



Définir le **risque** du carcinome spinocellulaire : rôle de la clinique et du rapport anatomopathologique

Rev Med Suisse 2012; 8: 743-6

A. Chollet
D. Hohl
P. Perrier

Drs Annemay Chollet
et Patrick Perrier
Pr Daniel Hohl
Service de dermatologie
et vénéréologie
Hôpital de Beaumont
CHUV, 1011 Lausanne
annemay.chollet@chuv.ch
daniel.hohl@chuv.ch
patrick.perrier@chuv.ch

Risk of cutaneous squamous cell carcinomas: the role of clinic and anatomo-pathological report

The history of most cutaneous squamous cell carcinomas (CSCC) is limited to the skin. However, about 4% of these malignancies are at risk of metastasis and can be life-threatening. This risk is determined by clinical and histological elements which are individually recognized, but so far staging systems allow us neither to assess a risk score, nor to adopt a standardized therapeutical approach.

This article reviews prognostic factors for CSCC, and underlines the need for the clinician to have all clinical and histological elements available, in order to try to define the best therapeutical strategy for each case, following up-to-date recommendations.

La plupart des carcinomes spinocellulaires (CSC) ont une évolution limitée à la peau. Cependant, environ 4% d'entre eux présentent un potentiel métastatique qui peut engager le pronostic vital.

Bien que les facteurs cliniques et histologiques qui définissent le risque d'un CSC soient individuellement établis, les systèmes de *staging* dont nous disposons à l'heure actuelle ne nous permettent pas d'établir un score de risque précis et d'adopter une approche thérapeutique standardisée.

Cet article passe en revue les paramètres pronostiques du CSC et souligne la nécessité pour le clinicien de disposer de tous les éléments cliniques et histologiques pour tenter de définir au cas par cas la meilleure stratégie thérapeutique, selon les recommandations actuellement en vigueur.

INTRODUCTION

Les carcinomes spinocellulaires (CSC) ou carcinomes épidermoïdes (CE) cutanés sont des tumeurs malignes développées à partir des kératinocytes. Ils représentent le deuxième cancer cutané le plus fréquent après le carcinome basocellulaire, parmi la population à peau claire.

Les facteurs favorisants principaux sont l'exposition aux UV, le phototype clair et l'âge avancé. L'exposition à des radiations ionisantes ou à des substances comme l'arsenic ou les hydrocarbures aromatiques polycycliques est également incriminée.

L'infection par certaines souches d'HPV (*papillomavirus humain*) dits « oncogènes » intervient dans le développement des CSC de certaines localisations, notamment dans les régions anogénitale et périunguëale. Certaines maladies génétiques prédisposent à l'apparition de CSC : parmi celles-ci, citons les maladies génétiques responsables d'un défaut de réparation de l'ADN telles que le *xeroderma pigmentosum*, et celles comportant un défaut de pigment protecteur, comme l'albinisme oculo-cutané ou encore l'épidermodysplasie verruciforme (maladie de Lutz-Lewandowski), génodermatose caractérisée par une sensibilité anormale à l'infection par certains types de HPV, et les maladies héréditaires comme l'épidermolyse bulleuse héréditaire dystrophique. Les dermatoses inflammatoires chroniques (lichen plan, lichen scléreux...) sont également associées à l'apparition de CSC. Enfin, tout déficit de l'immunité cellulaire (chimiothérapie, biothérapie, transplantation, sida, etc.) peut mener à l'apparition de tumeurs souvent plus agressives et atteignant des sujets plus jeunes. Les patients ayant subi une greffe d'organe ont un risque 100 fois plus élevé que le reste de la population de développer un CSC.¹

La plupart des CSC sont curables, mais on estime que dans 4% des cas, on assiste au développement de métastases ganglionnaires et que 1,5% de ces tumeurs sont mortelles. Alors que le mélanome cutané est quatre fois moins fréquent que le CSC, leur mortalité en nombre absolu est comparable (statistiques du Surveillance, Epidemiology and End Results organe, SEER 2010, www.seer.cancer.gov). Le CSC mérite dès lors d'être reconnu par le clinicien comme un cancer potentiel-

lement agressif. Il requiert une attention particulière dès son émergence et nécessite un suivi clinique vigilant.

