

Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique

Rapport intégral

Ces recommandations professionnelles ont reçu le label conjoint INCa-HAS. Ce label signifie que les recommandations ont été élaborées selon les procédures et les règles méthodologiques préconisées par l'INCa et la HAS. Toute contestation sur le fond doit être portée directement auprès du promoteur.

27 05 2009

**Ce guide de pratique a été élaboré sous l'égide de
Société Française de Dermatologie.**

**La méthode de travail utilisée a été la méthode ADAPTE,
décrite sur le site web de la Haute Autorité en Santé.**

Les sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées pour l'élaboration de ce guide:

Association française des chirurgiens maxillo-faciaux
Collège national des généralistes enseignants
Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Société française de dermatologie
Société française de gériatrie
Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou
Société française de pathologie
Société française de radiothérapie oncologique
Société française de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale

L'ensemble du travail a été coordonné par le Dr Ludovic Martin et le Pr Jean-Jacques Bonerandi, présidents respectifs du comité d'organisation et du groupe de travail.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Julie Brugneaux, documentaliste au CHR d'Orléans.

La société française de dermatologie tient à remercier les membres du comité d'organisation, du groupe de travail et du groupe de relecture qui ont participé à ce travail.

COMITE D'ORGANISATION

Pr Claude **BEUVILLAIN**, Chirurgien ORL, Nantes
Mme Julie **BRUGNEAUX**, Documentaliste, Orléans
Pr Jean-François **CHASSAGNE**, Chirurgien maxillo-facial, Nancy
Pr Pierre **CLAVERE**, Radiothérapeute, Limoges
Pr Jean-Louis **GROLLEAU**, Chirurgien plasticien, Toulouse
Dr Maggy **GROSSIN**, Pathologiste, Colombes

Dr Ludovic **MARTIN**,* Dermatologue, Angers
Président du comité d'organisation

Dr Jean-François **SEI**,* Dermatologue, Saint-Germain-en-Laye

**association Recommandations en Dermatologie*

GROUPE DE TRAVAIL

Pr Jean-Jacques **BONERANDI**, Dermatologue, Marseille
Président du groupe de travail
Dr Ludovic **CAQUANT**, Chirurgien maxillo-facial, Saint-Etienne
Dr Véronique **CHAUSSADE**, Dermatologue, Boulogne-Billancourt
Dr Christophe **DESOUCHES**, Chirurgien plasticien, Marseille
Pr François **GARNIER**, Généraliste enseignant, Angers
Dr Alain **JOURDAIN**, Chirurgien ORL, Laval
Dr Jean-Yves **LEMONNIER**, Gériatre, Orléans
Dr Hervé **MAILLARD**, Dermatologue, Le Mans
Dr Nicolas **ORTONNE**, Pathologiste, Créteil
Dr Emmanuel **RIO**, Radiothérapeute, Nantes
Dr Etienne **SIMON**, Chirurgien maxillo-facial, Nancy

GROUPE DE LECTURE

Dr Jean-Michel **Amici**, Dermatologue, Cenon
Pr Marie-Françoise **Avril**, Dermatologue, Paris
Dr Emmanuel **Babin**, Chirurgien ORL, Caen
Dr Brigitte **Balme**, Pathologiste, Lyon
Pr Jean-Pierre **Bessède**, Chirurgien ORL, Limoges
Pr Jean-Marc **Boivin**, Généraliste, Laxou
Dr Philippe **Boudard**, Chirurgien plasticien, Bordeaux
Pr Pierre **Breton**, Chirurgien ORL, Lyon
Dr Patrick **Bui**, Chirurgien plasticien, Paris
Dr Brice **Châtelain**, Chirurgien maxillo-facial, Besançon
Dr Brigitte **Chouvet**, Pathologiste, Lyon
Dr Thierry **Clerici**, Pathologiste, Paris
Dr Philippe **Cornet**, Généraliste, Paris
Dr Philippe **Courville**, Pathologiste, Rouen
Pr Bernard **Cribier**, Dermatologue, Strasbourg
Dr Stéphane **Dalle**, Dermatologue, Lyon
Pr Vincent **Darsonval**, Chirurgien plasticien, Angers
Pr Danièle **Dehesdin**, Chirurgien ORL, Rouen
Dr Cédric **d'Hauthuille**, Chirurgien maxillo-facial, Nantes
Pr Brigitte **Dréno**, Dermatologue, Nantes
Dr Christine **Dufour**, Dermatologue, Angers
Dr François **Dumel**, Généraliste, Audincourt
Dr Didier **Ernenwein**, Chirurgien maxillo-facial, Paris
Dr Eric **Estève**, Dermatologue, Orléans
Dr Christophe **Ferron**, Chirurgien ORL, Nantes
Dr Magali **Fleury**, Gériatre, Orléans
Dr Sylvie **Fraitag**, Pathologiste, Paris
Dr Angélique **Girod**, Chirurgien maxillo-facial, Paris
Pr Jean-Jacques **Grob**, Dermatologue, Marseille
Dr Bernard **Guennoc**, Dermatologue, Toulon
Pr Bernard **Guillot**, Dermatologue, Montpellier
Pr Hervé **Guyot**, Généraliste, Joué-lès-Tours
Dr Franck **Jegoux**, Chirurgien ORL, Rennes
Dr Thomas **Jouary**, Dermatologue, Bordeaux
Dr Delphine **Kerob**, Dermatologue, Paris
Dr Christian **Le Clec'h**, Dermatologue, Angers
Pr Marie-France **Le Goaziou**, Généraliste, Lyon
Dr Sandra **Ly**, Dermatologue, Gradignan
Pr Olivier **Malard**, Chirurgien ORL, Nantes
Dr Ewa **Mansat**, Dermatologue, Nantes
Pr Jean-Jacques **Mazeron**, Radiothérapeute, Paris
Dr Christophe **Meyer**, Chirurgien maxillo-facial, Besançon
Pr Jean-Michel **Mondié**, Chirurgien maxillo-facial, Clermont-Ferrand
Dr Laurent **Mortier**, Dermatologue, Lille
Dr Aimad **Ourahmoune**, Méthodologiste et Qualiticien, Marseille

Dr Pierre **Pabot du Chatelard**, Radiothérapeute, Angers
Dr Luc **Rethers**, Pathologiste, Orléans
Dr Georges **Reuter**, Dermatologue, Strasbourg
Pr Marie-Aleth **Richard**, Dermatologue, Marseille
Pr Philippe **Saiag**, Dermatologue, Boulogne-Billancourt
Pr José **Santini**, Chirurgien ORL, Nice
Dr Xavier **Sastre-Garau**, Pathologiste, Paris
Dr Grégory **Staub**, Chirurgien plasticien, Paris
Dr Arnold **Tchakerian**, Chirurgien plasticien, Paris
Pr Luc **Thomas**, Dermatologue, Lyon
Dr Franck **Thouveny**, Radiothérapeute, Montauban
Pr Béatrice **Vergier**, Pathologiste, Bordeaux
Pr Jean-Luc **Verret**, Dermatologue, Angers
Dr Olivier **Verola**, Pathologiste, Paris
Dr Janine **Wechsler**, Pathologiste, Créteil
Pr Michel **Zanaret**, Chirurgien ORL, Marseille
Dr Narcisse **Zwetyenga**, Chirurgien maxillo-facial, Bordeaux

SOMMAIRE

COMITE D'ORGANISATION	3
GROUPE DE TRAVAIL	3
GROUPE DE LECTURE	4
SOMMAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	10
I. METHODE.....	12
I. 1. GENERALITES.....	12
I. 2. 1/ La méthode ADAPTE.....	13
I. 2. 2/ Choix de la méthode ADAPTE.....	13
I. 2. 3/ Définition du champ de la RPC.....	13
I. 2. 4/ Recherche documentaire.....	14
I. 2. 5/ Détermination des questions du guide.....	14
I. 2. 6/ Choix des guides à ADAPTER.....	15
I. 2. 7/ Rédaction du guide des points clés et des recommandations.....	15
I. 2. 8/ Abréviations utilisées.....	18
II. FORMES ANATOMO-CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIE DES CEC ET DE LEURS PRECURSEURS.....	19
II. 1. FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE DES CEC ET DE LEURS PRECURSEURS.....	19
II. 1. 1/ Facteurs environnementaux.....	19
II. 1. 2/ Facteurs constitutionnels.....	20
II. 1. 3/ Autres facteurs de risque.....	20
II. 2. LES PRECURSEURS DES CEC.....	21
II. 2. 1/ Kératoses actiniques.....	21
II. 2. 1. 1 Aspects cliniques, histologiques, épidémiologiques et histoire naturelle	21
II. 2. 1. 2 Discussion nosologique	22
II. 2. 2/ Maladie de Bowen.....	23
II. 3. CARCINOMES EPIDERMOIDE CUTANES INVASIFS.....	24
II. 3. 1/ Définition, épidémiologie, histoire naturelle.....	24
II. 3. 2/ Formes anatomo-cliniques des CEC.....	26
II. 3. 2.1. Forme commune du CEC	28
II. 3. 2.2. Variantes de CEC à faible potentiel métastatique	28
II. 3. 2.3. Variantes de CEC ayant vraisemblablement un potentiel métastatique plus important	29
II. 3. 3/ Marqueurs immunohistochimiques.....	30
II. 4. KERATOACANTHOME.....	32
III. FACTEURS PRONOSTIQUES DES CEC.....	33
III. 1. FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES DES CEC PRIMITIFS.....	34
III. 1. 1/ Localisation de la tumeur.....	34
III. 1. 2/ Taille (plus grand diamètre).....	35
III. 1. 3/ Récidive locale.....	35
III. 1. 4/ Immunodépression.....	35

III. 2.	FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DES CEC PRIMITIFS	36
III. 2. 1/	Épaisseur et profondeur de l'invasion	36
III. 2. 2/	Invasion péri-nerveuse (neurotropisme)	36
III. 2. 3/	Degré de différenciation cytologique	37
III. 2. 4/	Type histologique	37
III. 3.	CLASSIFICATION PRONOSTIQUE DES CEC PRIMITIFS	37
III. 4.	CLASSIFICATION DES STADES METASTATIQUES	41
III. 4. 1/	Métastases intra lymphatiques	41
III. 4. 2/	Métastases ganglionnaires	41
III. 4. 3/	Métastases à distance	42
IV.	MOYENS DE TRAITEMENT DES CEC ET DE LEURS PRECURSEURS.....	43
IV. 1.	MOYENS DE TRAITEMENT DES PRECURSEURS DES CEC	43
IV. 1. 1/	Chirurgie	43
IV. 1. 2/	Description des méthodes de traitement médicales et physiques	43
IV. 1. 2. 1	Cryothérapie et cryochirurgie	43
IV. 1. 2. 2	Curetage-électrocoagulation	43
IV. 1. 2. 3	Laser CO2	43
IV. 1. 2. 4	Fluoro-uracile (5 FU)	43
IV. 1. 2. 5	Imiquimod	44
IV. 1. 2. 6	Diclofénac disodique	44
IV. 1. 2. 7	Photothérapie dynamique (PDT)	44
IV. 1. 3/	Evaluation des traitements locaux des précurseurs du CEC	45
IV. 1. 3. 1	Kératose actinique	45
	Laser CO2	45
	Fluorouracile (5 FU)	45
	Imiquimod	46
	Diclofenac sodique (Solaraze®)	47
	Photothérapie dynamique (PDT)	48
IV. 1. 3. 2	Maladie de Bowen	49
	Chirurgie	49
	Cryothérapie	49
	Curetage-électrocoagulation	49
	Lasers	50
	Fluoro-uracile	50
	PDT	50
	Imiquimod	51
IV. 2.	TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CEC INFILTRANTS.....	52
IV. 2. 1/	Chirurgie conventionnelle	52
IV. 2. 1. 1	Objectifs du traitement	52
IV. 2. 1. 2	Principes généraux du traitement chirurgical	52
IV. 2. 1. 3	Marges d'exérèse	53
IV. 2. 2/	Chirurgies micrographiques	54
IV. 2. 2. 1	Réalisation pratique	54
IV. 2. 2. 2	Analyse bibliographique	55
IV. 2. 3	/ Curetage-électrocoagulation	57
IV. 2. 4	/ Chirurgie des métastases	57
IV. 2. 4. 1	Métastases locales (en transit)	57
IV. 2. 4. 2	Métastases ganglionnaires	57
IV. 3.	RADIOTHERAPIE	59
IV. 3. 1/	Présentation de la technique	59
IV. 3. 1. 1.	Radiothérapie externe	59
IV. 3. 1. 2	Curiothérapie interstitielle	59
IV. 3. 2/	Indications de la radiothérapie	59

