

Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques

Carcinomes épithéliaux

N. BASSET-SEGUIN (Paris, St Louis), B. DRENO (Nantes), J.-J. GROB (Marseille)

Objectifs

- Diagnostiquer une tumeur cutanée, épithéliale maligne (carcinomes cutanés).
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

Les cancers cutanés épithéliaux ou carcinomes cutanés sont les plus fréquents des cancers humains en général et des cancers cutanés en particulier. 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 davantage une population âgée donc fragile font qu'ils représentent encore un grave problème de santé publique.

On distingue trois grands types de carcinomes cutanés :

- 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 (CE) ont une évolution locale beaucoup plus agressive et peuvent métastaser. Ils représentent 1/3 des carcinomes cutanés.
- Les carcinomes annexiels, issus des annexes épithéliales, pilo-sébacées et sudorales, rares (1 p. 100), mais agressifs et susceptibles de métastaser.

Bien que développés aux dépens de la même cellule, le kératinocyte, les deux cancers les plus fréquents (CBC et CE) ont une physiopathogénie et un comportement totalement différents, ce qui justifie de les présenter séparément.

LE CARCINOME BASOCELLULAIRE

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 augmentée 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 autosomique récessif des enzymes de réparation de l'ADN, et le syndrome des hamartomes basocellulaires ou syndrome de GORLIN qui associe des anomalies du développement à des cancers multiples dont des carcinomes basocellulaires et qui est lié à un déficit congénital du gène "patched" impliqué dans le développement embryonnaire.

PRÉCURSEUR

Le CBC ne survient pas sur une lésion précancéreuse.

ÉTIOLOGIE

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 de nos 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. La plupart du temps plusieurs altérations génétiques sont nécessaires pour entraîner la transformation de la cellule. L'exposition solaire peut agir non seulement comme initiateur d'anomalies génétiques mais également comme promoteur, c'est à dire favoriser la croissance d'un clone tumoral.

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 au rayonnement solaire).

Cette relation étroite entre le soleil et les cancers cutanés est illustrée par le fait que plus de 80 p. 100 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.

Les autres agents carcinogènes

Ce sont essentiellement les rayons ultra-violet (cabines UV, photothérapie), et les radiations ionisantes chez les malades faisant des CBC superficiels multiples sur zones irradiées.

Diagnostic

DIAGNOSTIC POSITIF

Le CBC survient dans les zones photoexposées dans plus de 85 p. 100 des cas. Le CBC ne métastase pas mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner une destruction tissulaire importante. Il n'est jamais localisé sur les muqueuses.

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 variétés anatomo-cliniques de gravité variable.

Le CBC 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 p. 100 des cas).

Le CBC sclérodermiforme (5 p. 100 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 blanchâtre et ses limites imprécises. Cette forme récidive plus souvent. Des formes infiltrantes intermédiaires entre le carcinome nodulaire et le carcinome sclérodermiforme sont plus fréquentes (10 à 15 p. 100 des cas).

Le CBC superficiel ou pagétoïde d'évolution très lente, ayant une bordure perlée s'observe sur le tronc et a tendance à la multiplicité (10 à 25 p. 100 des cas).

Les 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, bordées d'un bourrelet perlé peuvent se voir soit d'emblée soit au cours de l'évolution d'un autre CBC. Cependant dans certains cas, les bords ne sont ni surélevés ni indurés : on parle alors d'ulcus rodens souvent 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.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les autres tumeurs cutanées comme les tumeurs annexielles,

plus rarement le mélanome dans les formes pigmentées. D'autre part la distinction entre 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.

Anatomie-pathologique

Si le diagnostic de carcinome cutané est souvent 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 CBC est formé d'amas cellulaires compacts de petites cellules basophiles à limites nettes, à disposition périphérique palissadique ; ces amas sont arrondis plus ou moins confluent entre eux ; certains peuvent être appendus à l'épiderme. Ils peuvent s'associer à une certaine fibrose du derme. Des images de différenciation (pilaire, kératinisante) sont possibles. Les formes infiltrantes ou sclérodermiformes sont associées à un stroma dense et fibreux et ont des limites imprécises.

Evolution, pronostic

Le CBC n'entraîne pas de métastase (ni ganglionnaire ni viscérale), mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner des destructions tissulaires importantes. Ces formes évoluées peuvent nécessiter le recours à une chirurgie mutilante aux conséquences fonctionnelles et esthétiques parfois lourdes.

Après traitement de toute forme de CBC, une surveillance régulière (tous les 6 mois 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.

Traitement

CARACTÉRISTIQUES TUMORALES À PRENDRE EN COMPTE

Le geste thérapeutique sera toujours guidé par une analyse histologique préalable qui permet 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 anatomo-clinique 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 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 récidivant de la tumeur. Le risque de récurrence est évalué à environ 5 p. 100 des CBC. Après une première récurrence le risque de récurrence ultérieure dépasse 40 p. 100.

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. Cependant, même lorsque celui-ci est important, les progrès réalisés dans les méthodes de chirurgie reconstructrice et les techniques anesthésiques ont beaucoup amélioré les résultats carcinologiques et esthétiques de ce type d'intervention.

Les autres méthodes

Elles sont schématiquement réservées à des malades inopérables ou pour certaines localisations. Il s'agit essentiellement de la radiothérapie (électron- ou curi-thérapie) et de la cryochirurgie (azote liquide). D'autres techniques sont en cours d'évaluation comme la photothérapie dynamique topique, les injections locales d'interféron etc. Une chimiothérapie est rarement nécessaire, mais peut être intéressante dans les formes de grande taille pour réduire la masse tumorale avant l'intervention.

