

Module 10	Cancérologie	Oncohématologie	Auteur : Pr Lipsker et Pr Cribier
Titre	CANCERS CUTANES EPITHELIAUX. EPIDEMIOLOGIE, ETIOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, DIAGNOSTIC, PRINCIPES DE TRAITEMENT		
Objectifs pédagogiques	<ul style="list-style-type: none"> ○ Connaître l'épidémiologie des carcinomes cutanés ○ Connaître la prise en charge diagnostique et thérapeutique des carcinomes cutanés 		
ENC Item 149	Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques		
Objectifs ENC :	<ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnostiquer une tumeur cutanée, épithéliale ou mélanique. ○ Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient. 		

Les carcinomes cutanés épithéliaux sont les plus fréquents des cancers humains. Leur incidence augmente régulièrement du fait de l'allongement de la durée de vie et des habitudes comportementales, en particulier l'exposition solaire répétée. Si la grande majorité des carcinomes cutanés sont de bon pronostic, leur caractère récidivant et multiple, et le fait qu'ils touchent volontiers une population âgée donc fragile, font qu'ils représentent un grave problème de santé publique.

On distingue deux grands types de carcinomes cutanés épithéliaux.

Les carcinomes basocellulaires (CBC), les plus fréquents (2/3 des carcinomes cutanés chez le sujet immunocompétent) sont des tumeurs d'évolution lente, essentiellement locale qui ne métastasent pour ainsi dire jamais.

Les carcinomes spinocellulaires ou épidermoïdes cutanés (CE) ont une évolution locale beaucoup plus agressive et peuvent métastaser.

Bien que développés au départ de la même cellule, le kératinocyte, ces deux cancers (CBC et CE) ont une physiopathogénie et un comportement totalement différent, ce qui justifie de les présenter séparément.

LE CARCINOME BASOCELLULAIRE

I. Epidémiologie

Les CBC touchent en France environ 70 individus pour 100 000 habitants par an. Cette incidence varie en fonction du phototype et de la latitude. Ainsi dans les pays de fort ensoleillement pour une population de phototype clair comme en Australie, l'incidence est estimée à 400 cas pour 100 000 habitants par an.

La plupart des carcinomes cutanés surviennent après 50 ans et de manière apparemment sporadique.

Cependant, il existe des maladies congénitales rares prédisposant à leur développement comme le xeroderma pigmentosum qui est lié à un déficit autosomal récessif dans les enzymes de réparation de l'ADN, et la naevomatose basocellulaire ou syndrome de GORLIN qui associe des anomalies du développement à des cancers multiples dont des carcinomes basocellulaires et qui est liée à un déficit congénital dans un gène impliqué dans le développement embryonnaire : le gène patched.

Précurseur : le CBC ne survient pas sur une lésion précancéreuse .

II. Etiologie

1) Le soleil

Le facteur causal le plus fréquemment évoqué est l'exposition solaire. Le soleil est effectivement capable soit directement par le biais du rayonnement UVB soit indirectement par la génération de radicaux libres (rayonnement UVA) d'altérer le génome des cellules. Si ces altérations touchent des gènes clés du fonctionnement cellulaire en particulier ceux contrôlant la prolifération de la cellule, elles peuvent entraîner sa transformation cancéreuse. Deux types d'exposition solaires peuvent être néfastes: les expositions intermittentes aiguës sur une peau non préparée (coups de soleil sur une courte période de vacances) ou l'exposition chronique (expositions répétées sur de longues années).

Cette relation étroite entre le soleil et les cancers cutanés est illustrée par le fait que plus de 80% d'entre eux surviennent sur des zones photoexposées.

Les dangers du rayonnement solaire sur la peau sont étroitement corrélés au phototype cutané. Ainsi, les peaux les plus claires prenant volontiers des coups de soleil, sont plus à risque que les peaux de phototype foncé, bronzant rapidement.

2) Les autres agents carcinogènes sont essentiellement les rayons ultra-violet (cabines UV, photothérapie) et les radiations ionisantes responsables de CBC multiples du dos sur les zones irradiées.

III. Diagnostic

1) Diagnostic positif

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent des carcinomes cutanés et il survient dans les zones photoexposées dans plus de 85 % des cas. La localisation muqueuse ou palmoplantaire est possible mais exceptionnelle. Le CBC ne métastase pas mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner une destruction tissulaire importante et la mort.

Son incidence maximale est située entre 45 et 60 ans, sans prédominance de sexe.

Typiquement le CBC est une lésion perlée, papule arrondie translucide et télangiectasique qui va s'étaler progressivement. Il existe plusieurs entités anatomo-cliniques de gravité variable.

Le carcinome basocellulaire **nodulaire** est une tumeur ferme, bien limitée, lisse, pouvant simuler une lésion kystique. Sa surface peut devenir squameuse. C'est la forme la plus fréquente (60 % des cas). Il existe des formes micronodulaires.