IV. 3. 2. 1 Recommandations des guides de pratiques consultés	60
IV. 3. 2. 2 Indications de la radiothérapie en fonction de la situation clinique	61
IV. 4. CHIMIOThERAPIE SYSTEMIQUE DU CEC	64
IV. 4. 1/ Chimioréduction pré-opératoire (néo adjuvante)	64
IV. 4. 2/ Chimiothérapie et chimio-radiothérapie adjuvantes	64
IV. 4. 3/Chimiothérapie et chimio-radiothérapie palliatives	65
IV. 4. 4/ Nouvelles thérapeutiques : le cetuximab	65
V. PRISE EN CHARGE DES CEC ET DE LEURS PRECURSEURS	67
V. 1. PREVENTION	67
V. 1. 1/ Prévention primaire	67
V. 1. 2/ Prévention secondaire	67
V.2. DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC CLINIQUE	68
V. 3. PLACE DE LA BIOPSIE	69
V. 4. PRISE EN CHARGE DES PRECURSEURS DES CEC	70
V. 4. 1/ Kératose actinique	70
V. 4. 2/ Maladie de Bowen	71
V. 5. PRISE EN CHARGE DES CEC INVASIFS	72
V. 5. 1/ Prise en charge anatomopathologique des prélèvements	72
V. 5. 1. 2. Prise en charge anatomopathologique pour une étude exhaustive des marges	74
V. 5. 1. 3. Compte rendu d'anatomie pathologique	75
V. 5. 2/ Bilan initial	77
V. 5. 2. 1. Les données du problème	77
V. 5. 2. 2. Valeur diagnostique des méthodes d'investigation	77
V. 5. 3/ Prise en charge thérapeutique des CEC	79
V. 5. 3. 1. Aspects gérontologiques de la prise en charge	79
V. 5. 3. 2. Formes primaires des CEC infiltrants	80
V. 5. 3. 3. Prise en charge des CEC métastatiques	81
V. 5. 4/ Surveillance post-thérapeutique	82
V. 6. TRAITEMENT DU KERATOCANTHOME	84
V. 6. 1/ CHIRURGIE	84
V. 6. 2/ TRAITEMENTS MEDICAUX OU PHYSIQUES	84
VII. CRITERES DE QUALITE POUR L'AMELIORATION DES PRATIQUES	85
Evaluation de la classification pronostique des CEC primitifs :	86
Evaluation de la prise en charge des CEC primitifs :	86
VIII. PERSPECTIVES	87
VIII.1. ACTUALISATION DU GUIDE	87
VIII. 2. PERSPECTIVES D'ETUDES	87
IX. CONCLUSION GENERALE	89

X. ANNEXES.....	90
Annexe 1 : NIVEAUX de PREUVE et GRADES des RECOMMANDATIONS (HAS).....	90
Annexe 2 : TABLEAU RECAPITULATIF DES CONFLITS D'INTERET	91
Annexe 3 : RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	92
Annexe 5 : REFERENCES	100

INTRODUCTION

Les carcinomes sont des tumeurs malignes d'origine épithéliale. Les carcinomes cutanés sont principalement d'origine kératinocytaire (kératinocytes épidermiques ou folliculaires) ou d'origine glandulaire annexielle. Parmi les carcinomes d'origine kératinocytaire on individualise le carcinome basocellulaire et le **carcinome épidermoïde (cutané) (CEC)**. Carcinome basocellulaire et CEC sont, de très loin, les cancers humains les plus fréquents. Paradoxalement, ils ne sont habituellement pas recensés dans les registres des cancers, et l'on peut admettre que leur importance en termes de santé publique et leur impact économique sur le système de soins sont largement sous-estimés.

Les fréquences relatives du carcinome basocellulaire et du CEC sont diversement appréciables selon que l'on associe, ou non, au CEC des lésions dont l'oncogénèse est identique : **kératose actinique (KA)** et **maladie de Bowen (MB)** (cf infra). Le CEC, si on inclut les KA, est le plus fréquent des cancers humains. En excluant les KA il reste le second carcinome en fréquence mais est **responsable de la majorité des décès imputables aux cancers cutanés hors mélanome** (*non melanoma skin cancers - NMSC*). Bien que la majorité des CEC n'engage pas le pronostic vital, ce carcinome est doté d'un potentiel métastatique, particulièrement en cas de prise en charge initiale inadaptée.

La SFD a été à l'initiative de guides de pratique pour la prise en charge du carcinome basocellulaire (2004) et du mélanome (2005). Le présent travail s'inscrit logiquement dans la poursuite de cette démarche visant à doter les praticiens prenant en charge des patients porteurs d'un cancer cutané de recommandations basées sur des preuves scientifiques ou, à défaut, sur des accords d'experts.

Un grand nombre de formes cliniques et histologiques de CEC est mentionné dans les ouvrages de référence. Ces différentes formes ont un pronostic variable sans que leur prise en charge soit spécifiquement codifiée. En outre, les terminologies utilisées pour ces lésions sont parfois source d'équivoque et ne permettent pas de proposer un arbre décisionnel clair

La classification TNM développée par l'AJCC/IUAC/UICC, commune à tous les cancers cutanés hors mélanome, n'est pas adaptée au CEC. Elle ne prend pas en compte de multiples critères pronostiques identifiés dans la littérature.

Les traitements disponibles actuellement sont nombreux, en particulier pour les précurseurs des CEC, mais les critères de choix et les modalités d'application sont souvent peu clairs pour le praticien. Ceci entraîne une grande hétérogénéité de prise en charge.

Le présent guide aborde la prise en charge des CEC et de leurs précurseurs chez l'adulte immunocompétent en France, en ambulatoire ou en milieu hospitalier. Il a pour objectifs:

- De clarifier la terminologie utilisée pour décrire les différentes formes des CEC et de leurs précurseurs KA et MB
- De proposer une classification pronostique des CEC tenant compte de différents facteurs cliniques et histologiques

- De recommander une prise en charge diagnostique et thérapeutique des CEC, adaptée aux facteurs pronostiques précédemment identifiés.

- D'optimiser une prise en charge diagnostique et thérapeutique des KA et de la MB selon les données récentes de la littérature

De rappeler les principes de la prévention primaire des CEC et de leurs précurseurs, (qui repose sur les mêmes modalités), et du dépistage de sujets identifiés à risque de CEC (hors génodermatoses et immunosuppression)

Une attention a été accordée au fait que les patients ayant un CEC, des KA ou une MB sont souvent des sujets (très) âgés. Ceci entraîne des problèmes pour le dépistage des lésions, mais aussi pour l'accès aux soins et la prise en charge (mauvaise observance de certains traitements, difficultés à réaliser des traitements physiques séquentiels, refus d'une chirurgie "lourde" ou en plusieurs temps). La dimension oncogériatrique de la prise en charge a donc été envisagée.

Ce guide de pratique n'abordera pas les chapitres suivants:

- CEC de l'ongle et des muqueuses génitales et anales
- CEC de l'immunodéprimé, en particulier du transplanté
- CEC survenant dans le cadre de certaines génodermatoses.

Les niveaux de preuve et les grades utilisés sont ceux définis par la HAS (Annexe 1). La littérature consacrée aux CEC est habituellement de faible niveau de preuve et, sauf mention contraire, les recommandations figurant dans ce guide de pratique sont de grade C.

I. METHODE

I. 1. GENERALITES

Ce guide de pratique a été élaboré sous la forme de **Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC)** selon la **méthode ADAPTE** (1). Cette méthode propose, comme son nom l'indique, d'adapter à une situation particulière, en l'occurrence l'exercice médical en France en 2008, un ou plusieurs guides de pratique consacrés au même thème rédigés antérieurement et/ou à l'étranger.

Les sociétés savantes concernées par le CEC ont été consultées à l'initiative de la Société Française de Dermatologie (SFD), promotrice, pour délimiter le thème, identifier les travaux réalisés sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer au comité d'organisation (CO), au groupe de travail (GT) et au groupe de lecture (GL). La difficulté à recruter des médecins généralistes (incontournables compte tenu du sujet) au sein de ces différents groupes doit être mentionnée.

L'association Recommandations en Dermatologie (aRED), société fille de la SFD, a constitué au nom de cette dernière au Printemps 2007 un CO multidisciplinaire réunissant des praticiens ayant un exercice privé ou public, universitaire ou non, et d'origines géographiques variées. Le CO a composé un GT selon les mêmes critères de diversité professionnelle. Les membres du CO et du GT ont rempli un formulaire stipulant leur(s) conflit(s) d'intérêt éventuel(s) en lien avec la prise en charge du CEC (**Annexe 2**). Les membres du GL ont été proposés par les sociétés savantes, une nouvelle fois avec le souhait d'illustrer la diversité des exercices professionnels.

ARED

L'argumentaire, les points clés et les recommandations ont été rédigés par le GT, après identification et sélection des guides de pratique antérieurs consacrés au CEC, ADAPTation transcontextuelle (parfois critique) des recommandations de ces derniers et actualisation synthétique de la littérature.

Les praticiens relecteurs ont été consultés par courrier pour donner un avis sur le fond et la forme des points clés et des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du GL ont été analysés par le GT et pris en compte chaque fois que possible pour la rédaction finale. Enfin, les principales recommandations ont été présentées et discutées publiquement le 11 décembre 2008, en présence donc de praticiens destinataires du guide, lors des Journées Dermatologiques de Paris, le principal congrès national des dermatologues.

Le faible niveau de preuve de la littérature existante a mis en exergue qu'il persiste de nombreuses inconnues dans la prise en charge des patients ayant un CEC. **Ces inconnues sont autant de perspectives de travail à venir sollicitées par le CO et le GT** (cf paragraphe Perspectives).

I. 2. DETAILS DU PROCESSUS DE REDACTION DU GUIDE

I. 2. 1/ La méthode ADAPTE

Elle a été récemment décrite et publiée par un groupe international [1, 2]. Cette méthode rigoureuse et explicite est destinée à adapter les guides de pratiques existants afin de réduire le temps, l'énergie, ainsi que le coût nécessaires à l'élaboration d'un guide *ex nihilo*. L'utilisation de cette méthode a été présentée sous la forme d'un guide méthodologique publié en ligne par la Haute Autorité en Santé (HAS) en mars 2007 [2].

I. 2. 2/ Choix de la méthode ADAPTE

Le bureau de la SFD et l'aRED ont considéré au Printemps 2007 que la méthode ADAPTE pouvait être utilisée pour la rédaction d'un guide français pour la prise en charge du CEC. En effet, des guides étrangers, parfois anciens, étaient connus sur ce thème et une adaptation transcontextuelle était tout à fait possible puisque ces guides étaient publiés par des agences ou des sociétés savantes pour des populations et des niveaux d'équipement ou d'organisation sanitaires comparables aux nôtres. Il existait toutefois d'emblée des limites prévisibles à l'ADAPTation car la littérature utilisée pour la rédaction de ces guides était connue comme étant de qualité moyenne, et parce qu'un certain nombre de questions devenues d'actualité (nature de la KA, place des nouveaux traitements médicaux par exemple) n'était pas ou peu abordé par les guides existants. Une actualisation conséquente de la littérature s'imposerait donc en complément de l'ADAPTation.

I. 2. 3/ Définition du champ de la RPC

La limitation du thème "CEC" a été discutée lors de réunions téléphoniques entre les membres du CO en juillet 2007.

