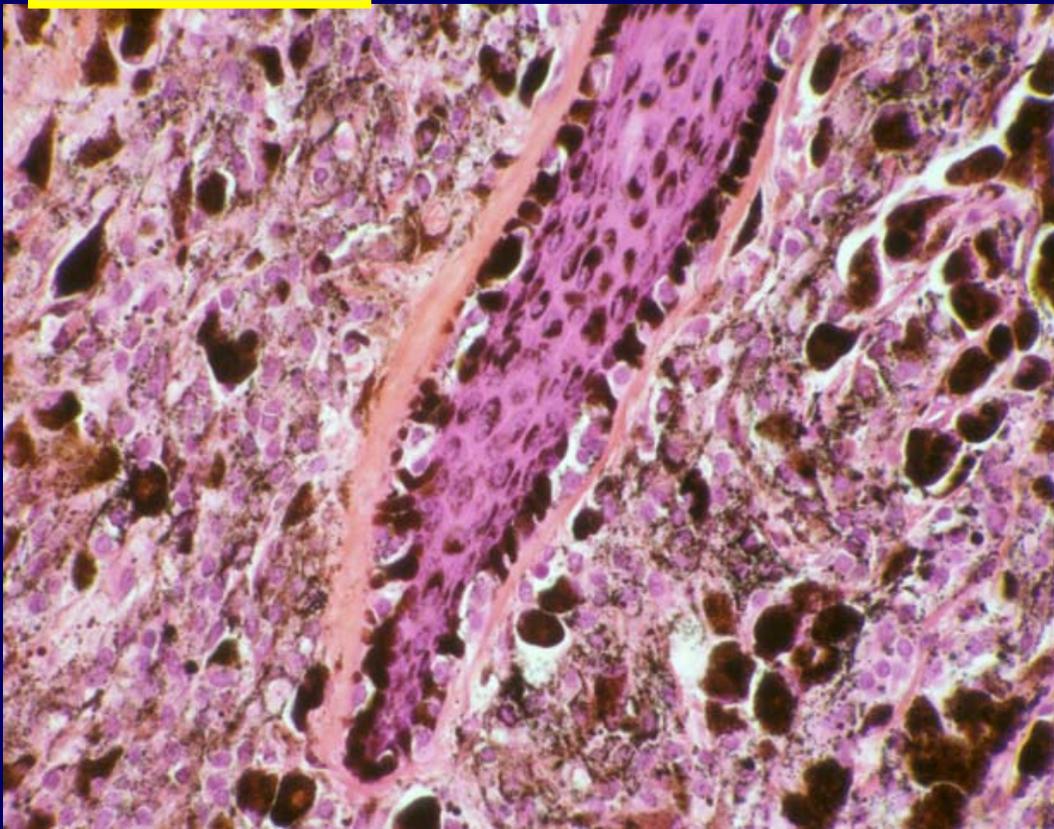
humain



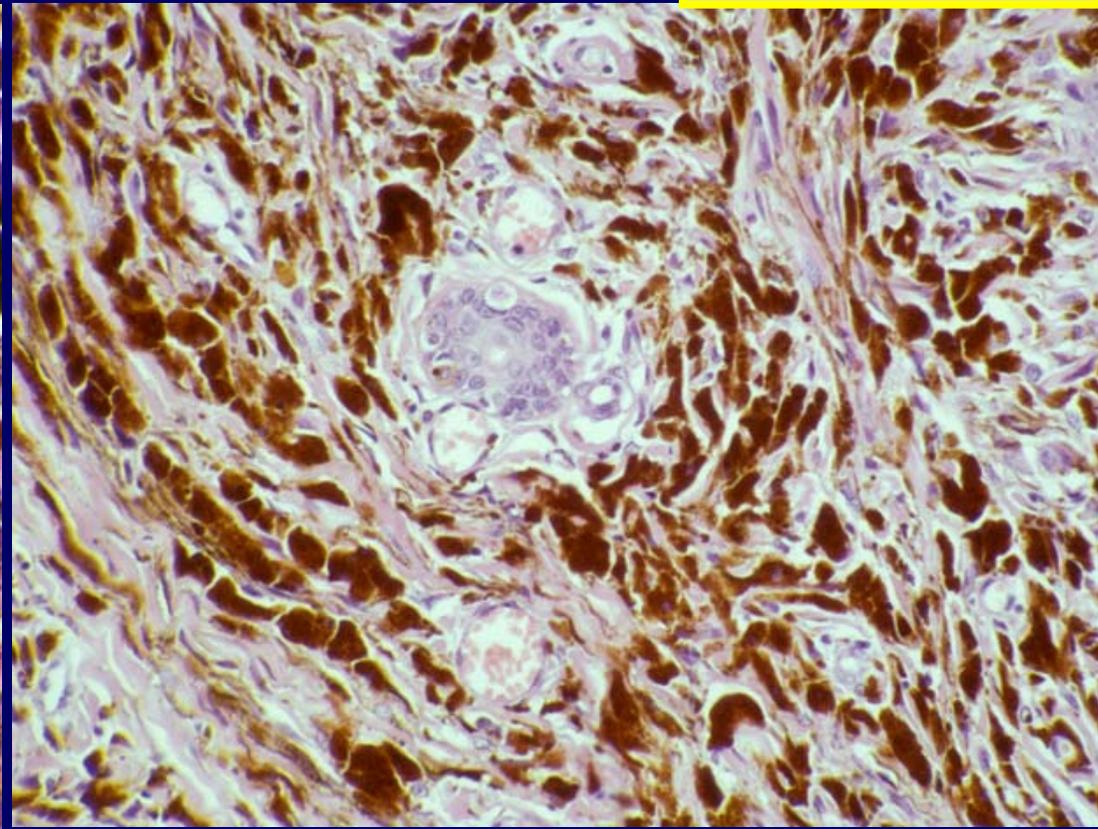
Mélanome hyperpigmenté «de type animal»

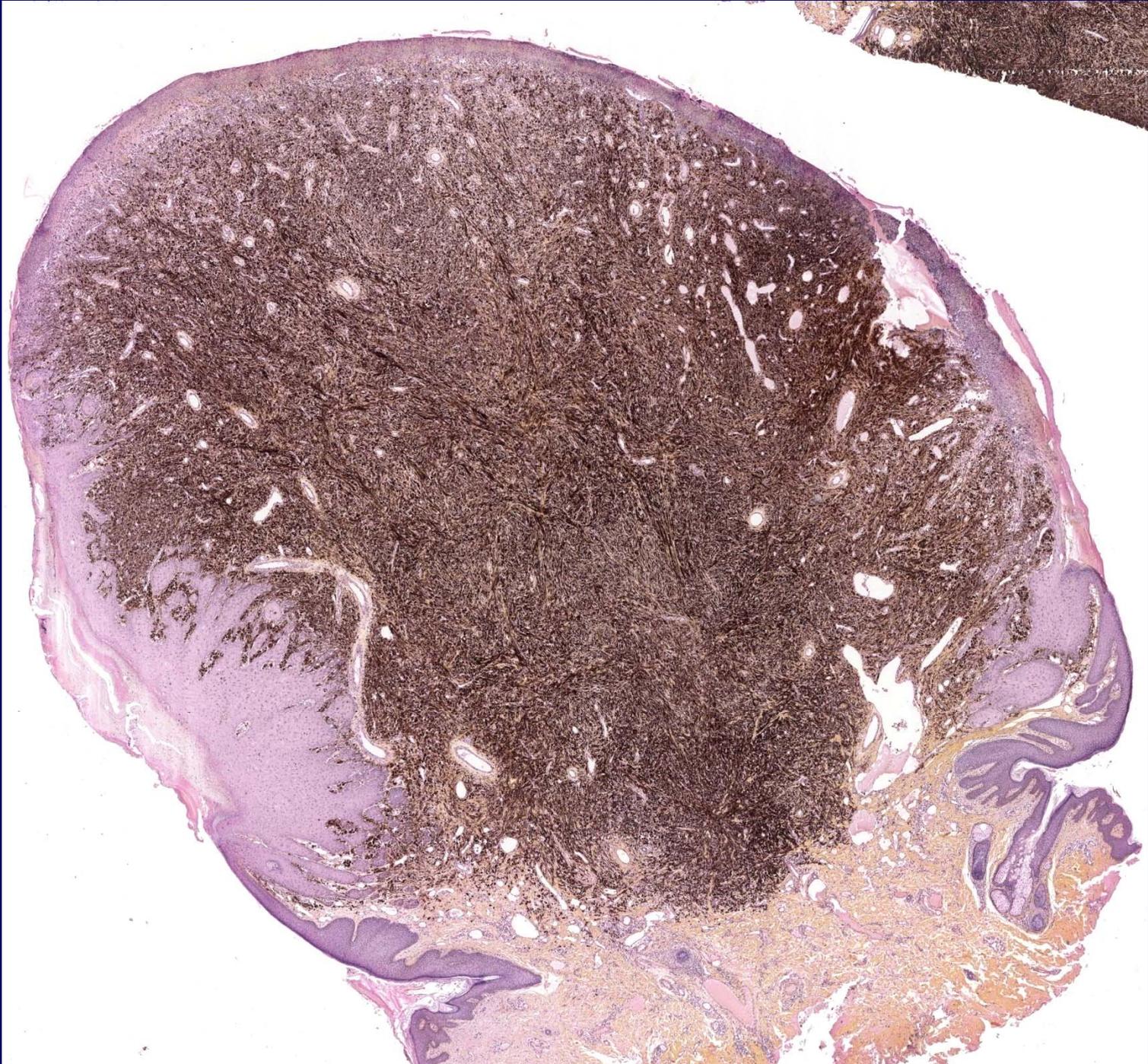
- Amas dermiques confluents de cellules fusiformes parfois masquées par les nombreux mélanophages
- Activité jonctionnelle discrète, mitoses rares