CARCINOMES SPINOCELLULAIRES INVASIFS

Le CSC invasif peut se présenter sous de nombreuses formes cliniques selon le sous-type histologique auquel il appartient et son degré de différenciation. Ainsi, on peut observer des papules, voire des nodules kératosiques, des plaques ou des bourgeons ulcéro-nécrotiques (figures 1, 2 et 3).

Les sous-types histologiques diffèrent par leur morphologie et leur mode de progression. Il existe un consensus pour les sous-types les plus fréquents, mais la terminologie diverge selon les auteurs pour les formes plus rares dont la morphologie n'est pas toujours clairement définie. Seize sous-types ont été recensés dans les recommandations

2009 de la Société française de dermatologie parues dans le *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV).²

Cassarino et coll.^{3,4} ont classé les différentes variantes de CSC en trois catégories selon leur risque métastatique respectif: risque faible ($\leq 2\%$), intermédiaire (3-10%) ou élevé ($> 10\%$). Enfin, une quatrième catégorie regroupe les CSC de malignité indéterminée.

Le CSC commun est la forme la plus fréquente et présente un risque métastatique faible. Elle dérive en général de la kératose actinique, altération précancéreuse de la basale épidermique, par ailleurs souvent spontanément résolutive. A côté du CSC commun, citons le carcinome verruqueux, le carcinome sarcomatoïde (à cellules fusiformes), le carcinome acantholytique, et la maladie de Bowen avec composante invasive. Parmi les sous-types histologiques à mauvais pronostic, le carcinome desmoplasique ou la composante desmoplasique dans le CSC méritent une mention particulière. Cette caractéristique histologique est un facteur de risque indépendant de récurrence locale.⁵

Le carcinome métatypique ou basosquameux est considéré, dans de nombreux ouvrages de référence, comme une variante du carcinome basocellulaire avec une composante de kératinisation. Cependant, compte tenu de son risque métastatique réel (bien que faible), il est actuellement rattaché au CSC.²

Le kératoacanthome est une tumeur cratériforme, à croissance rapide, se développant habituellement sur peau normale, qui régresse spontanément en deux à quatre mois. Il est une variante tumorale apparentée, mais doit être considéré comme une entité distincte du CSC. Des mutations du TGF β -R1 ont été récemment mises en évidence dans la maladie de Fergusson-Smith (maladie familiale des kératoacanthomes multiples),⁶ plaidant en faveur de l'individualité du kératoacanthome.

Sur le plan morphologique, le degré de différenciation de la tumeur est fonction du degré de ressemblance entre les cellules tumorales et les kératinocytes normaux. Broders et coll.⁷ ont défini, en 1921, quatre grades de différenciation en fonction du pourcentage de cellules tumorales dédifférenciées (0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%). La septième et dernière classification TNM (*Tumor, node, metastase*) de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer)⁸ distingue aujourd'hui

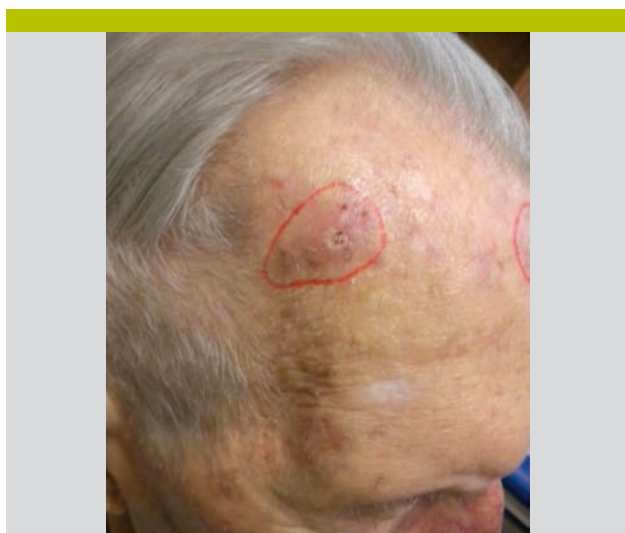


Figure 1. Ulcération croûteuse avec bords mal définis
Carcinome spinocellulaire peu différencié. Envahissement périneural en histologie.