Les critères PIPOH [2] retenus pour définir le champ et les destinataires du guide étaient les suivants :

P (population cible) = population française des deux sexes

I (interventions) = prévention, dépistage, diagnostic, traitement, surveillance

P(praticiens cibles) = spécialistes assurant la prise en charge diagnostique et thérapeutique du CEC, généralistes, médecins du travail et spécialistes participant au dépistage et au suivi

O (*outcomes*, critères de jugement retenus pour les recommandations) = taux de réponse au traitement en terme de rémission; de récurrence locale, de métastase à distance, de mortalité quand ces indicateurs sont disponibles

H (*healthcare setting*, cadre de la prise en charge) = ambulatoire ou hospitalier.

Outre le diagnostic et le traitement curatif du CEC il a été décidé d'aborder :

- Le dépistage de sujets identifiés à risque de CEC (hors gnodermatoses et immunodépresseurs)
- Les localisations cutanées ou cutanéomuqueuses à la frontière de l'exercice dermatologique : paupières et vermillon des lèvres
- Les lésions considérées comme pré-carcinomeuses et le kératoacanthome. En effet ces lésions sont histogénétiquement apparentées au CEC et ont fait l'objet de nombreux travaux récents en thérapeutique médicale et chirurgicale.

En revanche, les localisations génitales et anales dans les deux sexes, plus volontiers prises en charges par les gynécologues chirurgicaux, les urologues, les gastro-entérologues ou les chirurgiens digestifs, ont été écartées; ainsi que les localisations

unguéales. Il a également été décidé de ne pas inclure les CEC des transplantés d'organe immunodéprimés qui ont fait l'objet d'un vaste travail sur la prise en charge globale de ces patients, coordonné par la HAS [3].

I. 2. 4/ Recherche documentaire

Mme J. Brugneaux, documentaliste, a procédé fin juin - début juillet 2007 à une recherche des guides de pratique consacrés au CEC et à ses précurseurs par l'interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales (**Annexe 3**). La recherche systématique de RPC, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et d'autres travaux d'évaluation nationaux ou internationaux a été privilégiée. Les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont également été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion ("littérature grise") ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Les textes législatifs et réglementaires en rapport avec le thème ont également été consultés. Dans tous les cas, les langues retenues étaient l'anglais et le français.

Dans un premier temps, les références sélectionnées ont été triées par L. Martin et J.J. Bonerandi afin d'exclure sur la base de leur titre les textes manifestement sans rapport avec le sujet (CE non cutanés de la tête et du cou ou CE génitaux par exemple) ou non pertinents (guides au stade de projet etc.). Les textes restants (n = 58) ont été adressés à l'ensemble des membres du CO en juillet 2007 afin d'analyser s'il s'agissait d'authentiques guides de pratique ou d'articles originaux, voire d'articles didactiques ou d'opinions d'auteur(s).

I. 2. 5/ Détermination des questions du guide

Une réunion plénière du CO le 19 septembre 2007 a permis d'arrêter de façon définitive le champ de la RPC et de définir les chapitres qui seraient abordés par le guide :

1. Formes anatomo-cliniques et épidémiologie des carcinomes épidermoïdes cutanés et de leurs précurseurs
2. Facteurs pronostiques des CEC
3. Moyens de traitement des CEC et de leurs précurseurs
4. Prise en charge

La réunion du 19 septembre 2007 a également permis de lister collégialement les documents *a priori* ADAPTablets :

- Non-melanoma skin cancer: guidelines for treatment and management in Australia. **National Health and Medical Research Council. 2002** (NHMRC, Australie)

- Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma.

British Association of Dermatologists / British Association of Plastic Surgeons. 2002 (BAD / BAPS, Royaume-Uni)

- Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update.

British Association of Dermatologists. 2006 (BAD, Royaume-Uni)

- Guidelines for the management of actinic keratoses.

British Association of Dermatologists. 2007 (BAD, Royaume-Uni)

- Basal cell and squamous cell skin cancers.

National Comprehensive Cancer Network. 2007 (NCCN, USA)

- Multiprofessional guidelines fort the management of the patient with primary squamous cell carcinoma.

National Guideline Clearinghouse. 2007 (NGC, USA)

- Green A, Marks R. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic). **Clin Evid** 2005; 4: 2086-90.

I. 2. 6/ Choix des guides à ADAPTER

L'ADAPTabilité de ces sept guides a été évaluée à l'aide de la grille AGREE simplifiée [4] par cinq membres du GT, d'exercices différents (**Annexe 4**).

Le guide NGC et l'article de la revue **Clinical Evidence** ont été écartés ; le premier était en effet la retranscription du guide de la BAD 2002, et le deuxième ne précisait pas le mode de recherche bibliographique utilisé et ne couvrait que très insuffisamment le champ du guide projeté.

Ont donc été retenus 3 guides consacrés aux CEC :

- Basal cell and squamous cell skin cancers, 2007 ("**NCCN**")

- Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma, 2002 ("**BAD 2002**")

- Non-melanoma skin cancer: guidelines for treatment and management in Australia, 2002 ("**NHMRC**"),

auxquels se sont ajoutés un guide consacré aux kératoses actiniques,

- Guidelines for the management of actinic keratoses, 2007 ("**BAD 2007**"),

et un guide consacré à la maladie de Bowen,

- Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 ("**BAD 2006**").

I. 2. 7/ Rédaction du guide des points clés et des recommandations

Chaque chapitre a été partagé en « **items** » pouvant faire l'objet d'un ou plusieurs « **points clés** » et/ou « **recommandations** ». Un item est défini par une question d'épidémiologie, de diagnostic ou de traitement pouvant faire l'objet d'une recherche documentaire ciblée (par exemple : prévalence du CEC dans la population Française, traitement par imiquimod de la KA). Chaque item a été attribué à un groupe de deux ou trois membres du GT, en fonction de l'expérience et/ou de l'intérêt de ceux-ci. Les items étaient soit identifiés dans un ou plusieurs des guides ADAPTés, soit proposés *de novo* par le GT. Les items sont résumés à la fin de ce chapitre sous la forme d'un tableau synoptique qui mentionne dans quel(s) guide(s) ADAPTé(s) ils étaient abordés.

Les points clés correspondent à des informations de nature culturelle, sans lien immédiat avec la pratique quotidienne. Les recommandations s'appliquent à la prise en charge diagnostique ou thérapeutique d'un patient. Certains points clés et, aussi souvent que possible, les recommandations, sont gradés selon la méthode de la HAS (**Annexe 1**).

Conformément au mode opératoire de la méthode ADAPTE [5], les items identifiés dans les guides antérieurs ont été évalués par les membres du GT en appréciant l'adéquation entre les données analysées et les conclusions rédigées dans l'argumentaire, ainsi que l'adéquation entre ces conclusions et les recommandations formulées. Les divergences éventuelles entre les guides antérieurs sont mentionnées en début de paragraphe. Le plus souvent, une mise à jour de la bibliographie a été nécessaire et réalisée par Mme J. Brugneaux (janvier 2008) (**Annexe 3**).

Enfin, l'ADAPTation proprement dite (rédaction de l'argumentaire, des points clés et des recommandations) a été faite en synthétisant les propositions des guides et en rédigeant l'argumentaire destiné à l'exercice médical en France en 2008.

Une première version de l'argumentaire et des propositions de recommandations a été relue et discutée en séance plénière par le GT le 11 mars 2008 puis par le CO le 25 mars 2008. **L'actualisation bibliographique a alors été interrompue.** Des items importants (relatifs à la classification pronostique des CEC primitifs, à l'intérêt d'une analyse histologique systématique des marges d'exérèse, et à la hiérarchisation des choix thérapeutiques pour les lésions pré-carcinomeuses) ont été l'objet d'avis divergents au sein du GT. En l'absence de position consensuelle dans les guides ADAPTés et de littérature de niveau de preuve suffisant, ces divergences ont été la source de nombreux échanges de courriers électroniques et de réunions jusqu'à l'obtention d'un consensus pragmatique au sein du GT et du CO. Les versions successives de l'argumentaire ont témoigné de l'évolution des points de vue sur ces items. Le GT a essayé de mettre en exergue la nécessité de travaux cliniques pour dépasser factuellement ces points de divergence.

Un argumentaire complet et une première version du texte court comprenant les points clés et les recommandations à coter ont été adressés aux relecteurs pendant l'été 2008. **La rédaction finale des documents et d'un texte très synthétique destiné à tenir dans une poche a eu lieu à l'automne 2008.**

Le CO et le GT sont conscients que les choix rédactionnels faits ne reflètent que les connaissances médico-scientifique relatives au CEC et à ses précurseurs au printemps 2008. Une veille bibliographique et une réunion annuelles du GT sont prévues afin de procéder rapidement à des modifications du guide de pratique en cas de publication d'informations diagnostiques, pronostiques ou thérapeutiques importantes dans le domaine du CEC et de ses précurseurs (cf chapitre Perspectives).

TABLEAU 1: SYNOPSIS : ITEMS COUVERTS PAR LES GUIDES ADAPTES

	BAD 2002	NHMRC 2002	NCCN 2007	BAD 2006 MB	BAD 2007 KA
COUVERTURE BIBLIOGRAPHIQUE	1947- 2001	1951-2001	1964- 2006	1961- 2005	1968- 2006
CLINIQUE KA		X		X	
HISTOLOGIE KA		X		X	
NOSOLOGIE KA					
ÉPIDEMIOLOGIE KA		X		X	
CLINIQUE MB		X			X
HISTOLOGIE MB		X			X
NOSOLOGIE MB					X
ÉPIDEMIOLOGIE MB					X
PREVENTION KA ET MB		X		X	X
CHIRURGIE KA ET MB				X	X
CRYOTHERAPIE		X	X	X	X
CURETAGE		X	X	X	X
LASER CO2		X		X	X
5-FU		X	X	X	X
IMIQUIMOD		X	X	X	X
DICLOFENAC				X	
PDT		X	X	X	X
RÉTINOÏDES	X	X	X		
RT KA, MB		X			X
ÉPIDÉMIOLOGIE CEC	X	X			
CLINIQUE CEC	X	X			
VARIANTES CEC			X		
PRONOSTIC CLINIQUE CEC	X	X	X		
HISTOPRONOSTIC CEC	X	X	X		
CLASSIFICATION PRONOSTIQUE			X		
METASTASES CEC		X	X		
PREVENTION CEC	X	X	X		
CHIRURGIE CEC	X	X	X		
CHIR. MICROGRAPH. CEC	X	X	X		
CURETAGE CEC	X	X			
CHIR. METASTASES CEC	X	X	X		
RADIOTHERAPIE CEC	X	X	X		
CHIMIOOTHERAPIE CEC		X			
DÉPISTAGE KA, MB, CEC	X		X	X	
PEC ANATOMO-PATHOL.	X	X			
CR HISTO STANDARDISÉ		X			
PEC ANA-PATH GANGLIONS					

BILAN INITIAL CEC			X		
MÉTHODES D'INVESTIGATION					
SURVEILLANCE CEC	X	X			
PEC CEC SELON PRONOSTIC					
PEC MÉTAS. GANGLIONNAIRES			X		
PEC MÉTAS. À DISTANCE			X		
KÉRATOACANTHOME		X			
HISTOLOGIE KÉRATOACANTH.		X			
NOSOLOGIE KÉRATOACANTH.		X			
ÉPIDÉMIO. KÉRATOACANTH.					
CHIRURGIE KÉRATOACANTH.		X			
TT MÉDICAL KÉRATOACANTH		X			

I. 2. 8/ Abréviations utilisées

BAD : *British Association of Dermatologists*

CEC : carcinome épidermoïde cutané

CE : carcinome épidermoïde

CBC : carcinome basocellulaire

CMM : chirurgie micrographique de Mohs

CO : Comité d'organisation

GT : Groupe de travail

HAS : Haute Autorité de Santé

IFN- γ : interferon gamma

INCA : Institut National du Cancer

IRM : imagerie par résonance magnétique

KIN : *kératinocyte intraepithelial neoplasia*

KA : kératose actinique

MB : maladie de Bowen

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

NHMRC : *National Health and Medical Research Council*

NP : niveau de preuve

ORL : oto rhino laryngologie

PDT: photothérapie dynamique

PVH : papilloma virus humain

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

SFD : Société Française de Dermatologie

TDM : tomodesitométrie

TEP : tomographie par émission de positons

TNF- α : *tumor necrosis factor alpha*

TNM : Tumeur primitive, *Node* , Métastase

UV, UVB , A : Ultra-violet, B , A.