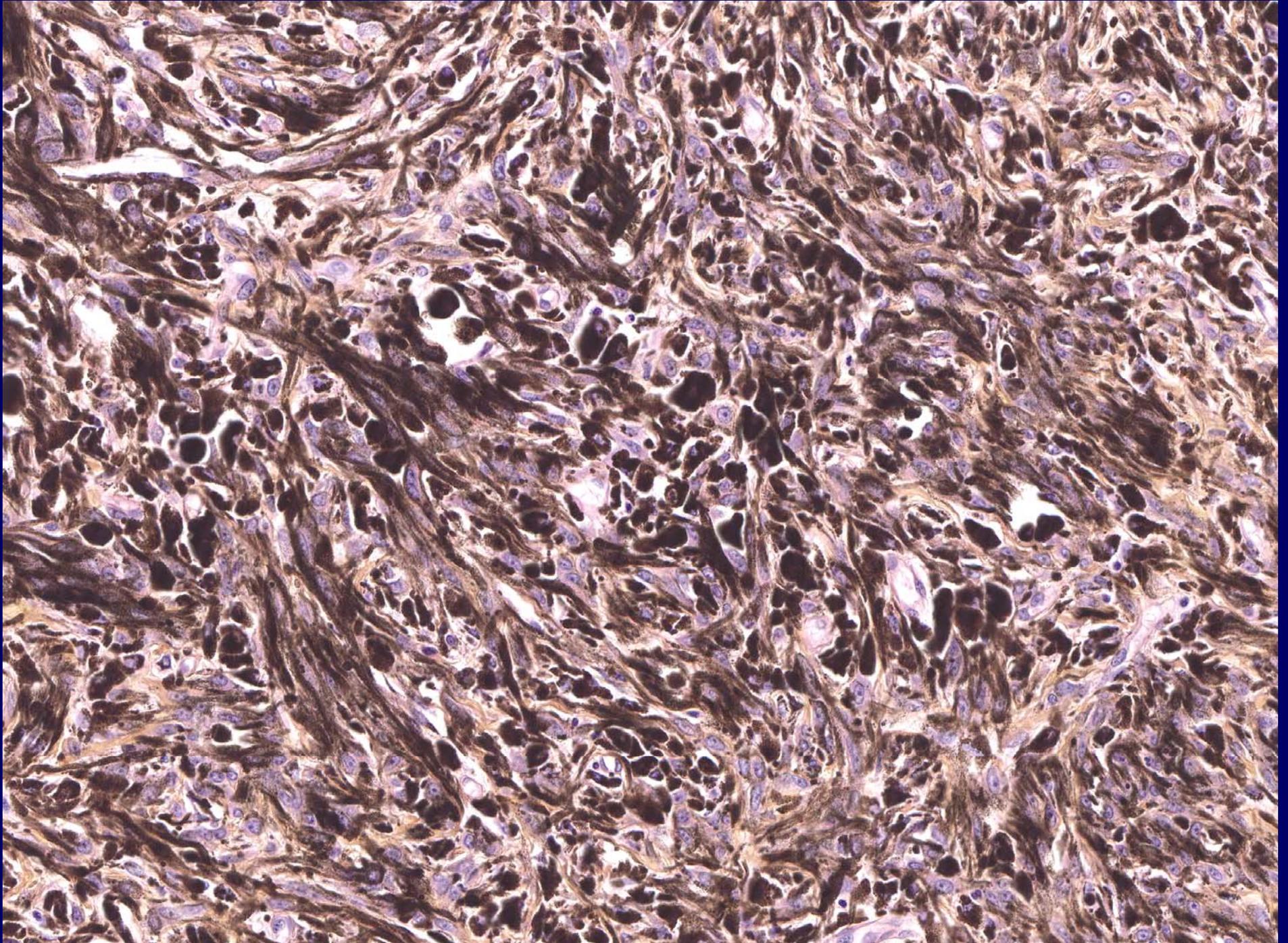
équien



