Item 149 – Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques : carcinomes cutanés

COMPLICATIONS INDUITES PAR L'EXPOSITION REPETEE AUX UV CARCINOME BASOCELLULAIRE CARCINOME ÉPIDERMOÏDE

Objectifs pédagogiques

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 de l'adulte en général et des cancers cutanés en particulier (90%). Leur incidence augmente régulièrement du fait de l'allongement de la durée de vie et des habitudes comportementales, en particulier l'exposition solaire répétée.

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.

D'autres facteurs de risque sont identifiés et favorise la carcinogenèse épithéliale (tableau I)

Facteurs de risque des cancers épithéliaux

Facteurs génétiques

- Phototype I et II
- Affections génétiques : xeroderma pigmentosum, naevomatose baso-cellulaire (syndrome de Gorlin)....

Age

Exposition aux UV (chronique ou intermittente) Immunosuppression acquise :

- infection VIH,
- iatrogène : greffés d'organe

Infection par les papillomavirus humains Radiations ionisantes : radiodermite

Dermatoses inflammatoires chroniques (ulcère,

cicatrice de brûlure, etc.)

Carcinogènes chimiques : arsenic, goudrons, tabac

La carcinogenèse épithéliale correspond à une accumulation d'événements génétiques mutagènes. On distingue une phase d'initiation par un agent carcinogène (les UV le plus souvent), Les cellules initiées vont persister et connaître une phase de promotion, puis de progression favorisée par des co-carcinogènes (UV, immunosuppression, papillomavirus).

Complications induites par l'exposition chronique aux radiations ultraviolettes

Vieillissement cutané ou héliodermie

On distingue le vieillissement intrinséque, de nature chronologique et génétique, et le vieillissement extrinséque, en rapport avec l'environnement, principalement avec l'exposition aux rayons UV (tableau II).

Types de veillissement cutané	Facteur déclenchant
Intrinséque	
 Chronologique 	L'âge
- Génétique	Facteur génétique, dont le phototype
Extrinsèque	
- Photo-induit	Ultraviolet A
 Comportemental 	Tabac, alcool, régime alimentaire carentiel
- Catabolique	Maladies inflammatoires chroniques
- Endocrinien	Affections endocriniennes, corticothérapie au long court

Les mécanismes du vieillissement extrinsèque induit par les UV ne différent pas fondamentalement de ceux du vieillissement intrinsèque. Ils associent une susceptibilité génétique et une accumulation de dommages cellulaires.

La susceptibilité génétique s'exprime par le phototype qui traduit une photoprotection naturelle. Six phototypes (I à VI, de la photoprotection naturelle la plus faible à la plus forte) sont décrits sur le plan phénotypique en fonction de la couleur des yeux, des cheveux, de la présence d'éphélides ou taches de rousseur, et de la sensibilité aux coups de soleil et l'aptitude au bronzage.

Les dommages cellulaires sont essentiellement liés à un effet cumulatif des radiations UV entraînant la formation d'espèces réactives toxiques pour les cellules.

Les aspects cliniques (Fig. 1, tableau III) :

Signes cliniques du vieillissement	
Sécheresse cutanée ou xérose	
Perte de l'élasticité	
Rides, atrophie cutanée	
peau rugueuse, jaunâtre (front, nuque)	
cicatrices stellaires (avant bras)	
Signes vasculaires	
angiome séniles (tronc)	
télangiectasies (visage)	
purpura sénile de Bateman (avant bras)	
Signes pigmentaires	
éphélides (dos)	
lentigo (visage)	
dépigmentation (jambes)	
Proliférations cutanées	
kératoses actiniques (visage, dos des mains)	
kératoses séborrhéiques (tronc)	

Le traitement du vieillissement cutané est en plein développement et correspond à un vrai phénomène de société. Il est médical et interventionnel (Tableau IV).

Traitements médicaux

Topiques: rétinoïdes (trétinoïne, rétinaldéhyde, tazarotène)

Systémiques : traitement hormonal substitutif de la ménopause (?), déshydroépiandrostérone (?)