Figure 2. Volumineux nodule hyperkératosique
Carcinome spinocellulaire moyennement différencié.



Figure 3. Placard érythémateux
Récidive de carcinome spinocellulaire moyennement différencié.



cinq grades (Gx, grade inconnu; G1, bien différencié; G2, modérément différencié; G3, peu différencié; G4, non différencié). Sur le plan morphologique, la forme bien différenciée présente de nombreux foyers de kératinisation. Ces derniers se raréfient ou disparaissent avec la diminution du degré de différenciation. Le faible degré de différenciation d'une tumeur figure, par ailleurs, au nombre des facteurs de haut risque de la septième édition de l'AJCC.⁸

FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES DU CARCINOME SPINOCELLULAIRE

Certains facteurs cliniques, comme le site tumoral, la taille de la tumeur, la notion de récurrence après traitement et l'immunosuppression, sont les éléments déterminants qui doivent mettre en garde le clinicien d'une évolution potentiellement défavorable. La présence d'un seul de ces facteurs place le patient dans la catégorie à haut risque tumoral.

Concernant la localisation, les lèvres et les oreilles sont particulièrement sensibles.⁹ La version 2012 des recommandations de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf) indique toutefois des zones anatomiques de risque plus larges. Les zones péri-orificielles, les zones non insolées, les sites de radiodermite, les cicatrices de brûlures, les ulcères (ulcères de Marjolin) et les sites de dermatose chronique (lichen plan, lichen scléreux, etc.) étant des localisations à risque plus élevé. Dans ces recommandations, d'autres facteurs tels que la bonne délimitation des bords, la rapidité de croissance tumorale et les symptômes neurologiques signant une invasion nerveuse sont également répertoriés.

Pour ce qui est de la taille tumorale horizontale, un seuil de 2 cm est corrélé avec un plus haut risque métastatique.^{9,10} Selon Rowe et coll.⁹, les tumeurs excédant 2 cm ont un risque de récurrence double (15% vs 7%) et de métastases triple (30% vs 9%). Bien que divers *cut-offs* de taille horizontale soient suggérés par les diverses études prospectives disponibles,^{5,11} la taille de 2 cm continue d'être le critère départageant le T1 du T2, au sein du *staging* des CSC de la septième édition du manuel de l'AJCC.⁸

La récurrence tumorale est un facteur imposant une vigilance particulière, car 30-50% des métastases de CSC surviennent dans le contexte de tumeurs qui ont récidivé.⁹ Il est dès lors important de tenter par tous les moyens d'offrir un traitement radical lors de la présentation initiale, en connaissant les marges d'excision nécessaires pour les excisions simples, ou en pratiquant la chirurgie micrographique, qui permet une analyse complète des berges chirurgicales. La palpation régulière des aires ganglionnaires fait partie intégrante du suivi clinique.

Les patients immunosupprimés doivent être suivis de manière rapprochée, car ils comportent à la fois un risque plus élevé de développer des tumeurs et présentent plus souvent des sous-types histologiques agressifs.¹² Dans ce sens, les centres de transplantation travaillent en étroite collaboration avec les dermatologues pour assurer à la fois un dépistage tumoral systématique et un suivi rigoureux en cas de tumeur avérée.