humain



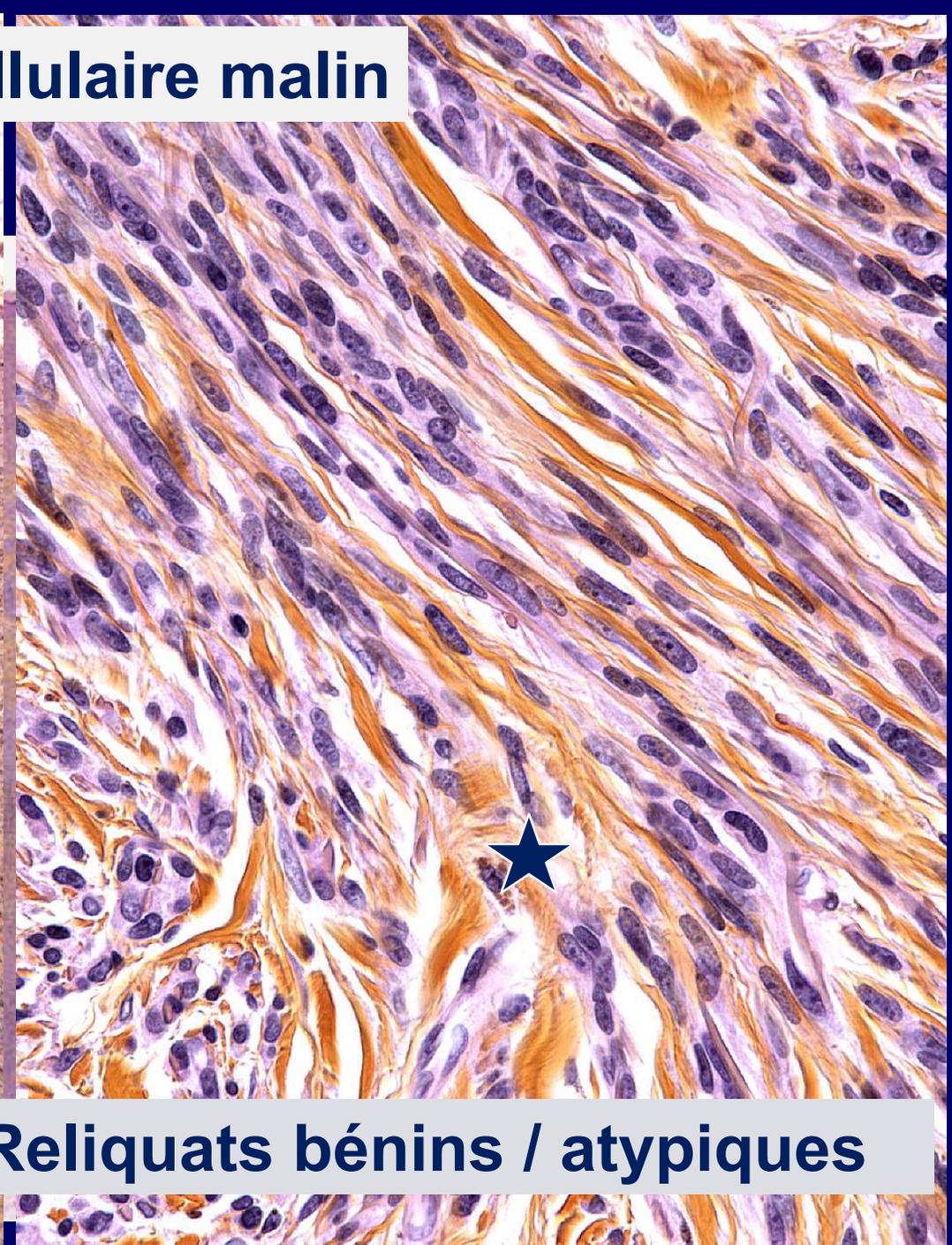