5 FU : 5 fluoruracile

II. FORMES ANATOMO-CLINIQUES ET EPIDEMIOLOGIE DES CEC ET DE LEURS PRECURSEURS

Le terme de **carcinome épidermoïde** englobe toutes les tumeurs épithéliales malignes exprimant une différenciation malpighienne prédominante. Les carcinomes épidermoïdes cutanés, encore en pratique appelés **carcinomes spinocellulaires**, regroupent les tumeurs malignes cutanées primitives exprimant une différenciation malpighienne et distinctes des autres tumeurs épithéliales cutanées primitives comme les carcinomes basocellulaires. Ainsi ce terme recouvre de multiples entités anatomo-cliniques, dont certaines seulement paraissent distinctes du fait de leur présentation clinique ou de leur degré d'agressivité.

L'inclusion, par certains auteurs et dans certains ouvrages de référence, des KA et du kératoacanthome dans les CEC est un sujet controversé à l'heure actuelle [5]. Les guides de pratique ADAPTés, soit les trois guides consacrés au CEC (NHMRC [6], NCCN [7], BAD [8] et ceux consacrés spécifiquement aux KA et à la MB [9, 10] se bornent à une description sommaire de ces entités, sans s'attarder sur les formes anatomo-cliniques et leur nomenclature. Le groupe de travail a jugé nécessaire de prendre position sur ce sujet. Cela explique que la méthode ADAPTE n'ait pas été utilisée pour la rédaction de ce chapitre, qui a fait l'objet d'une analyse bibliographique spécifique. Ce chapitre comporte des rappels épidémiologiques, des propositions de terminologie et de classification. Il décrit également les populations concernées par ce guide.

II. 1. FACTEURS DE RISQUE DE SURVENUE DES CEC ET DE LEURS PRECURSEURS

II. 1. 1/ Facteurs environnementaux

Exposition solaire

La lumière solaire est le principal facteur environnemental. Les preuves de sa responsabilité sont l'apparition des lésions en zones cutanées les plus photo-exposées, la prévalence plus importante chez les sujets à phototype clair, le gradient de latitude pour des populations de même phototype, la fréquence accrue chez les travailleurs de plein air [11]. L'apparition d'un CEC est liée à la dose totale cumulée d'UV reçus au cours de la vie. Les localisations les plus fréquentes sont le visage, le dos des mains et les avant-bras. Dans un travail espagnol la proportion de CEC dans ces zones est supérieure à 92% [12]. Les UVB (290-320 nm) et les UVA (320-400 nm) sont impliqués dans la carcinogénèse. On retrouve dans la majorité des CEC des mutations induites par les UV dans le gène *P53* [13].

Les sources artificielles d'UV sont aussi impliquées [14]. La PUVAthérapie au delà de 200 séances est associée à la survenue d'un CEC. Les sources utilisées dans les centres de bronzage ne sont pas inoffensives et s'additionnent aux autres facteurs de risque [15]. Selon le rapport 2005 de l'AFSSE « Evaluation des risques liés à l'exposition aux ultra violets », le risque de cancer cutané (carcinomes ou mélanome) est multiplié par 1,10 pour 30 séances/an pendant 10 ans et par 1,39 pour 100 séances.

Les autres facteurs de risque exogènes sont: l'arsenic, les pesticides, les hydrocarbures, le tabac (lèvre inférieure), les radiations ionisantes, les chimiothérapies locales prolongées...[16].

II. 1. 2/ Facteurs constitutionnels

Le principal facteur constitutionnel est le phototype clair qui est déterminé génétiquement : le risque est plus élevé chez les sujets à faible capacité de bronzage [17].

Dans le *xeroderma pigmentosum*, affection héréditaire récessive, le défaut en enzymes réparatrices des altérations photo-induites du DNA, entraîne un risque élevé de CEC, de KA et de kératoacanthome.

II. 1. 3/ Autres facteurs de risque

Ils sont impliqués dans moins de 1% des CEC: immunodépression iatrogène, inflammation chronique, ulcères chroniques de jambes et cicatrices [18].

Les infections à papillomavirus humains (PVH) sont surtout incriminées dans les régions génitales et anale mais on retrouve des PVH dans les localisations extra-génitales de MB, autant dans les zones exposées au soleil que dans les zones non exposées, et autant chez les sujets immunodéprimés que chez les sujets immunocompétents[19-22]. Néanmoins, il ne semble pas que la seule présence des PVH induise la prolifération cellulaire. Les transplantés d'organe cumulent trois facteurs de risque : le rayonnement solaire, l'immunodépression et les PVH.

POINTS CLES

- **Les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC), ou carcinomes spinocellulaires, regroupent des tumeurs épithéliales malignes cutanées primitives qui expriment une différenciation malpighienne et sont distinctes des carcinomes basocellulaires**
- **Le principal facteur favorisant la survenue d'un CEC, d'une maladie de Bowen (MB) ou d'une kératose actinique (KA), est la dose cumulée d'UV, naturels ou artificiels, reçue au cours de la vie**
- **Le risque de développer une KA, une MB ou un CEC est également influencé par le phototype, qui est déterminé génétiquement**
- **Certains co-carcinogènes sont identifiés; ils peuvent être assez spécifiques de localisations particulières: tabac pour la cheilite actinique et les CEC de la lèvre inférieure, PVH pour les CEC génitaux ou anaux**
- **Certaines affections médicales prédisposent également à la survenue d'un CEC: inflammation chronique, plaie chronique, immunodépression**

II. 2. LES PRECURSEURS DES CEC

II. 2. 1/ Kératoses actiniques

II. 2. 1. 1 Aspects cliniques, histologiques, épidémiologiques et histoire naturelle

Aspects cliniques

Les KA sont des lésions fréquentes, en particulier chez les sujets à peau claire, apparaissant en zones photo-exposées: visage, dos des mains, cuir chevelu chez les sujets dégarnis et souvent associées à d'autres signes d'héliodermie (rides, lentigos...).

Le diagnostic est habituellement clinique. Il est évoqué devant des lésions planes, rugueuses, d'épaisseur variable, parfois plus palpables que visibles, d'un diamètre de l'ordre du centimètre ou inférieur, plus ou moins érythémateuses, parfois pigmentées, revêtues d'une kératine jaunâtre ou brunâtre adhérente.

On distingue en pratique les KA isolées, ou en petit nombre, et les KA multiples, confluant parfois en nappes (cuir chevelu).

Au niveau de la lèvre inférieure, la cheilite actinique est l'équivalent labial de la KA. Elle se singularise par l'intervention du tabac comme second facteur carcinogène et par le potentiel métastatique important des CEC de cette zone.

Aspects histologiques

Histologiquement l'aspect d'une KA n'est pas univoque. L'épiderme peut être aminci ou hyperplasique. La couche cornée est proportionnée à l'épaisseur épidermique. Elle est parfois très épaisse (corne cutanée). Une réaction inflammatoire se développe au contact de l'épiderme et prend volontiers un aspect lichénoïde.

Le diagnostic repose sur la présence d'anomalies kératinocytaires variables: perte de la polarité avec modification de l'architecture épidermique, atypies cytonucléaires, cellules dyskératosiques, acantholyse ou acanthokératolyse. Dans la KA ces anomalies sont discrètes et n'intéressent pas la totalité de l'épaisseur épidermique ni les annexes. On ne parle de carcinome *in situ* que lorsque ces anomalies sont associées, marquées et intéressent la totalité de l'épaisseur épidermique.

La plupart des ouvrages de référence mentionnent des variantes morphologiques de KA: pigmentée, atrophique, hypertrophique, acantholytique et lichénoïde. Le groupe de travail a jugé que ces variantes ne sont que des expressions peu différentes de la même entité et ne méritent pas d'être érigées en formes distinctes.

Prévalence, incidence, histoire naturelle

Elles sont inconnues en France. Les données de prévalence publiées chez l'adulte de plus de 40 ans varient de 11 à 25% dans les populations de l'hémisphère Nord tandis que les chiffres Australiens sont plus élevés : 40 à 60% [18]. En Grande-Bretagne environ 3 à 6% des hommes de 40 à 49 ans et 20% de la population âgée de plus de 60 ans a au moins une KA [19, 20].

Une KA non traitée peut soit persister, soit régresser spontanément, soit se transformer en un CEC. Le potentiel de régression spontanée de ces lésions, estimé sur une période de 1 an à été évalué entre 15 à 25% des cas [21]. Une modélisation mathématique issue

de la même étude a permis d'estimer qu'un sujet présentant 7,7 KA a une probabilité de 10% de voir une de ces KA se transformer sur une durée de 10 ans [23]. Selon les études 5 à 20% des KA se transforment en CEC sur une période de 10 à 25 ans [9].

II. 2. 1. 2 Discussion nosologique

KA et dysplasies épithéliales des régions génitales : sémantique

Les dysplasies épithéliales des régions génitales forment une entité distincte des KA du fait de leur localisation et de l'intervention des PVH dans leur étiopathogénie.

La riche littérature gynécologique a établi à leur sujet le concept de *vulvar* (puis *penile*) *intraepithelial neoplasia* (VIN ou PIN) et de *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN). Les atypies observées y sont semi-quantifiées sous la dénomination de VIN (ou PIN ou CIN) I, II et III selon qu'elles intéressent le tiers profond, les deux tiers, ou plus des deux tiers de l'épaisseur de l'épithélium. Lorsque la totalité de l'épithélium est atteinte on parle de carcinome épidermoïde intra épithélial ou de MB.

Cockerell et al.[24, 25] soulignent l'analogie entre KA et lésions de dysplasie du col de l'utérus et proposent de rapprocher la nomenclature des lésions épidermiques (KA et MB) de celle de leurs homologues des muqueuses ou demi-muqueuses génitales, en introduisant la dénomination de KIN (pour *keratinocyte intraepidermal neoplasia*).

Le groupe de travail a estimé que l'intérêt de rapprocher sur des critères histopathologiques des entités dont l'étiopathogénie et l'aspect clinique sont différents, n'est pas démontré et a donc considéré qu'il n'y avait pas de raisons de remplacer la dénomination clinique de KA, reconnue par l'ensemble de la communauté médicale, par une dénomination anatomopathologique moins explicite pour les praticiens. Il est cependant possible pour l'anatomopathologiste de grader, dans son compte rendu, le niveau de dysplasie épithéliale.

KA : précurseur ou carcinome épidermoïde ? [6, 7, 9, 24-27]

Ce débat pourrait sembler académique s'il n'avait pas des implications importantes en termes de traitement et de retentissement social (remboursement par l'assurance maladie, primes d'assurance vie, etc.).

Les tenants d'une thèse uniciste [28] considèrent que toute KA est déjà un CEC de même que la MB, la papulose bowénoïde, le condylome géant, le carcinome verruqueux, le kératoacanthome et les kystes trichilemmaux proliférants. Ces entités ont entre autre en commun l'existence de mutations de l'oncogène *P53*.

Il est cependant établi par diverses études épidémiologiques que l'évolution d'une KA peut relever de 3 modalités : la disparition spontanée, la persistance ou la progression vers un CEC. Le taux de transformation des KA est faible : dans l'étude de cohorte australienne de Marks et al, citée par le NHMRC, au cours d'un suivi de 5 ans le taux de transformation maligne était inférieur à 1/1000 par an [29].

Le guide NCCN considère les KA comme des lésions précancéreuses photo-induites. Ceux du NHMRC et de la BAD ne prennent pas position sur la nature des KA. Ils se bornent à constater que la majorité des CEC apparaît sur une KA mais que le risque de progression d'une KA vers un CEC est faible. Ceci justifie le choix des traitements locaux non invasifs pour la majorité des KA.

Notion de champ de cancérisation

Primitivement décrit autour des carcinomes de la cavité buccale, le champ de cancérisation est défini comme une zone comportant des anomalies pré-néoplasiques et

des mutations génétiques infracliniques et multifocales. Cette zone peut être le lit de nouvelles tumeurs primitives et de récurrences locales.