Traitements interventionnels

Destruction de l'épiderme endommagé : azote liquide, peelings chimiques (acide trichloracétique, acide glycolique), dermabrasion (lasers adaptés)

Correction des anomalies pigmentaires ou vasculaires (lasers adaptés)

Effacement des rides (injections de toxine botulinique)

Comblement du derme (injections d'acide hyaluronique, de collagène, de graisse autologue)

Chirurgie esthétique

La prévention de l'héliodermie repose sur la diminution de l'exposition au soleil, en particulier chez les sujets dont la photoprotection naturelle est faible (phototype – I et II). Les sujets prédisposés à l'héliodermie sont aussi particulièrement exposés aux cancers cutanés, d'où l'importance d'une limitation de l'exposition solaire dès l'enfance. Les mesures préventives efficaces reposent sur des stratégies d'évitement (éviter les expositions entre 12 et 16 h, chapeaux, vêtements, recherche de l'ombre...). L'application d'écrans solaires est utile de façon ponctuelle afin d'éviter un coup de soleil mais ne permet pas une augmentation du temps d'exposition solaire.

Les lésions précancéreuses

Elles peuvent être à l'origine des carcinomes épidermoïdes (CE).

Kératose actinique (Fig.1)

Il s'agit de la lésion précancéreuse la plus fréquente. Il existe un continuum entre la kératose actinique, le CE *in situ* et le CE invasif. Elle siège sur les zones photoexposées (visage, dos des mains) et prend l'aspect de lésions croûteuses plus ou moins érythémateuses, qui saignent facilement après grattage. Elle est souvent multiple. Le traitement repose sur la destruction par cryothérapie (azote liquide), électrocoagulation ou laser CO2. Elle peut être aussi réalisée par application locale quotidienne de 5-fluoro-uracile (Efudix*) en crème ou de diclofénac sodique en gel (Solaraze*).

Leucoplasie

Il s'agit d'une lésion kératosique de la muqueuse buccale, en particulier labiale, le plus souvent due au tabac ou aux UV (chélite actinique). Elle se présente sous la forme d'une lésion blanchâtre bien limitée, asymptomatique, adhérente et ne saignant pas au contact. Son traitement repose sur sa destruction (chirurgie, électrocoagulation, laser CO2) et l'arrêt du tabac.

Maladie de Bowen

C'est un CE *in situ*. C'est une lésion rare, le plus souvent unique, souvent sur les zones photoexposées. Une infection par papillomavirus humain oncogènes de type 16 ou 18 est souvent associée. Elle prend l'aspect d'une lésion érythémateuse plus ou moins pigmentée et crouteuse et toujours bien limitée. A la muqueuse génitale masculine, elle est appelée érythroplasie de Queyrat. L'exérèse chirurgicale avec examen histologique est le traitement de première ligne.

Cancers cutanés

Une grande partie des cancers cutanés, surviennent chez des sujets ayant une héliodermie importante et se développent essentiellement sur les zones photoexposées (visage, dos des mains).

En raison d'un temps de latence important entre l'exposition aux UV et le développement des cancers cutanés, ceux-ci sont rares avant 40 ans, sauf chez les sujets à risque (immunodéprimés, *xeroderma pigmentosum*, naevomatose basocellulaire...).

En dehors du mélanome de Dubreuilh, les cancers cutanés associés à l'héliodermie sont surtout des carcinomes dont on distingue deux types :

- -les carcinomes basocellulaires (CBC), de très loin les plus fréquents, sont des tumeurs d'évolution lente, essentiellement locale, qui ne métastasent jamais ;
- -les carcinomes spinocellulaires ou épidermoïdes (CE) ont une évolution beaucoup plus agressive et peuvent métastaser.

Le carcinome basocellulaire

Epidémiologie

Les CBC touchent en France plus de 150 individus pour 100.000 habitants par an.

La plupart des CBC surviennent après 50 ans et de manière apparemment sporadique. Il existe cependant des maladies génétiques rares prédisposant à leur développement comme le xeroderma pigmentosum, lié à une anomalie des enzymes de réparation de l'ADN, ou la naevomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin) liée à une anomalie d'un gène du développement (gène patched).