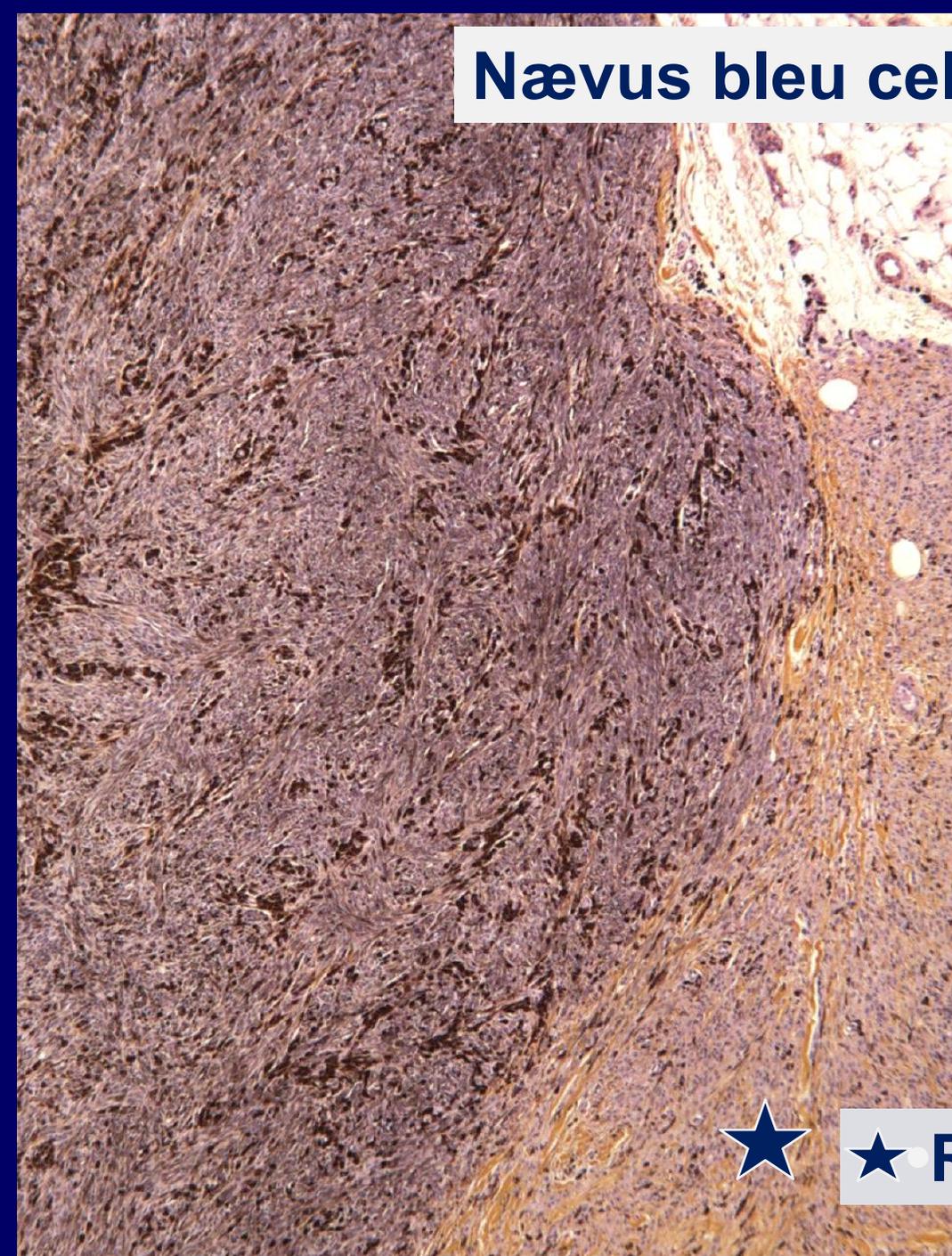