En ce qui concerne la peau il est clairement établi que le rayonnement UV est associé aux stades d'initiation, de promotion et de prolifération de la carcinogénèse. Il a été démontré que des anomalies oncogénétiques étaient plus fréquentes dans les zones photo-exposées que dans les zones non photo-exposées. De même des altérations génétiques ont été décelées sur les marges d'exérèse des KA. Ces constatations moléculaires confirment les notions cliniques établies de longue date que sont la coexistence fréquente d'un CEC et de petites KA, parfois invisibles et uniquement repérables par une fine rugosité à la palpation, et la possibilité de voir se développer dans certaines zones un très grand nombre de KA parfois confluentes (cuir chevelu).

En pratique, ces constatations peuvent inciter à un traitement préventif de toute la surface de la zone atteinte plutôt qu'à un traitement individuel de chaque lésion. Aucune étude n'a démontré à ce jour l'intérêt d'une telle attitude [30-32].

II. 2. 2/ Maladie de Bowen

La MB est un carcinome épidermoïde intra-épithélial. Prévalence et incidence sont inconnues en France et ailleurs [6]. La tranche d'âge la plus touchée dans les cas publiés est la 7^{ème} décennie et la maladie prédomine chez les femmes (70 % des cas) [6].

Cliniquement, la lésion cutanée a l'aspect d'une plaque discoïde, érythémato-squaméuse, souvent kératosique ou croûteuse, bien limitée. Elle siège volontiers sur une zone de peau couverte. Son évolution est lentement progressive. Au niveau des muqueuses et demi-muqueuses la MB prend un aspect velvétique ou suintant, érythroplasique (érythroplasie de Queyrat du gland) ou leucoplasique. Les formes génitales sont fortement liées aux PVH.

Sur le plan anatomopathologique : l'épiderme est hyperplasique, désorganisé dans son architecture, constitué sur toute son épaisseur de kératinocytes atypiques (perte de la polarité normale, noyaux hyperchromatiques, anisonucléose, mitoses, dyskératose) mais qui, par définition, ne franchissent pas la membrane basale. Des variantes de MB à cellules claires, pagétoïdes ou pigmentées ont été décrites, qui peuvent nécessiter le recours à l'immunohistochimie pour affirmer leur nature malpighienne.

Sur les zones périnéales, le diagnostic différentiel avec la papulose bowénoïde (VIN 3, PIN 3) repose surtout sur l'âge d'apparition, l'aspect clinique, l'anamnèse, la présence de signes histologiques d'effet cytopathogène viral et, éventuellement, sur l'identification des PVH en cause.

Risque de progression d'une MB en un CEC infiltrant

Il est estimé de façon très approximative et obligatoirement biaisée, par des séries rétrospectives de cas. Le risque serait de 3 à 5% pour les MB cutanées et de l'ordre de 10% pour l'érythroplasie de Queyrat [6]. La progression se produit au bout d'un temps variable et se traduit cliniquement par l'apparition sur le placard plan d'une tumeur souvent ulcérée. La tumeur acquiert alors un potentiel métastatique, qui serait supérieur à celui de la forme commune du CEC [33, 34].

POINTS CLES

- La KA est une dysplasie épidermique
- La survenue d'une KA est associée à une exposition UV chronique
- La prévalence des KA est estimée à 11 - 25 % chez l'adulte de plus de 40 ans dans l'hémisphère Nord. Elle augmente avec l'âge
- La KA est considérée comme une lésion précancéreuse avec un faible potentiel de transformation maligne et un fort potentiel de régression spontanée
- Le GT considère que la KA répond à la définition clinique d'un précurseur de CEC, partageant avec ce dernier certains éléments physiopathologiques, mais que le passage de l'un à l'autre n'étant pas obligatoire, il y a lieu de conserver la distinction entre la KA et le CEC

- La MB est un CEC intra-épidermique (*in situ*), siégeant souvent sur les membres inférieurs
- La prévalence de la MB est inconnue
- Le taux de transformation d'une MB en un CEC infiltrant n'a pas été évalué avec précision

- KA et MB peuvent être rapprochées respectivement des néoplasies intra épithéliales de bas grade et de haut grade (ou carcinome épidermoïde *in situ*) décrites dans d'autres localisations. Elles gardent cependant une identité clinique et étiologique suffisantes pour être distinguées de ces lésions

- Aucune étude n'a démontré à ce jour l'intérêt de traiter le champ de cancérisation

II. 3. CARCINOMES EPIDERMOIDE CUTANES INVASIFS

Les adjectifs « infiltrant » et « invasif » associés au CEC sont utilisés de façon synonyme et désignent tout CEC ayant franchi la basale épithéliale et envahi le derme, et cela quelle que soit la profondeur de cette invasion.

II. 3. 1/ Définition, épidémiologie, histoire naturelle

La vaste majorité des CEC apparaît en zone photo-exposée, à partir d'une KA dont il partage les facteurs de risques. La prévalence du CEC augmente quand la latitude diminue. Le risque de développer un CEC est également influencé par le phototype, qui est déterminé génétiquement.

Certains co-carcinogènes sont identifiés; ils peuvent être assez spécifiques de localisations particulières: tabac et CE de la lèvre inférieure, PVH et CEC génitaux ou anaux. Plus rarement le CEC survient sur une MB, une ulcération chronique, une cicatrice, une inflammation cutanée chronique (ex : maladie de Verneuil, radiodermite) ou *de novo*.

Les CEC surviennent également avec une fréquence accrue chez les immunodéprimés : patients transplantés, sidéens etc. ainsi qu'au cours de certaines génodermatoses. Ces situations particulières sont hors du champ de ce guide de pratique.

La prévalence et l'incidence du CEC en France ne sont pas connues avec précision car le CEC ne fait pas l'objet d'une déclaration systématique ou spécifique dans les registres de cancers. Deux registres départementaux des cancers ont systématiquement recueilli les CEC, respectivement depuis 1983 (Doubs) et 1991 (Haut-Rhin).

Les données du registre du Doubs [35] montrent des taux d'incidence nettement supérieurs chez l'homme (*sex ratio* proche de 2). L'âge moyen au diagnostic (74,4 ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes) est supérieur de près de 10 ans à celui des carcinomes basocellulaires. L'évolution entre 1983 et 2002 montre une augmentation des taux d'incidence de 18,48 à 31,47 chez l'homme et de 6,26 à 16,87 chez la femme, faisant du CEC l'un des cancers augmentant le plus rapidement dans ce département.

Les données du Haut-Rhin [36] confirment la prédominance masculine et les tendances évolutives observées dans le Doubs, avec une augmentation de l'incidence, standardisée sur la population mondiale, de 15,8 à 22,3 chez l'homme et de 7,5 à 8,4 chez la femme entre les périodes 1988 à 1999.

Une étude prospective en Champagne-Ardenne [37] estime l'incidence annuelle brute du CEC à 30/100000 dans la population générale. Elle est au minimum 4 fois inférieure à celle du carcinome basocellulaire. La prévalence et l'incidence du CEC augmentent du fait du vieillissement de la population et des habitudes d'exposition solaire dans la deuxième moitié du XXème siècle. L'utilisation des UV en solarium est un sujet d'inquiétude pour l'avenir.

La morbidité et l'altération de la qualité de vie des patients porteurs d'un CEC peuvent être importantes, en particulier du fait de la localisation sur le visage des lésions.

POINTS CLES

- **L'importance des CEC en santé publique est vraisemblablement sous-évaluée**
- **Compte tenu du vieillissement de la population française le groupe de travail recommande de se doter des outils épidémiologiques permettant d'évaluer plus précisément la fréquence et le coût des CEC**

La propagation d'un CEC évolué se produit de proche en proche le long des fascias, du périoste, du périchondre ou des gaines nerveuses.

Les CEC peuvent être responsables de métastases locales, régionales ou à distance entraînant le décès. La dissémination par voie lymphatique est responsable de 80% des localisations métastatiques. La région cervico-céphalique étant la localisation principale des CEC, les ganglions le plus souvent atteints sont latéro-cervicaux (jugulo-carotidiens), sous-mandibulaires, sous-mentonniers, et intra-parotidiens. Le risque métastatique (apprécié grossièrement dans la littérature par le rapport nombre de métastases/nombre de cas décrits) est évalué à 2,3% à 5 ans et à 5,2% après un suivi supérieur à 5 ans pour les CEC en peau photo-exposée.

La survenue d'une rechute ou de métastases et la mortalité liées aux CEC sont le plus souvent en rapport avec une prise en charge initiale tardive ou inadaptée de la tumeur ou en rapport avec des formes anatomo-cliniques agressives. (Niveau de Preuve 4)

II. 3. 2/ Formes anatomo-cliniques des CEC

Le terme de CEC, ou de carcinome spinocellulaire, recouvre un nombre important de sous-types qui diffèrent par leur morphologie et par leur comportement évolutif. Les classifications disponibles dans la littérature correspondent à des descriptions d'auteurs. Elles s'entendent habituellement sur les termes les plus fréquents, mais divergent sur les formes plus rares dont la morphologie n'est pas toujours clairement définie.

Parmi les guides BAD 2002, NHMRC, NCCN [6-8], seul celui de la NCCN s'est penché sur le problème des différentes formes anatomo-cliniques de CEC. Il propose que :

1) le carcinome dit métatypique ou mixte (*basosquamous carcinoma*) soit considéré comme un CEC et non comme une variante de CBC, compte tenu de son potentiel métastatique.

2) les variantes acantholytique, mucoépidermoïde [38, 39] et desmoplastique [40], soient également considérées comme des entités à part, car ces tumeurs bien différenciées ont un comportement agressif qui peut être sous-évalué si on applique les seuls critères histopronostiques de différenciation cellulaire.

En l'absence de littérature spécifique permettant de fonder la classification des formes anatomo-cliniques sur des preuves, le GT a choisi de décrire ces formes à partir des chapitres consacrés au CEC dans les ouvrages de référence [5, 41-43], et de 4 synthèses portant sur la classification anatomo-clinique et histo-pronostique des CEC [44-48]. Parmi elles, le travail de Cassarino et al.[45, 46] tire d'une vaste revue de la littérature une proposition de classement histo-pronostique des CEC basée sur le pourcentage de cas métastatiques rapporté au nombre de cas publiés.

Le **tableau 2** récapitule les variantes de CEC que le groupe de travail a répertorié dans la littérature.

Pour 5 de ces variantes (CEC pigmenté, CEC à cellules claires, CEC à cellules en bague à chaton, CEC à différenciation tricholemmale, CEC de type lymphoépithéliome) compte tenu de la rareté des cas rapportés, des incertitudes sur leur pronostic et de leur histogénèse incertaine, le groupe de travail a choisi de se contenter de signaler leur existence mais de ne pas les considérer comme des formes à part entière de CEC.

Pour une 6^{ème} forme (CEC compliquant une maladie de Bowen), le groupe de travail a jugé que la littérature n'apportait pas d'arguments suffisants pour la distinguer des CEC communs.

Les autres variantes seront regroupées en 7 formes distinctes et classées en trois chapitres en fonction d'une évaluation approximative de leur agressivité

Tableau 2. Formes anatomocliniques des carcinomes épidermoïdes cutanés : analyse de la littérature

	N. de Séries publiées*	N. de cas de la plu: large	Weedon	McKee	Elder	OMS	Cassarino	Maguire	Kane
Métatypique	2 [49, 50]	35 [49]	+****	+****	+****	+****	-	-	-
Verruqueux	4 [39, 51-54]	46 [54]	+	+	+	+	+	+	+
Acantholytique / adénoïde / pseudovasculaire	4 [38, 55-57]	155 [56]	+	+	+	+	+	+	+
A cellules fusiformes / pléomorphe / sarcomatoïde	3 [58-60]	38 [58]	+	+	+	+	+	+	+
Pigmenté (1)	1 [61]	5	+		-	-	+	-	+
Desmoplastique	1 [40]	44	+	+	-	-	+	-	+
Muco-épidermoïde	1 [39]	10	+	+	+	+	+	-	-
A cellules claires (2)	0	NE	+	+	-	-	+	+	-
A cellules en bague à chaton	0	NE	+	***	-	-	+	-	-
Tricholemmal	3 [62-64]	13 [64]	+	***	-	-	+	-	-
Inflammatoire	0	NE	+	-	-	-	-	-	-
Lymphoepithelioma like	4 [65-68]	40 [67]	+	**	-	-	+	-	-
Basaloïde	1	20 [69]	+	-	-	-	-	-	-
Carcinosarcome/ métaplasique	1	4 [70]	+	+	-	-	-	-	-
Papillaire	1	3 [71]	-	-	-	-	+	-	-
Maladie de Bowen invasive			-	-	-	--	+	-	-

Légende : * N'ont été considérées comme séries que les études de 3 cas au minimum
 ** Cette forme est mentionnée mais non considérée comme une variante de CEC par l'auteur
 *** Mc Kee regroupe en une seule entité les CEC à cellules claires, à cellules en bague à chaton et tricholemmaux
 **** Dans ces références le carcinome métatypique est rattaché au CBC.