Le carcinome basocellulaire **sclérodermiforme** (5% des cas) associe une intense fibrose à la prolifération tumorale et se présente sous la forme d'un placard atrophique infiltré mal limité. Sa surface est volontiers blanchâtre et ses limites imprécises. Cette forme récidive plus volontiers. Des formes infiltrantes intermédiaires entre le carcinome nodulaire et le carcinome sclérodermiforme existent (10 à 15 % des cas).

Le carcinome basocellulaire **superficiel ou pagétoïde** est une plaque à peine surélevée d'évolution très lente et centrifuge, ayant volontiers une bordure perlée qui s'observe sur le tronc surtout et a tendance à la multiplicité (10 à 25 % des cas).

Des formes **pigmentées ou tatouées** sont liées à la présence dans la tumeur de pigments mélaniques et sont parfois de diagnostic difficile avec une tumeur mélanocytaire.

Les formes **ulcéreuses** taillées à pic dans un bourrelet perlé peuvent se voir soit d'emblée soit au cours de l'évolution d'un CBC. Cependant dans certains cas, les bords ne sont ni surélevés ni indurés, on parle alors **d'ulcus rodens** volontiers péri-orificiel. L'ulcération peut avoir une évolution extensive et destructrice: il s'agit de formes dites térébrantes pouvant atteindre les structures musculaires ou osseuses sous-jacentes.

2) Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les autres tumeurs cutanées comme le carcinome spinocellulaire, l'hyperplasie sébacée, les tumeurs annexielles, plus rarement le mélanome dans les formes pigmentées. La distinction entre carcinomes CBC et CE est parfois difficile même pour un œil habitué. Ceci souligne l'intérêt de la biopsie qui permet de confirmer et de préciser le diagnostic et le type histologique.

IV. Anatomie-pathologique

Si le diagnostic de carcinome cutané est volontiers posé cliniquement, il faudra néanmoins toujours le confirmer par une analyse biopsique qui permettra de plus d'en préciser le type histologique et ainsi d'adapter le geste thérapeutique.

Typiquement, le carcinome basocellulaire est formé d'amas cellulaires compacts de petites cellules basaloides et basophiles à limites nettes à disposition périphérique pallissadique, arrondis plus ou moins anastomosés entre eux dont certains peuvent être appendus à l'épiderme. Il peuvent s'associer à une fibrose du derme. Des images de différenciation (pilaires, kératinisantes, kystiques) sont possibles. Les formes infiltrantes ou sclérodermiformes sont associées à un stroma volontiers dense et fibreux et ont des limites souvent imprécises.

V. Evolution, Pronostic

Le CBC n'entraîne presque jamais de métastase, mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner des destructions tissulaires importantes et la mort. Ces formes évoluées peuvent

nécessiter le recours à une chirurgie mutilante aux conséquences fonctionnelles et esthétiques parfois lourdes.

Une surveillance régulière (tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans à vie) est recommandée pour dépister une récurrence de la lésion mais aussi en raison du risque élevé d'apparition de nouveaux carcinomes cutanés.

VI. Traitement

1) Caractéristiques tumorales à prendre en compte

Souvent, il s'agit d'une tumeur de petite taille (< 1 cm) qui est d'emblée excisée avec une marge de 3 à 5 mm. Le prélèvement doit systématiquement faire l'objet d'un examen histopathologique qui (1) affirmera le diagnostic et (2) précisera le caractère complet ou non du geste. Lorsqu'il s'agit de tumeurs de plus volumineuse, difficile à exciser d'emblée, le geste thérapeutique sera toujours guidé par une analyse **histologique** préalable qui permet de s'assurer du diagnostic et de définir le degré de gravité de la tumeur. Celui-ci s'accroît pour les CBC depuis la forme superficielle jusqu'à la forme sclérodermiforme ou térébrante. Dans tous les cas également, **la taille** de la tumeur doit être prise en compte. Pour un même type anatomoclinique une tumeur de taille supérieure ou égale à 2 centimètres devra être traitée de manière plus agressive. De même certaines **localisations à haut risque** de récurrence (région en « H » du visage : rétro-auriculaire, paupière, sillon nasogénien; cuir chevelu, extrémités) devront être prises en considération dans la décision thérapeutique. Enfin on tiendra compte du **caractère primitif ou récurrent** de la tumeur. Le risque de récurrence est évalué à environ 5 % des CBC. Après une première récurrence le risque de récurrence ultérieure dépasse 40 %.