FACTEURS PRONOSTIQUES MICROSCOPIQUES DU CSC ET UTILITÉ D'UN RAPPORT ANATOMOPATHOLOGIQUE EXHAUSTIF

Comme pour les facteurs cliniques, la présence d'un seul élément de risque microscopique fait considérer le patient comme susceptible de poursuite évolutive. De récentes études^{9,10,13} montrent que l'épaisseur tumorale est une variable importante, qui doit être spécifiée dans le rapport anatomopathologique. Une épaisseur tumorale de plus de 2 mm est associée à un risque significatif de métastase. Pour des tumeurs de plus de 6 mm d'épaisseur, les risques métastatique et de récurrence locale sont fortement accrus.⁵ L'épaisseur tumorale est mesurée depuis la couche granuleuse par analogie au score de Breslow, utilisé pour le mélanome. Si la tumeur est ulcérée, le dermatopathe mentionnera en raison d'une possible sous-estimation de l'épaisseur réelle inhérente à l'ulcération.

L'invasion des nerfs mise en évidence cliniquement (neuropathie carcinomateuse) ou sur les lames histologiques est un facteur de mauvais pronostic.^{9,14,15} Le recensement de l'invasion nerveuse requiert une analyse attentive de l'échantillon et celle-ci doit être mentionnée dans tous les cas. Enfin, certains auteurs considèrent la présence de nécrose intratumorale, le haut index mitotique et la présence d'un infiltrat inflammatoire plasmocytaire et éosinophilique comme des facteurs de risque métastatique.^{16,17}

Dans la pratique, nous recommandons une description aussi détaillée que possible des observations histopathologiques et l'utilisation d'un rapport synoptique. Nous présentons ci-après le rapport que nous avons introduit dans notre laboratoire de dermatopathologie (tableau 1). Le dermatopathe ajoute souvent à son rapport un commentaire qui fait la synthèse de ses observations et donne son appréciation du risque lié à la tumeur analysée.

QUELLE PRISE EN CHARGE POUR QUELLE TUMEUR?

Les méthodes thérapeutiques non chirurgicales, à l'exception de la radiothérapie, sont réservées aux précancérose et au carcinome spino-cellulaire in situ (ou maladie de Bowen).

Tableau 1. Carcinome spino-cellulaire, rapport histopathologique synoptique

Sous-type histologique (commun, verruqueux, à cellules fusiformes, acantholytique, desmoplastique, etc.)
Degré de différenciation (bien, moyennement, peu différencié, indifférencié)
Score de Breslow en mm et niveau de Clark
Présence ou non d'une ulcération
Présence ou non d'une invasion périnerveuse ou lymphovasculaire
Présence ou non de nécrose intratumorale
Activité mitotique (légère, moyenne, élevée)
Nature et importance de l'infiltrat inflammatoire
Présence ou non de précancérose



Pour les CSC invasifs, la chirurgie reste le traitement de référence. Les travaux de Brodland et Zitelli¹⁸ ont démontré que 95% des CSC de <2 cm de diamètre sont efficacement traités avec une marge de sécurité de 4 mm, alors que les carcinomes de >2 cm nécessitent une marge de 6 mm pour obtenir le même taux de guérison. Pour améliorer ce taux (5% des CSC n'étant pas éradiqués dans les travaux de Brodland et Zitelli), une majoration de ces marges de sécurité a été proposée dans les recommandations 2009 de la Société française de dermatologie, parues dans le *JEADV*.² Ainsi, les tumeurs à faible risque de récurrences et de métastases (sans aucun des facteurs de risque énoncés plus haut) seront excisées avec une marge de 4 à 6 mm, alors que les tumeurs à haut risque bénéficieront d'une exérèse avec une marge de ≥ 6 mm, voire de 10 mm.

On proposera la chirurgie micrographique (marges d'excision contrôlées) pour les CSC à haut risque, si les marges de sécurité ne peuvent être appliquées (site anatomique). La chirurgie micrographique sera également indiquée pour les CSC de bas risque, en cas d'exérèse standard incomplète, conformément aux recommandations précitées. En dernier recours, la radiothérapie peut être indiquée en cas de persistance de résidu tumoral après chirurgie micrographique (voir aussi les recommandations 2012 de la NCCN, www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf).