(1) Contingent mélanocytaire dendritique associé

(2) Forme hétérogène regroupant des tumeurs à différenciation tricholemmale et des cas où la clarification cellulaire relève de phénomènes dégénératifs (aspect hydropique du cytoplasme ou accumulation de vacuoles lipidiques).

NE : non évaluable

II. 3. 2.1. Forme commune du CEC

Cette forme, appelée CEC commun ou simplex, regroupe la majorité des CEC. Elle apparaît le plus souvent sur une peau anormale, montrant des signes d'héliodermie, à partir d'une KA. Elle peut également apparaître sur une MB, une ulcération chronique, une cicatrice, une radiolésion ou même *de novo*.

La lésion associe de façon variable trois composantes: bourgeonnement, ulcération, infiltration.

La forme ulcéro-végétante, la plus fréquente, est une tumeur saillante, infiltrante, à surface irrégulière, siège d'une ulcération à fond bourgeonnant et saignant. L'infiltration dépasse les limites visibles de la lésion.

Le pouvoir métastatique de cette forme est faible : Cassarino et al [46] attribuent aux carcinomes invasifs nés sur une KA un risque métastatique de l'ordre de 0,5% (*Niveau de preuve 4*).

Histologiquement, la lésion est volontiers en connexion avec l'épiderme et forme des bourgeons irréguliers, infiltrant le derme, faits de kératinocytes atypiques. La différenciation épidermoïde se traduit par la morphologie des cellules (de grande taille, polygonales, avec un cytoplasme abondant éosinophile), la présence de « ponts » intercellulaires, et la maturation cornée: formation de globes cornés au centre des lobules tumoraux et/ou dyskératose. Le degré de différenciation de la tumeur est un élément important du pronostic (cf infra).

II. 3. 2.2. Variantes de CEC à faible potentiel métastatique

Carcinomes verruqueux [53, 54, 72-74]

Les guides ADAPTés s'accordent pour regrouper sous cette appellation plusieurs entités voisines, distinctes par leur localisation : carcinome cuniculatum (jambe, pied), papillomatose orale floride (muqueuse buccale et pharyngée), tumeur de Buschke-Löwenstein (région génitale ou péri-anale). Ce sont des tumeurs de bas grade de malignité qui ont en commun, d'une part leur liaison fréquente à une infection à PVH, d'autre part une évolution lentement progressive et une présentation clinique végétante, exophytique, mais d'extension infiltrante lente.

Histologiquement ces CEC gardent longtemps l'aspect d'une prolifération bien différenciée, associant acanthose et papillomatose, sans anomalies cytologiques ou architecturale. La prolifération semble plus refouler les tissus sous-jacents que les envahir. A ce stade c'est l'aspect clinique et la localisation qui peuvent faire évoquer le diagnostic de CEC.

Par la suite survient une infiltration en profondeur marquée, mais sans les critères habituels de la malignité. Ceux-ci ne seront observables, dans certains cas, que tardivement ce qui explique un envahissement local parfois très important au moment du diagnostic. Le risque d'évolution métastatique est faible. (*Niveau de preuve 4*).

On peut rapprocher de ces cas les CEC survenant au cours de l'épidermodysplasie verruciforme, maladie héréditaire associée à une infection à virus PVH. Le risque pour le patient de transformation d'une de ses lésions en CEC est très élevé mais leur agressivité ne semble pas supérieure à celle des CEC communs [46]

Carcinome métatypique (ou intermédiaire), carcinome mixte

Ces dénominations ambiguës sont appliquées à des tumeurs rares, mentionnées dans la plupart des guides et des traités de référence dans le chapitre consacré aux carcinomes basocellulaires, tantôt décrites séparément et tantôt confondues, et qui ont en commun d'associer des proliférations basaloïdes et épidermoïdes ayant toutes deux un potentiel métastatique. Pour le GT ceci justifie le rapprochement avec le CEC [50].

Le terme métatypique (ou intermédiaire) désigne des tumeurs basaloïdes mais dont les boyaux ne présentent pas la disposition palissadique périphérique classique et sont composés de cellules plus grandes, plus claires que celles d'un carcinome basocellulaire commun [50].

Le carcinome mixte (équivalent de l'anglais *basosquamous carcinoma*), proposé comme une variante de CEC dans le guide NHMRC [6], est défini comme un carcinome basocellulaire comportant une différenciation malpighienne carcinomateuse, composée de 3 types de cellules: basaloïdes, épidermoïdes différenciées, et intermédiaires; chaque composante étant clairement identifiable.

Carcinome épidermoïde à cellules fusiformes (sarcomatoïde)

Cette forme relativement rare [58-60] s'observe en zone photo-exposée chez des sujets âgés. Le diagnostic est facile lorsqu'une partie de la tumeur exprime une différenciation kératinisante, une dyskératose ou est en continuité avec l'épiderme [58].

En l'absence de ces signes histologiques la distinction avec une tumeur mésenchymateuse ou un mélanome repose sur l'étude immunohistochimique qui montre l'expression par les cellules tumorales de la cytokératine (CK) et de l'*epithelial membrane antigen* (EMA). Les kératines les plus exprimées sont celles de haut poids moléculaire comme CK5-6 et 34βE12. Certains CEC à cellules fusiformes peuvent cependant exprimer à la fois une cytokératine et la vimentine.

L'évolution des CEC à cellules fusiformes survenant sur peau insolée est plutôt peu agressive. Les cas de CEC à cellules fusiformes survenant après irradiation ont un pronostic différent.

Compte tenu de la bonne caractérisation de cette entité dans la littérature par plusieurs séries significatives, de l'importance de la distinguer des CEC agressifs (CEC radio-induits et CEC peu ou pas différenciés) et des problèmes de diagnostic différentiel histologique qu'elle pose, le groupe de travail a choisi de retenir cette variante comme une forme à part entière de CEC.

II. 3. 2.3. Variantes de CEC ayant vraisemblablement un potentiel métastatique plus important

Elles méritent d'être individualisées sur le plan morphologique mais leur degré d'agressivité est en réalité difficile à évaluer précisément, en raison du faible nombre d'études et du caractère rétrospectif des séries publiées (*Niveau de preuve 4*).

Carcinome épidermoïde acantholytique

Cette forme représente 2 à 4% des CEC, en particulier de la tête et du cou où elle succède souvent à une KA acantholytique [38, 55-57].

Sous l'effet d'une acantholyse focale ou extensive, les lobules tumoraux se creusent de structures pseudo-glandulaires (adénoïdes). Les cavités formées peuvent contenir un matériel amorphe, faiblement basophile, d'allure sécrétoire mais ne contenant pas de sécrétion mucineuse identifiable par les colorations usuelles (acide périodique de Schiff, bleu alcian, mucicarmin...). Dans leurs lumières on identifie des cellules dyskératosiques atypiques, parfois multinucléées.

Dans certains cas, la formation de cavités intra-tumorales est telle que la tumeur peut évoquer histologiquement un angiosarcome. Le diagnostic de cette forme pseudo-vasculaire peut nécessiter le recours à l'immunohistochimie.

Les deux principales séries publiées (*Niveau de preuve 4*) donnent des résultats contradictoires en matière de pronostic.[56, 57] La plus ancienne portant sur 155 patients compte 5 décès, liés à des métastases à distance ou à une invasion locale. La plus récente porte sur 55 cas chez 49 patients et compte 19 % de métastases suivies de décès cette évolution étant corrélée avec une taille tumorale supérieure à 1,5 cm.

Carcinome muco-épidermoïde (*adenosquamous carcinoma*) [39, 75]

Cette lésion se caractérise par la coexistence d'une prolifération de type CEC, exprimant la kératine 7, et de structures tubulaires muco-sécrétantes dont le contenu est positif au mucicarmin et au bleu

alcian. Les structures tubulaires sont bordées de cellules cuboïdales atypiques exprimant l'antigène carcino-embryonnaire.

Le diagnostic différentiel porte sur les CEC acantholytiques pseudo-glandulaires et les métastases, notamment de carcinome muco-épidermoïde salivaire.

Dans une revue de 13 cas, les tumeurs ont un diamètre de 0,5 à 5 cm (moyenne 2.2) et montrent une forte agressivité, à l'issue d'un suivi de 2 mois à 6 ans (moyenne 32 mois) avec un taux élevé de récurrence (6/13) et de décès (5) (*Niveau de preuve 4*) Pour cette raison, le GT a choisi de mentionner cette entité comme une variante de CEC à part entière.

Carcinome épidermoïde « desmoplastique »

Cette forme est définie histologiquement par les critères suivants : cellules tumorales comportant une différenciation kératinisante, formant des travées plus ou moins ramifiées au sein d'un stroma fibreux abondant «desmoplastique», occupant par définition au moins 30% de l'ensemble de la tumeur.

L'étude prospective de Breuninger et al. [40] d'une série de 594 CEC, suivis 4 à 10 ans (médiane: 5.3), dénombrait 44 cas répondant à ces critères. Les CEC desmoplastiques ne différaient pas des CEC communs en ce qui concerne le sexe, l'âge et la distribution en zone photo exposée, mais leur taux d'évolution métastatique était 6 fois plus important tout en restant fonction de l'épaisseur tumorale (*Niveau de preuve 4*). Cette étude a convaincu le groupe de travail de considérer cette entité comme une variante à part entière de CEC.

II. 3. 3/ Marqueurs immunohistochimiques

S'il n'existe à ce jour aucun marqueur d'intérêt pronostique, ni aucun marqueur moléculaire (translocation ou anomalie génétique récurrente) spécifique des CEC et de leurs lésions précurseurs, les marqueurs immunohistochimiques de différenciation permettent de résoudre certains problèmes de diagnostic différentiel (**tableau 3**).