Précurseur

Le CBC ne survient habituellement pas sur une lésion précancéreuse.

Rôle de l'exposition solaire

Ce sont les expositions intermittentes aiguës (coups de soleil sur une courte période de vacances) qui sont néfastes et 80 p.cent des CBC surviennent sur les zones photoexposées .

Diagnostic

Diagnostic positif

Le CBC survient dans les zones photoexposées et n'est jamais localisé primitivement sur les muqueuses.

Typiquement le CBC est une lésion perlée, papule arrondie translucide et télangiectasique qui va s'étaler progressivement. Le CBC ne métastase pas mais a un potentiel invasif local pouvant entraîner une destruction tissulaire importante. Il en existe trois variétés cliniques :

- le carcinome basocellulaire nodulaire : tumeur ferme, bien limitée, lisse, pouvant simuler une lésion kystique ou s'étendre de manière centrifuge. C'est la forme la plus fréquente.
- le carcinome basocellulaire superficiel : c'est une plaque érythémateuse et squameuse, bordée de perles parfois à peine visibles à l'œil nu et s'étendant progressivement. Il siège surtout sur le tronc et il est parfois d'emblée multifocal.
- le carcinome basocellulaire sclérodermiforme : il prend l'aspect d'une cicatrice blanchâtre, mal limitée, parfois atrophique.

Toutes ces formes peuvent s'ulcérer ou se pigmenter au cours de leur évolution.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les autres tumeurs cutanées comme le mélanome dans les formes pigmentées. Le CBC superficiel peut être confondu avec une plaque de psoriasis ou une dermatophytie. 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

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 confluents 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.

Évolution, pronostic

Les risques évolutifs des CBC sont de deux types :

- la récidive
- l'extension loco-régionale en profondeur pouvant entraîner des destructions tissulaires importantes justifiant parfois un bilan lésionnel loco-régional par imagerie.

En revanche, le CBC n'entraîne pas de métastase (ni ganglionnaire ni viscérale) et il n'y a pas lieu d'effectuer un bilan d'extension systémique.

Le pronostic des CBC est lié au risque de récidive et à la difficulté de prise en charge. Les principaux facteurs pronostics sont :

- la localisation céphalique, en particulier le nez et les zones péri-orificielles
- les formes mal limitées, en particulier la forme sclérodermiforme
- une taille > 1 cm dans les zones à haut risque ou > 2 cm dans les autres zones
- le caractère récidivant : le risque de récidive est évalué à environ 5 à 10 p. 100.

Traitement

La chirurgie

La chirurgie est le traitement de choix 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 varient de quelques mm à 1 cm 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

Elles sont 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).

Suivi des patients

Après traitement, une surveillance régulière (au moins 1 fois par an pendant 5 ans et idéalement à vie) est recommandée pour dépister une récidive locale, mais aussi pour dépister l'apparition de nouveaux carcinomes cutanés.

Le carcinome épidermoïde (ou spinocellulaire)

Épidémiologie

L'incidence des CE cutanés est inférieure à celle des CBC : moins à 20 cas pour 100.000 habitants/an en France.

Comme les CBC, il existe des maladies congénitales rares prédisposant à leur développement comme le xeroderma pigmentosum (voir plus haut), et l'épidermodysplasie verruciforme, génodermatose rare caractérisée par une infection chronique de la peau par certains papillomavirus humains (PVH) oncogènes

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 « 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
- -les leucoplasies.

Étiologie

Le soleil

L'exposition solaire cumulative est le principal facteur causal. 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.

Les papillomavirus humains (PVH)

Le rôle des PVH oncogènes est suspecté. L'infection par ces virus prédispose aux CE des muqueuses (cancers du col de l'utérus et de l'anus). Des PVH semblent aussi jouer un rôle dans la survenue de CE cutanés chez les sujets greffés (> 50% des patients). Chez le patient immunocompétent, les PVH ne semblent pas responsables de CE cutanés, mais de CE muqueux

Autres carcinogènes

D'autres carcinogènes peuvent favoriser le développement des CE. Il s'agit des radiations ionisantes, de l'arsenic (autrefois employé dans plusieurs préparations thérapeutiques ou pesticides), des hydrocarbures halogénés et du tabac (en particulier incriminé dans le CE de la lèvre inférieure, souvent précédé par, ou associé à, une leucoplasie labiale).