A l'exception de l'invasion nerveuse (clinique ou histologique) qui fait poser à l'unanimité l'indication à une irradiation adjuvante à visée curative, le recours à des traitements adjuvants ou complémentaires n'est soutenu que par des opinions éparses et des observations ponctuelles. Ainsi, il n'y a pas de recommandation clairement établie pour les chimiothérapies néoadjuvante, adjuvante ou palliative.² Enfin, l'utilisation du cétuximab, anticorps monoclonal chimérique humain et murin ayant une forte affinité pour l'EGFR (*Epidermal growth factor receptor*), peut constituer une option thérapeutique nouvelle mais est encore en cours d'évaluation.² Pour le mélanome, la question de l'impact de la recherche du ganglion sentinelle sur la survie globale

n'est pas résolue. Pour le CSC, à mortalité égale, elle n'est pas même soulevée par des études prospectives d'envergure. Contrairement au mélanome, les patients présentant un CSC à haut risque ne bénéficient que rarement d'un *staging* circonstancié. Ce n'est que sur la base de données objectives et sur l'établissement de répertoires tumoraux descriptifs complets que des lignes claires de traitement pourront être tracées.

CONCLUSION

Bien qu'une approche thérapeutique réellement standardisée fasse défaut pour le CSC, et qu'un score de risque ne soit pas clairement défini sur la base des divers éléments cliniques et anatomopathologiques, chaque cas mérite d'être documenté de manière exhaustive. Le clinicien doit mentionner de manière précise la taille de la tumeur, ainsi que les circonstances de son diagnostic. Le dermatologue doit quant à lui attirer l'attention de celui-ci sur les signes microscopiques qui feront discuter, au cas par cas, de la *road map* de prise en charge à adopter, en suivant les recommandations actuellement disponibles. Des prérequis élémentaires en attendant le consensus. ■

Implications pratiques

- Les carcinomes spinocellulaires peuvent avoir une évolution métastatique dans environ 4% des cas. Ils représentent 20% des décès liés aux cancers cutanés
- Des critères pronostiques cliniques et histologiques sont maintenant identifiés. La septième édition de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) a établi un *staging* propre au carcinome spinocellulaire et reprend les critères cliniques pronostiques
- Les critères histopathologiques pronostiques méritent d'être mentionnés exhaustivement et systématiquement dans les rapports anatomopathologiques

Bibliographie

- 1 Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Brit J Dermatol* 2000;143:513-9.
- 2 ** Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl. 5):1-51.
- 3 * Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: A comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol* 2006;33:191-206.
- 4 * Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: A comprehensive clinicopathologic classification. Part two. *J Cutan Pathol* 2006;33:261-79.
- 5 Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: A prospective study. *Lancet Oncol* 2008;9:713-20.
- 6 Goudie DR, D'Alessandro M, Merriman B, et al. Multiple self-healing squamous epithelioma is caused by a disease-specific spectrum of mutations in TGFBR1. *Nat Genet* 2011;43:365-9.
- 7 Broders AC. Squamous-cell epithelioma of the skin: A study of 256 cases. *Ann Surg* 1921;73:141-60.
- 8 ** Farasat S, Yu SS, Neel VA, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:1051-9.
- 9 * Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90.
- 10 Breuninger H, Black B, Ransner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clinical Pathol* 1990;94:624-7.
- 11 Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:759-65.
- 12 Smith KJ, Hamza S, Skelton H. Histologic features in primary cutaneous squamous cell carcinomas in immunocompromised patients focusing on organ transplant patients. *Dermatol Surg* 2004;30:634-41.
- 13 * Khanna M, Fortier-Riberdy G, Smoller B, Dinehart S. Reporting tumor thickness for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2002;29:321-3.
- 14 Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1984;148:542-7.
- 15 Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:261-6.
- 16 Quaedvlieg PJ, Creyten DH, Epping GG, et al. Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips. *Histopathology* 2006;49:256-64.
- 17 Edge SE, Byrd DR, Compton CC, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma and other cutaneous carcinomas. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010;29:301-14.
- 18 Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:241-8.

* à lire

** à lire absolument