L'utilisation des marqueurs immunohistochimiques est à l'appréciation du pathologiste, selon l'aspect de la lésion. Aucun marqueur ne peut être recommandé de façon systématique. L'immunohistochimie aide ainsi au diagnostic différentiel du CEC à cellules fusiformes avec un fibroxanthome atypique, un sarcome cutané ou un mélanome à cellules fusiformes en montrant l'expression par les cellules tumorales de marqueurs épithéliaux : cytokératines (CK), notamment cytokératines de haut poids moléculaire (CK5-6, 34βE12 et MNF116), antigène épithélial de membrane (EMA) et p63.[76] Certains CEC fusiformes peuvent cependant exprimer à la fois des cytokératines et la vimentine.[60]

Pour le diagnostic différentiel entre CEC acantholytique et tumeur vasculaire, il peut être utile de démontrer la positivité pour les cytokératines et la négativité des marqueurs vasculaires (CD 34, facteur VIII, CD31) des cellules tumorales.[77]

Tableau 3. Diagnostic différentiel des CEC et de leurs précurseurs : marqueurs immunohistochimiques

	Diagnostic différentiel	Marqueurs immuno histochimiques utiles*
Kératoacanthome	CEC bien différencié	Aucun
Kératose actinique	Mélanome de Dubreuilh	Marqueurs mélanocytaires -
	Kératose séborrhéique	Aucun
Maladie de Bowen	Mélanome <i>in situ</i>	Cytokératines +, Marqueurs mélanocytaires -
	Maladie de Paget	Cytokératine 20 +/-, cytokératine 7 -
CEC peu différencié à cellules fusiformes	Fibroxanthome atypique	Marqueurs épithéliaux +: (CK5-6, 34bE12, MN116, p63)
	Sarcome cutané	Marqueurs épithéliaux + (CK5-6, 34bE12, MN116, p63)
	Mélanome à cellules fusiformes	Marqueurs épithéliaux + (CK5-6, 34bE12, MN116, p63), Marqueurs mélanocytaires - (PS100, MelanA)
CEC verruqueux	Hyperplasie épidermique	Aucun
CEC acantholytique	Angiosarcome	Marqueurs épithéliaux +, Marqueurs vasculaires -
	Adénocarcinome I ou II	Profil d'expression des cytokératines
CEC adéno-épidermoïde	Adénocarcinome I (annexiel) ou II	Aucun
CEC mixte	CBC	Aucun
CEC desmoplastique	CBC sclérodermiforme	Aucun

Légende : * Les résultats indiqués sont ceux habituellement trouvés dans les CEC et leurs précurseurs

I = tumeur primitive, II = tumeur secondaire

POINTS CLES

Les variantes anatomocliniques de CEC, bien caractérisées en termes de présentation morphologique et de pronostic, retenues par le groupe de travail, sont :

- Le CEC commun
- Les CEC verruqueux, les CEC à cellules fusiformes, les CEC métatypiques (ou intermédiaires), et les CEC mixtes qui partagent avec la forme commune de CEC un faible pouvoir métastatique
- Les CEC acantholytiques, les CEC muco-épidermoïdes et les CEC desmoplastiques dont le pouvoir métastatique semble plus important. Il faut distinguer au sein des CEC à cellules fusiformes, les CEC sur zone irradiée qui, malgré une morphologie à cellules fusiformes, sont de mauvais pronostic

Pour le diagnostic différentiel des CEC, l'utilisation des marqueurs immunohistochimiques est à l'appréciation du pathologiste, selon l'aspect de la lésion. Aucun marqueur ne peut être recommandé de façon systématique

II. 4. KERATOACANTHOME

Le diagnostic de kératoacanthome repose classiquement sur l'association de critères cliniques et histopathologiques :

- tumeur d'apparition rapide, centrée par un cratère kératosique,
- organisation générale symétrique de la lésion autour du cratère central occupé par de la kératine
- raccordement « en bec » de la tumeur à l'épiderme voisin, de part et d'autre de ce cratère
- grands kératinocytes à cytoplasme clair
- faible index mitotique
- régression spontanée en 2 à 4 mois.

La nature du kératoacanthome et sa parenté avec le CEC font l'objet de discussions et nombre d'auteurs, incluant les experts du NHMRC, considèrent le kératoacanthome comme une forme particulière de CEC, habituellement régressive [5, 6]. Les deux tumeurs ont en effet en commun les facteurs épidémiologiques, l'âge d'apparition et la topographie. Aucun marqueur biologique ne permet de les distinguer l'un de l'autre. Certains antigènes semblent exprimés différemment dans le kératoacanthome et le CEC ce qui plaiderait en faveur de l'individualité du kératoacanthome [78-80], mais aucun de ces marqueurs n'est assez sensible ni assez spécifique pour constituer un moyen de diagnostic. De plus un petit nombre de tumeurs d'abord considérées comme des kératoacanthomes ont évolué par la suite comme des CEC, alors que l'aspect anatomoclinique de départ semblait caractéristique [28, 81].

Même si ces faits restent trop rares pour nier l'existence de cette entité et son bon pronostic, un certain nombre d'arguments doivent être pris en compte dans l'attitude thérapeutique :

- la durée d'évolution spontanée peut être supérieure à 4 mois
- une évolution ulcéreuse extensive est possible, surtout au niveau du nez et des paupières,
- les cicatrices qui en découlent après régression spontanées sont souvent inesthétiques
- la distinction histologique entre kératoacanthome et CEC d'architecture cratériforme, peut être difficile, voire impossible,[80] sur des biopsies ou des résections partielles.

Le GT préconise donc que le pathologiste ne porte le diagnostic de kératoacanthome que s'il a pu apprécier sur le prélèvement l'architecture de la totalité de la lésion. Il estime que dans les cas atypiques une exérèse carcinologique est justifiée. Dans les cas typiques l'exérèse chirurgicale est préférable à l'attitude attentiste classique.(cf chapitre IV.5.)

POINTS CLES

Le kératoacanthome est à considérer comme une entité distincte du CEC

Les caractères cliniques, évolutifs et histologiques du kératoacanthome permettent de le distinguer d'un CEC à condition de pouvoir apprécier sur le prélèvement l'architecture de la totalité de la lésion. Une biopsie partielle ne permet pas en général de différencier formellement le kératoacanthome d'un CEC

III. FACTEURS PRONOSTIQUES DES CEC

La majorité des carcinomes épidermoïdes est de bon pronostic. Le risque métastatique (apprécié grossièrement dans la littérature par le rapport nombre de métastases / nombre de cas décrits) est évalué à 2,3% à 5 ans et à 5,2% après un suivi supérieur à 5 ans pour les CEC en peau photo-exposée.

La survenue d'une rechute ou de métastases et la mortalité liées aux CEC sont le plus souvent en rapport avec une prise en charge initiale tardive ou inadaptée de la tumeur ou en rapport avec des formes anatomo-cliniques agressives.

La lecture des guides ADAPTés permet de dégager des éléments assez cohérents relatifs aux facteurs pronostiques des CEC, mais dont les preuves sont rarement de niveau 2 et le plus souvent de niveau 4. Les facteurs pronostiques ont donné lieu à des études, pour la plupart rétrospectives, qui diffèrent tantôt par la méthode d'analyse et les critères retenus, tantôt par la pratique et le type de recrutement des équipes. Les 3 guides de pratique ADAPTés [82] détaillent la vaste revue de Rowe [82], portant sur une sélection d'études (rétrospectives) parues entre 1940 et 1992, ainsi que plusieurs séries rétrospectives plus récentes, 3 études de cohortes et une étude prospective portant sur la définition des patients à risque [83-86], et une étude évaluant l'intérêt de l'histopronostic par mesure de l'épaisseur tumorale [87].

- Les indicateurs pronostiques listés par le NHMRC [82] sont au nombre de 7 :

- 1) Les stades de la classification TNM. Celle-ci est utilisée à défaut d'une meilleure classification mais sa mauvaise adaptation au CEC est pointée. En effet, au chapitre T la priorité est donnée au diamètre externe pour définir les stades T1 à T3, sans prise en compte des niveaux d'invasion dermique et hypodermique, tandis que le T4 est défini par l'invasion des plans profonds musculaires ou osseux
- 2) La présence de métastases lymphatiques locales et/ou de propagation péri-nerveuse
- 3) La récurrence locale et/ou le traitement incomplet, regroupés car découlant l'un de l'autre
- 4) Le grade histologique (bien, modérément, peu ou non différencié) et la capacité d'invasion avec accent mis sur « l'agressivité de la variété à cellules fusiformes » contestée par plusieurs études.
- 5) Le site anatomique du primitif : les CEC dotés du plus haut risque locorégional étant ceux du cuir chevelu, de l'oreille et du vermillon de la lèvre
- 6) Les CEC non photo-induits chez des sujets immunocompétents (CEC sur fistule chronique d'ostéomyélite, sur cicatrice de brûlure, sur zone de radiothérapie)
- 7) Les CEC de l'immunodéprimé (non abordés dans ce guide)

- Le guide de la BAD [82] ajoute deux critères de mauvais pronostic : la mesure au microscope d'une épaisseur tumorale supérieure à 4 mm et un degré d'invasion de niveau V, hypodermique, en référence à la proposition de Clark dans le mélanome.

- Le NCCN [82] distingue des risques cliniques et anatomopathologiques listés sur le tableau ci dessous.

Tableau 4 : Facteurs pronostiques des CEC selon le NCCN

	Faible risque	Haut risque
Cliniques		
Localisation/taille	Zone B < 20 mm	Zone b. ≥ 20 mm
	Zone I < 10 mm	Zone m. ≥ 10 mm
	Zone H < 6 mm	Zone h. ≥ 6 mm
Bords	Bien limités	Mal limités
Primitif vs récurrence	Carcinome primitif	Récurrence
Immunodépression	Non	Oui
CE sur radiolésion ou lésion inflammatoire	Non	Oui
CE à croissance rapide	Non	Oui
Symptômes neurologiques	Non	Oui
Anatomo-pathologiques		
Degré de différenciation	Bien différencié	Modérément ou peu différencié
Formes : adénoïde (acantholytique), adénosquameux (mucosécrétant) ou desmoplastique	Non	Oui
Profondeur : Clark ou épaisseur	I, II, III ou < 4 mm	IV, V ou ≥ 4 mm
Envahissement péri nerveux ou vasculaire	Non	Oui

Zone à risque bas (B) : tronc et membres

Zone à risque intermédiaire (I) : joues, front, cuir chevelu et cou

Zone à risque haut (H) : zone du masque centofacial (paupières, sourcils, région périorbitaire, nez, lèvres, menton, mâchoire), oreille et région peri-auriculaire, tempes, régions génitales, mains et pieds

En réalité si la plupart des critères listés sur ce tableau se rattachent bien au CEC, la définition des risques liés à la localisation (en 3 zones H, I et B) en revanche n'est pas recevable car les experts du NCCN se sont basés, pour les établir, sur le taux de récurrence d'une série de carcinomes basocellulaires. Il s'agit de 4 articles de la même équipe (Silverman et al) basés sur une série rétrospective de 5755 CBC dont 2314 ont été traités par curetage électrocoagulation, 862 par radiothérapie et 588 seulement par chirurgie. La localisation n'était d'ailleurs un facteur de risque indépendant de récurrence que dans le groupe de CBC traités par curetage-électrocoagulation. Dans le groupe chirurgie les seuls facteurs de risque indépendants de récurrence étaient la localisation à l'extrémité céphalique (sans autre précision) et le sexe masculin. Le groupe de travail a jugé en conséquence que la proposition du NCCN de distinguer 3 zones cutanées à risque différent pour le CEC ne serait pas retenue.

Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. J Dermatol Surg Oncol. 1991 Sep;17(9):720-6.

Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. J Dermatol Surg Oncol. 1992 Jun;18(6):471-6.

III. 1. FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES DES CEC PRIMITIFS

III. 1. 1/ Localisation de la tumeur

Le risque de récurrence locale et de métastase est variable selon le site de survenue de la tumeur mais l'évaluation de ce risque est difficile du fait que les études portent sur de petits nombres de cas ou qu'elles ne sont pas corrélées à l'épaisseur tumorale et à la profondeur d'invasion [6, 8, 82].

Les lésions apparues sur zones exposées au soleil (en dehors des lèvres et des oreilles) sont les moins à risque de récurrence.

Les localisations citées comme les plus à risque de récurrences et de métastase sont :

- les zones péri-orificielles (nez, lèvres, oreille externe, paupières) et le cuir chevelu
- les carcinomes naissant en zone non insolaire (périnée, sacrum, plantes des pieds) ou sur radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation chronique, ulcère chronique (*Niveau de preuve 4*).

III. 1. 2/ Taille (plus grand diamètre)

Bien qu'on puisse lui reprocher de n'être qu'un reflet imprécis du volume tumoral, la taille de la tumeur est retenue par les 3 guides NHMRC, BAD 2002, NCCN comme facteur pronostique. Elle est le seul critère pris en compte dans la classification TNM des carcinomes cutanés, qui fixe 2 seuils classants de diamètre tumoral à 2 et 5 cm (T1 à T3). Cette classification ne fait référence à la profondeur de l'envahissement que pour les tumeurs les plus évoluées (T4 : infiltration du muscle, de l'os ou du cartilage).

Dans la revue de Rowe [82], les tumeurs de 2 cm de diamètre et plus ont deux fois plus de risque de récidiver localement et trois fois plus de risque de métastaser à distance à 5 ans que les tumeurs de diamètre inférieur à 2 cm. Les taux de récurrence et de métastase à 5 ans de ces dernières sont cependant respectivement de 7.4 et de 9,1% ce qui n'est pas négligeable. Plusieurs études rétrospectives et une étude prospective plus récentes vont dans le même sens [83-92]. (*Niveau de preuve 2*).