TRAITEMENT PRÉVENTIF

Il repose sur la photoprotection et le suivi régulier des malades à risques.

LE CARCINOME ÉPIDERMOÏDE

Epidémiologie

L'incidence des CE 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.

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

Précurseurs

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

- les kératoses photo-induites (kératoses actiniques ou solaires ou encore dite « séniles ») ;

- les radiodermites ;
- les cicatrices de brûlures et autres cicatrices ;
- les plaies chroniques telles que les ulcères de jambes ;
- le lichen scléreux génital, le lichen érosif buccal ;
- certaines lésions muqueuses virales à PVH.

Etiologie

LE SOLEIL

L'exposition solaire est le facteur causal principal. Le soleil est responsable de la formation de lésions précancéreuses sur la peau photo-exposée, appelées kératoses actiniques. Ces lésions peuvent régresser spontanément ou au contraire se transformer en un authentique CE. L'exposition solaire chronique est surtout incriminée à l'origine des CE, ce qui explique que les lésions se retrouvent surtout chez les personnes âgées de phototype clair dans les zones photo-exposées.

LES PAPILOMAVIRUS HUMAINS

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

AUTRES CARCINOGENES

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

Diagnostic

DIAGNOSTIC POSITIF

Le CE, d'apparition 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 de faible malignité (papillomatose orale floride de la muqueuse buccale, carcinoma 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. Il se présente comme une macule érythémateuse rosée ou brune, bien limitée, de caractère fixe. Il s'observe sur la peau glabre et les muqueuses.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel 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.

Anatomie-pathologique

Le CE se définit histologiquement comme une prolifération de cellules de grande taille organisée en lobules ou en travées plus ou moins anastomosées, souvent mal limitées, de disposition anarchique. Une différenciation kératinisante sous forme de globes cornés est fréquente. Il existe de nombreuses mitoses et des atypies cytonucléaires. La tumeur envahit plus ou moins profondément le derme, voire l'hypoderme au sein d'un stroma inflammatoire. Le caractère peu différencié et l'existence d'un certain degré de neurotropisme sont des facteurs de mauvais pronostic. 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 de diagnostic différentiel on pourra s'aider des immunomarquages.

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, le site anatomique, le terrain (immunosuppression), la notion de lésion récidivante. L'évolution de proche en proche du CE soit par infiltration soit le long des vaisseaux ou des nerfs est agressive et peut aboutir aux premiers relais ganglionnaires ou cheminer par voie hématogène jusqu'aux organes internes (poumons, foie, cerveau etc.). On recherchera donc toujours une adénopathie dans le territoire de drainage.

Les CE muqueux (lèvres, régions ano-génitales) sont de moins bon pronostic du fait de la plus grande fréquence des extensions ganglionnaires.

Traitement

TRAITEMENT CURATIF DE LA TUMEUR PRIMITIVE

Caractéristiques tumorales à prendre en compte

Elles sont les mêmes que pour le CBC. Le geste thérapeutique sera toujours guidé par une analyse histologique préalable

qui permet de définir le degré de gravité de la tumeur. Pour le CE, on s'inquiétera du degré de dédifférenciation et de l'existence ou non d'un neurotropisme. Dans tous les cas également, la taille de la tumeur doit être prise en compte et on peut schématiquement dire que pour le même type histologique, 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 (sites de fusion embryonnaire : région rétro auriculaire, paupière, sillon nasogénien, cuir chevelu, extrémités) devront être prises en considération dans la décision thérapeutique. Les localisations muqueuses sont aussi considérées comme des formes plus graves. Enfin on tiendra également compte du caractère primitif ou récidivant de la tumeur. Le risque d'une première récurrence est évalué à environ 7 p. 100 des CE. Ce risque augmente considérablement après une première récurrence puisqu'il dépasse 60 p. 100 des CE.

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'emblée sont plus larges que pour les CBC, proches du centimètre. 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 :

Elles sont schématiquement réservées à des malades opérables ou pour certaines localisations. Il s'agit avant tout de la radiothérapie (électron- ou curiethérapie) et de la cryochirurgie (azote liquide).

- La chimiothérapie :

Elle peut être intéressante dans les formes de grande taille pour réduire la masse tumorale avant l'intervention. Sinon elle est surtout réservée aux formes métastatiques. Elle est avant tout basée sur l'utilisation de cisplatine.

TRAITEMENT DES ATTEINTES GANGLIONNAIRES

Toute adénopathie suspecte sera analysée ; 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.

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.

Points clés

1. Développés aux dépens du kératinocyte, les carcinomes baso-cellulaires (CBC) et épidermoïdes (CE) ont une physiopathogénie et une évolutivité différentes. Leurs points communs sont leur augmentation d'incidence (rôle de l'exposition solaire répétée) et leur prise en charge avant tout chirurgicale.
2. Le CBC est le plus fréquent des carcinomes épithéliaux. Son incidence augmente en fonction du phototype et de la latitude. Il ne survient pas sur une lésion précancéreuse. Il n'est pas localisé sur les muqueuses. L'évolution est lente, purement locale.
3. Le CE survient souvent sur une lésion précancéreuse : kératoses photo induites, cicatrices de brûlures ou de radiodermite, plaies chroniques, états scléro atrophiques génitaux, certaines lésions muqueuses virales à HPV.
Il est potentiellement agressif (métastases ganglionnaires ou à distance).