2) Choix thérapeutiques

Le **traitement de choix est la chirurgie** car elle permet un contrôle histologique de la pièce d'exérèse et permet ainsi d'affirmer son caractère complet ou non. Les marges d'exérèse varieront de quelques millimètres à un centimètre en fonction des critères de gravité définis plus haut. Elle va de la simple exérèse suture en ambulatoire à l'exérèse en deux temps avec reconstruction plastique sous anesthésie générale en fonction de l'importance du geste à réaliser.

Les autres méthodes sont schématiquement réservées à des malades inopérables ou pour certaines localisations. Il s'agit essentiellement de la radiothérapie (electron ou curie thérapie)

et de la cryochirurgie (azote liquide). D'autres techniques sont en cours d'évaluation comme la photothérapie dynamique topique, les injections locale d'interferon etc. Une **chimiothérapie** est rarement nécessaire mais peut être intéressante dans les formes de grande taille pour réduire la masse tumorale avant l'intervention.

3) Traitement préventif : Il repose sur la photoprotection et le suivi régulier des patients à risques.

LE CARCINOME EPIDERMOIDE

I. Epidémiologie

L'incidence des carcinomes épidermoïdes cutanés est plus faible que celle des CBC: 10 à 20 pour 100 000 habitants/an en France chez l'homme et 5 à 10/ 100 000 habitants chez la femme. En Australie, l'incidence est de 250 pour 100 000 habitants. Ici encore donc le degré d'ensoleillement et le phototype sont des facteurs de risques importants.

Comme les CBC, la plupart des CE surviennent de manière apparemment sporadique. Un déficit immunitaire favorise la survenue de CE (ex. : sujets transplantés sous immunosuppresseurs, sujets atteints de LLC,...).

Il existe aussi des maladies congénitales prédisposant à leur développement comme le xeroderma pigmentosum qui est lié à un déficit autosomal récessif dans les enzymes de réparation de l'ADN, et l'epidermodysplasie verruciforme, génodermatose rare, autosomique récessive caractérisée par une infection chronique de la peau par des papillomavirus (HPV) en particulier des formes oncogéniques exposant au risque de transformation des lésions verruqueuses.

(a) Précurseurs

Contrairement au CBC, le CE survient volontiers sur une lésion précancéreuse. Les plus fréquentes sont :

- les kératoses UV-induites (kératoses actiniques),
- les radiodermites
- les brûlures,

- les plaies chroniques,
- le lichen scléreux génital, le lichen érosif buccal,
- certaines lésions muqueuses virales à HPV

II. Etiologie

1) Le soleil

L'exposition solaire chronique est le facteur causal principal. Le soleil est responsable de la formation de lésions précancéreuses sur la peau photo-exposée, appelées kératoses actiniques ce qui explique que les lésions sont situées surtout chez les personnes âgées dans les zones photo-exposées. Ces lésions peuvent régresser spontanément ou au contraire se transformer en un authentique carcinome épidermoïde, Les phototypes clairs sont plus touchés

2) Les papillomavirus

Le deuxième facteur carcinogène important est d'origine virale: il s'agit des papillomavirus oncogènes. L'infection par ces virus prédispose aux carcinomes épidermoïdes des muqueuses. Ainsi, une grande majorité des cancers du col de l'utérus et de l'anus sont liés à des HPV oncogènes. Des HPV semblent aussi jouer un rôle dans la survenue très fréquente de carcinomes épidermoïdes cutanés dans la population des sujets greffés immunodéprimés et dans une maladie dont la cible génétique est encore non identifiée : l'épidermodysplasie verruciforme. Cependant, dans ces deux situations les UV jouent un rôle de co-facteur important dans la genèse de ces lésions qui restent le plus souvent localisées aux zones photo-exposées.

Chez les patients immunocompétents les HPV ne semblent pas responsables de carcinomes épidermoïdes cutanés.

3) Autres carcinogènes

D'autres facteurs carcinogènes peuvent favoriser le développement des CE. Il s'agit de l'exposition aux radiations ionisantes, à l'arsenic (autrefois employé dans plusieurs préparations thérapeutiques ou pesticides et revenant actuellement sur la scène thérapeutique) et au tabac (en particulier pour le carcinome épidermoïde de la lèvre inférieure, souvent annoncé par, ou associée à, une leucoplasie buccale).

III. Diagnostic

1) Diagnostic positif

Le carcinome spinocellulaire ou épidermoïde (CE), d'apparition volontiers plus tardive que le CBC, après 60 ans, est souvent précédé de lésions précancéreuses. Il représente environ 1/3 des carcinomes cutanés et sa répartition selon le sexe est de 2 hommes pour une femme. L'atteinte des muqueuses n'est pas rare.

Il s'agit typiquement d'une lésion croûteuse, jaunâtre, indurée avec ulcération centrale. Elle peut parfois prendre un caractère végétant ou bourgeonnant.