Mélanome de type animal

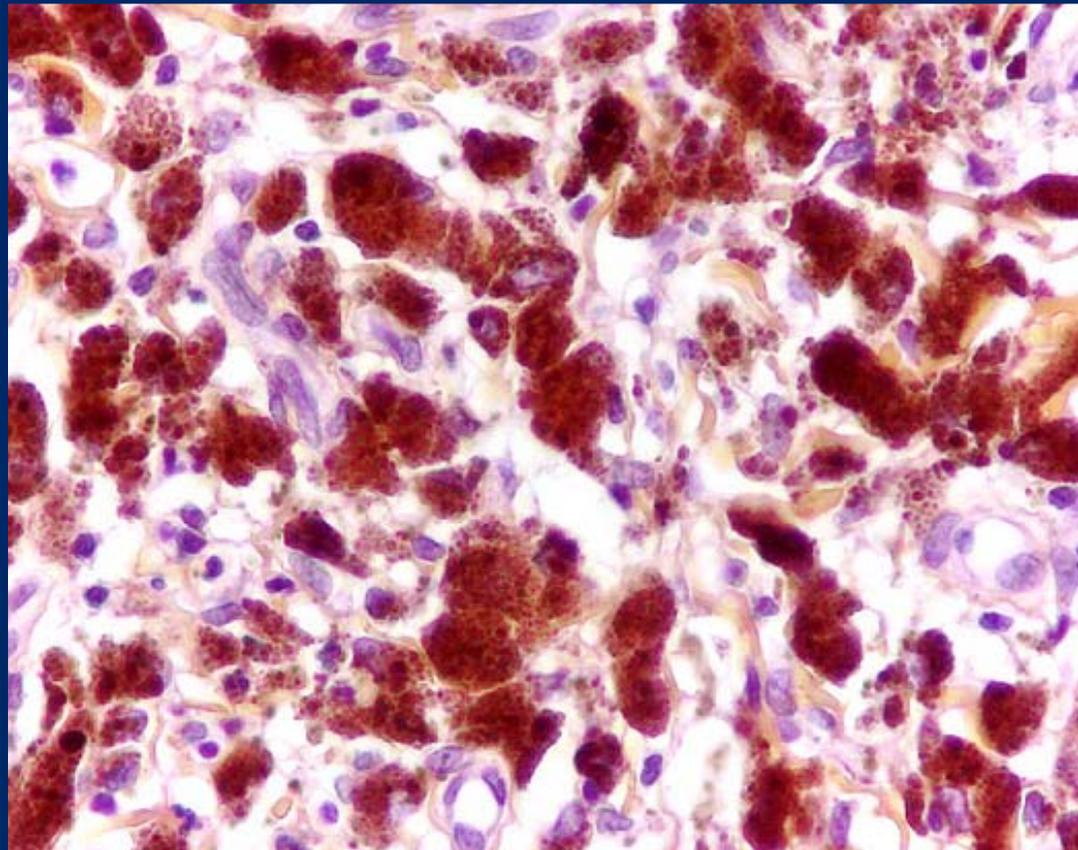
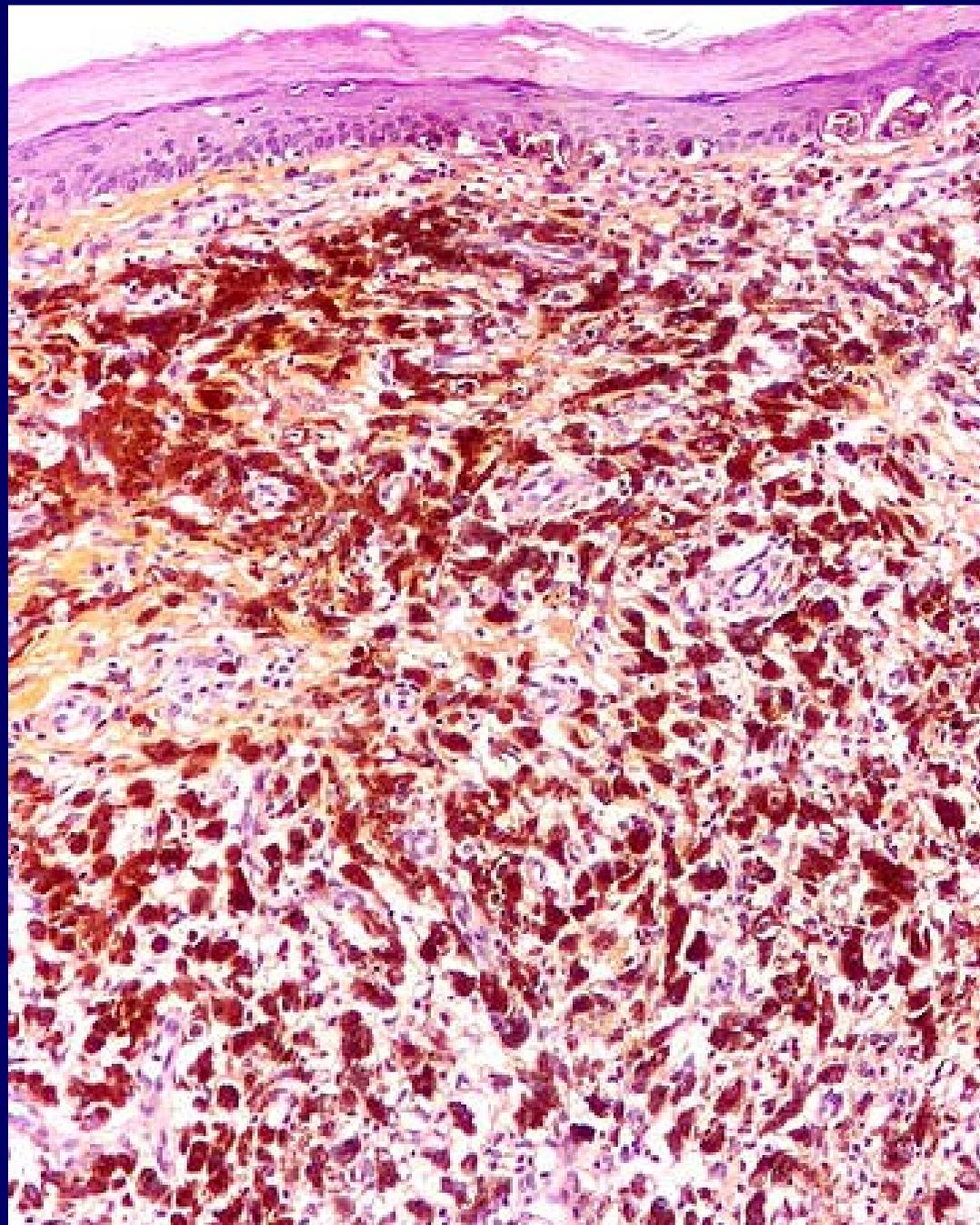
- Evolution
 - ?? longue (métastases tardives)
- Diagnostic différentiel
 - Nævus
 - nævus bleu cellulaire
 - DPN
 - nævus pigmenté inclassable
 - Mélanome
 - métastase
 - nævus bleu malin (de novo +)
 - mélanome régressif

Nævus bleu cellulaire malin



★ Reliquats bénins / atypiques

Mélanome régressif





Faux positif ? Faux négatif ?

ForPath (1^{ère} partie) Bruxelles, 9 mai 2009

- L'expérience est le nom flatteur que l'on donne à ses erreurs (O Wilde)
- **Les erreurs font progresser**
- Le pathologiste malchanceux progresse grâce à ses propres erreurs
- Le pathologiste chanceux progresse grâce aux erreurs des autres !

Merci pour votre attention