Diagnostic positif

Le CE apparaît surtout après 60 ans, plus souvent chez l'homme. Il est souvent précédé de lésions précancéreuses. L'atteinte des muqueuses n'est pas rare.

Il s'agit typiquement:

- d'une lésion croûteuse, jaunâtre, indurée avec ulcération centrale (fig. 23.5 et 23.6).
- d'une lésion végétante ou bourgeonnante
- ou de l'association des deux

Quelqu'en soit l'aspect clinique, cette lésion chronique, ulcérée ou nodulaire doit faire pratiquer une biopsie qui va permettre de confirmer le diagnostic

Le carcinome intraépithélial (in situ) est assimilé à une maladie de Bowen (voir plus haut)

Diagnostic différentiel

Il est parfois difficile, au plan clinique et parfois histologique, 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 tous les autres cancerrs 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 microinvasif ou de carcinome invasif.

Évolution, pronostic

Tout CE doit être considéré comme potentiellement agressif. Parmi les facteurs de mauvais pronostic, on retiendra :

- . la localisation sur l'extrémite céphalique, en particulier le nez et les zones péri-orificielles et surtout sur les muqueuses
 - . les formes mal limitées sur le plan clinique et histologique
 - . la taille supérieure à 1 cm dans les zones à haut risque
 - . le terrain (immunosuppression),
 - . le caractère récidivant : le risque d'une première récidive est d'environ 7 p. 100.

L'évolution locale du CE est agressive, soit par infiltration, soit le long des vaisseaux ou des nerfs et peut aboutir aux premiers relais ganglionnaires ou cheminer par voie hématogène jusqu'aux organes internes (poumons, foie, cerveau etc.). On recherchera systématiquement par l'examen clinique une adénopathie dans le territoire de drainage. Le risque de métastases viscérales des CE n'est pas négligeable. Elles sont en règle générale précédées par une métastase ganglionnaire régionale. Un bilan d'extension (radiographie thoracique et echographie abdominale, voire scanner) ne sont demandés qu'en cas d'atteinte ganglionnaire avérée.

Les métastases ganglionnaires surviennent dans environ 2 p.cent des formes cutanées et 20 p.cent des formes muqueuses

Traitement

La chirurgie

C'est le traitement de choix 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 inopérables ou pour certaines localisations. Il s'agit avant tout de la radiothérapie (électron- ou curiethérapie).

La chimiothérapie

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

Traitement des atteintes ganglionnaires

Toute adénopathie suspecte sera prélevée pour examen histologique; si son atteinte est confirmée histologiquement, un curage ganglionnaire de la région doit être réalisé. Il pourra être complété par une irradiation de l'aire ganglionnaire en cas d'effraction de la capsule ganglionnaire ou si plusieurs ganglions sont atteints.

Suivi des patients

Après traitement d'un CE, une surveillance régulière (au moins 1 fois par an pendant 5 ans et idéalement à vie) est recommandée pour dépister une récidive de la lésion, mais aussi pour dépister l'apparition de nouveaux carcinomes cutanés.

Traitement préventif

Il repose avant tout sur le traitement des lésions précancéreuses.

Points clés

- •_Développés aux dépens du kératinocyte, les carcinomes baso-cellulaires (CBC) et épidermoïdes (CE) ont une une évolutivité différentes. Ils ont en commun une augmentation d'incidence (rôle de l'exposition solaire) et leur prise en charge avant tout chirurgicale.
- •_Le CBC est le plus fréquent des cancers épithéliaux. Il ne survient pas sur une lésion précancéreuse et n'est pas localisé sur les muqueuses. Son évolution est lente, purement locale.
- •_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).