Des formes verruqueuses de faible malignité : papillomatose orale floride de la muqueuse buccale, ou carcinome cuniculatum de la plante des pieds à développement endophytique, ont été décrites.

Le carcinome intraépithélial (in situ) ou maladie de Bowen est une lésion strictement limitée à l'épiderme et n'ayant pas franchi la membrane basale qui se présente comme une macule érythémateuse rosée ou brune, bien limitée, de caractère fixe. Il s'observe sur la peau glabre et les muqueuses. Les carcinomes muqueux (lèvres et régions génitales), sont de moins bon pronostic du fait de la plus grande fréquence d'une extension ganglionnaire.

2) Diagnostic différentiel

Le diagnostic le plus difficile clinique et parfois histologique se pose avec le kératoacanthome, tumeur cutanée le plus souvent bénigne d'évolution rapide dont l'exérèse est la règle. Le diagnostic différentiel se pose sinon, comme pour le CBC, avec les autres tumeurs cutanées.

IV. Anatomie-pathologique

Sur le plan histopathologique, on voit une prolifération de cellules éosinophiles de grande taille organisée en lobules ou en travées plus ou moins anastomosées, souvent mal limitées, de disposition volontiers anarchique qui envahit le derme et qui, selon le plan de coupe, est encore connecté à l'épiderme. La tumeur envahit plus ou moins profondément le derme, voire l'hypoderme au sein d'un stroma inflammatoire. Il existe fréquemment de nombreuses mitoses et des atypies cytonucléaires. On peut voir des phénomènes de kératinisation de cellules isolées ou groupées et formant alors des globes cornés, témoignant de l'origine

épidermique des cellules tumorales. Les facteurs histopathologiques de mauvais pronostic sont : le caractère peu différencié des cellules tumorales, un neurotropisme, un envahissement lymphatique ou vasculaire (« embols tumoraux »). Selon le degré d'infiltration du derme et de franchissement de la membrane basale, on parle de carcinome in situ, de carcinome micro-invasif ou de carcinome invasif. Dans les cas difficiles on pourra s'aider des immunomarquages.

V. Evolution, pronostic

Tout CE doit être considéré comme potentiellement agressif. Parmi les facteurs pronostiques, on retiendra: le diamètre, la profondeur de l'invasion, le degré de différenciation histologique, l'existence d'un neurotropisme, la présence d'embols lymphatiques et/ou vasculaires, le site anatomique, le terrain (immunosuppression), la notion de lésion récidivante. L'évolution locale de proche en proche du CE soit par infiltration soit par voie canalaire le long des vaisseaux ou des nerfs est volontiers agressive et peut aboutir aux premiers relais ganglionnaires ou cheminer par voie hématogène jusqu'aux organes internes (poumons, foie, cerveau etc.). On cherchera donc toujours une adénopathie dans le territoire de drainage.

VI Traitement

1) Traitement curatif de la tumeur primitive

a) Caractéristiques tumorales à prendre en compte

Elles sont les mêmes que pour le CBC. La marge initiale en tissu sain sera néanmoins plus grande, au moins de 5 à 10 mm. Les **localisations muqueuses** sont considérées comme des formes plus graves. On tiendra également compte du **caractère primitif ou récidivant** de la tumeur. Le risque d'une première récidive est évaluée à environ 7 % des CE. Ce risque augmente considérablement après une première récidive puisqu'il dépasse 60% des CE.

b) Choix thérapeutiques:

Le traitement de choix est la chirurgie car elle permet un contrôle histologique de la pièce d'exérèse et permet ainsi d'affirmer son caractère complet ou non. Elle va de la simple

exérèse suture en ambulatoire à l'exérèse en deux temps avec reconstruction plastique sous anesthésie générale en fonction de l'importance du geste à réaliser.

Les autres méthodes sont schématiquement réservées à des malades inopérables ou pour certaines localisations. Il s'agit essentiellement de la radiothérapie (électron ou curiethérapie) et de la cryochirurgie (azote liquide). **La chimiothérapie** peut être intéressante dans les formes de grande taille pour réduire la masse tumorale avant l'intervention. Sinon elle est essentiellement réservée aux formes métastatiques. Elle est surtout fondée sur l'utilisation de cisplatine.

2) Traitement des atteintes ganglionnaires

Toute adénopathie suspecte sera analysée et si son atteinte est confirmée histologiquement, un curage ganglionnaire de la région doit être réalisé. Ce curage pourra être complété par une irradiation de l'aire ganglionnaire en cas d'effraction de la capsule ganglionnaire. Dans le cas des lésions muqueuses une exploration systématique, uni ou bilatérale des aires ganglionnaires même en l'absence de ganglion cliniquement palpable est conseillée.

3) Traitement préventif

Il repose avant tout sur la photoprotection et le suivi régulier des patients à risques ainsi que sur le traitement des lésions précancéreuses.