On peut donc considérer la taille de 2 cm comme un seuil pronostique significatif mais les chiffres de récurrence ci dessus suggèrent qu'en termes de taille tumorale le seuil de sécurité se situe plus bas, en particulier dans les localisations à risque déjà citées. (*Niveau de preuve 4*)

Nous verrons que d'autres travaux suggèrent que le diamètre de la lésion n'est probablement pas le facteur prédictif le plus important et que d'autres facteurs doivent être considérés.

III. 1. 3/ Récidive locale

La récurrence locale constitue un facteur de risque important de métastase ganglionnaire ou à distance. Elle est la conséquence soit du non respect des règles en terme de marges d'exérèse et de vérification histologique de ces marges, soit, plus rarement, de micro métastases lymphotropes locales.

Dans une étude prospective de 193 patients, porteurs de CEC de la tête et du cou, les métastases ganglionnaires étaient significativement associées aux récurrences [84]. D'autres études font état de taux de métastases élevés après récurrence, allant de 25 à 45% selon la région [82, 88, 91]. Le risque de récurrence locale n'est toutefois pas indépendant de la taille et de l'extension de la tumeur initiale car celles-ci conditionnent la difficulté d'une exérèse *in sano* et donc d'un contrôle local satisfaisant. (*Niveau de preuve 4*)

III. 1. 4/ Immunodépression

L'augmentation de l'incidence des CEC après transplantation d'organe est largement démontrée [93], bien que diversement appréciée. Dans une étude de cohorte de plus de 5356 transplantés le risque d'avoir un cancer cutané (non mélanome et non basocellulaire) est multiplié par 100, comparé à celui de la population générale [93]. (*Niveau de preuve 2*)

Le risque pour un transplanté de développer un CEC est de plus lié au degré d'immunosuppression iatrogène au long cours. Après ajustement pour l'âge, les transplantés rénaux recevant ciclosporine, azathioprine et prednisolone ont un risque significativement plus élevé (x 2.8) que ceux recevant une bithérapie par azathioprine et prednisolone. Après ajustement pour l'âge et le schéma thérapeutique, les transplantés cardiaques ont un risque significativement supérieur à celui des transplantés rénaux (x 2.9) [94, 95].

L'agressivité des CEC observés chez les transplantés semble supérieure à celle des CEC observés dans la population immunocompétente. Une étude cas / témoins portant sur 60 CEC chez le

transplanté et 40 CEC chez l'immunocompétent fait état d'un pronostic plus sévère des CEC du transplanté [96] (*Niveau de preuve 3*).

III. 2. FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES DES CEC PRIMITIFS

III. 2. 1/ Epaisseur et profondeur de l'invasion

L'épaisseur de la tumeur et son niveau d'invasion en profondeur semblent avoir la meilleure valeur prédictive mais ils manquent souvent dans le compte rendu anatomopathologique et ne sont donc pas pris en compte dans toutes les études.

Dans la revue de Rowe [82], les tumeurs d'épaisseur supérieure à 4 mm et celles avec invasion ou dépassement du derme réticulaire (niveau de Clark IV ou V) ont trois fois plus de risque de récidiver localement à 5 ans, et 6 fois plus de risque de métastaser que celles d'épaisseur ou de niveau de Clark inférieurs. Les taux de récurrence et de métastase à 5 ans de ces dernières sont cependant respectivement de 5.3 et de 6.7% ce qui n'est pas négligeable et laisse penser que le seuil de sécurité se situe plus bas en particulier dans les localisations à risque déjà citées.

Dans la série rétrospective la plus importante portant sur l'histopronostic de 673 CEC et carcinomes de la lèvre inférieure [87], aucun CE d'épaisseur <2 mm (n=325) n'a présenté de métastase 3 ans après l'intervention. Les tumeurs d'épaisseur comprise entre 2 et 6 mm avaient un taux de métastase de 4,5%, et celles d'épaisseur > 6 mm, un taux de 12%. Une corrélation équivalente s'établissait avec le niveau d'invasion : aucune métastase lorsque l'invasion n'intéressait que la moitié de l'épaisseur du derme, 4.1% de métastases en cas d'invasion hypodermique, et 12.5% si les plans musculaire ou osseux étaient envahis (*Niveau de preuve 2*).

Plusieurs séries rétrospectives et 2 séries prospectives [40, 95] vont dans le même sens bien que les seuils classants retenus ne soient pas homogènes ce qui a amené le groupe de travail à retenir les points suivants :

Les tumeurs d'épaisseur ≤ 2 (ou 3) mm ou de niveau de Clark \leq III ou IV ne métastasent qu'exceptionnellement.

Les tumeurs d'épaisseur > 2 (ou 3) mm et ≤ 5 mm peuvent être considérées à risque modéré (3 à 5% de métastases) avec des exceptions comme le taux de métastase de 21% (6/28) dans le groupe de CEC desmoplastiques de la série de Breuninger. [97]

Au-dessus de 4 ou 5 (ou 6) mm et du niveau de Clark \geq V le risque peut dépasser 15 et atteindre 45%. [82, 85, 90-92] (*Niveau de preuve 2*).

Le vocable "épaisseur selon Breslow" fait référence au mélanome et n'a pas été retenue. Le GT note que la mesure de l'épaisseur des tumeurs végétante doit exclure la parakératose souvent épaisse. L'épaisseur des tumeurs ulcérées doit être mesurée à partir de la base de l'ulcération [97].

III. 2. 2/ Invasion péri-nerveuse (neurotropisme)

L'invasion péri-nerveuse (IPN) des CEC se produit de façon occasionnelle et sa prévalence a été estimée de 2,5 à 14%. Quand elle survient, elle entraîne dans les tumeurs de la face un risque de neuropathie carcinomateuse intracrânienne symptomatique, le plus souvent observée sur le trijumeau (V) et le facial (VII), et en toutes localisations des taux de récurrence et de métastase élevés.

Ainsi dans une étude portant sur 967 CEC survenus chez 520 patients, une IPN est décelée chez 14% des patients. On observe chez ces derniers une augmentation à la fois du nombre de métastases

ganglionnaires (35% vs 15% ; $P < 0.0005$) et à distance (15% vs 3% ; $P < 0.0005$) par rapport aux patients sans IPN [98]. Une étude australienne récente a rapporté 1177 patients traités par chirurgie de Mohs pour un CEC dont 336 suivis 5 ans. 70 CEC (5,95%) comportaient une IPN dont 25 suivis 5 ans: le pourcentage de récurrence dans le groupe avec IPN était de 8% vs 3,7% dans le groupe sans IPN ($P = .02$) [97]. (*niveau de preuve 2*)

III. 2. 3/ Degré de différenciation cytologique

Le classement des CEC en fonction de leur degré de différenciation est retenu comme facteur pronostique par les 3 guides ADAPTés. Les 4 grades de la classification de Broders en fonction du rapport cellules différenciées / cellules indifférenciées (grade 1 : 3/1, grade 2 : 1/1, grade 3 : 1/3, grade 4 : aucune tendance à la différenciation cellulaire) sont peu utilisés en pratique. La plupart des pathologistes utilisent néanmoins une appréciation simplifiée de la différenciation tumorale en "bien différencié », "peu différencié » et indifférencié.

Dans la revue de Rowe les CEC peu ou non différenciés, ont un risque de récurrence locale double et un risque de métastase triple de celui des tumeurs bien différenciées [82, 87, 88] (*Niveau de preuve 4*).

III. 2. 4/ Type histologique

La distinction de certaines formes histologiques de CEC n'a été faite que par le guide NCCN, qui individualise les formes mixtes, acantholytiques, muco épidermoïdes et desmoplastiques [7].

L'essai de classement histopronostique des CEC par Cassarino et *al.*[45, 46] est tiré d'une vaste revue de la littérature et basé sur le pourcentage de cas métastatiques rapporté au nombre de cas publiés, sans mention de la durée d'observation. Selon cette méthode de calcul le groupe des CEC à faible risque (risque métastatique $\leq 2\%$) comprend la forme commune des CEC, les carcinomes verruqueux, les CE fusiformes (à l'exception des CE fusiformes en zone irradiée) et les carcinomes mixtes et métatypiques. Dans le groupe à risque intermédiaire (3 à 10% de risque métastatique) on trouve la forme acantholytique et dans le groupe à haut risque (risque métastatique $> 10\%$), la forme invasive de la maladie de Bowen et les CEC desmoplastique et muco-épidermoïde. (*Niveau de preuve 4*).

III. 3. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE DES CEC PRIMITIFS

Il n'existe pas à ce jour de classification pronostique satisfaisante des CEC primitifs. La classification TNM développée par l'AJCC/IUAC/UICC (**Tableau 5**) commune à tous les cancers cutanés hors mélanome, n'est pas adaptée au CEC. Elle utilise la taille de la tumeur dans sa plus grande dimension comme seul critère de T1 à T3, avec des seuils classants à 2 et 5 cm, et définit le stade T4 par l'envahissement des structures profondes sous hypodermiques : cartilage, muscle strié ou os.

Tableau 5 : Classification clinique TNM des cancers de la peau (hors mélanome)

Tumeur primitive (T)

TX :	la tumeur primitive ne peut être évaluée
T0 :	pas de tumeur primitive identifiable
Tis :	carcinome in situ
T1 :	tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2 :	tumeur $2\text{cm} \leq T \leq 5\text{cm}$ dans sa plus grande dimension
T3 :	tumeur $> 5\text{cm}$ dans sa plus grande dimension
T4 :	tumeur envahissant les structures profondes : cartilage, os ou muscle strié

NB : en cas de tumeurs multiples simultanées, la tumeur classée sera celle qui a le T le plus élevé et le nombre de tumeurs sera indiqué entre parenthèse

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

- NX : les ganglions régionaux ne peuvent être évalués
 N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale
 N1 : métastase ganglionnaire régionale
 a micro métastase
 b macro métastase unique dans l'aire homolatérale, de diamètre < 3 cm
 N2 : a métastase unique dans l'aire homolatérale, de diamètre > 3 cm
 b métastases multiples dans l'aire homolatérale, de diamètre
 c métastases régionales intra lymphatique (in transit ou satellites)
 N3 : a métastases bilatérales ou controlatérales
 b métastases ganglionnaire avec envahissement du facial ou de la base du crâne

Métastases à distance (M)

- MX : les métastases à distance ne peuvent être évaluées
 M0 : pas de métastase à distance
 M1 : métastase(s) à distance

Regroupement en stades

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stade III	T4	N0	M0
	tout T	N1	M0
Stade IV	tout T	tout N	M1

Classification histopathologique pTNM

Les catégories pT, pN et pM correspondent aux catégories T, N et M.

pN0 : l'examen histologique du curage ganglionnaire doit porter sur 6 ou plus ganglions

Ces insuffisances sont regrettées par les auteurs des guides ADAPTés mais sans proposer d'alternative. Une classification pronostique plus précise permettrait de mieux apprécier le niveau de risque, d'identifier des groupes de patients à risque plus homogènes et de mieux adapter les choix thérapeutiques. Une telle classification supposerait de disposer des résultats d'une étude prospective d'une cohorte de grande dimension avec analyse multi variée des multiples facteurs candidats.

Le GT a estimé que des études rétrospectives de séries de cas ne permettant pas de savoir si les variantes morphologiques sont un paramètre discriminatif de pronostic, indépendant notamment de l'épaisseur tumorale et de la profondeur d'invasion, il était difficile d'adopter cette classification en l'état.

Il est cependant possible de classer en 2 groupes les variantes dont la réputation semble la mieux établie :

- quatre variantes de CEC à faible risque métastatique ; CE commun, verruqueux, à cellules fusiformes (à l'exception de ceux en zone irradiée) et CEC mixtes et métatypiques
- et 3 formes vraisemblablement plus agressives : CE acantholytique, CE desmoplastique et CE muco-épidermoïde

Tableau 6 : Classification pronostique des CEC

Critères	Groupe 1 : à faible risque	Groupe 2 : à risque significatif
Cliniques		
Primitif vs récidive	Primitif	Récidive
Degré d'infiltration clinique	absence	adhérence au plan profond
Symptômes neurologiques d'envahissement	Non	Oui
Statut immunitaire	Immunocompétent	Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	< 10 mm en zone R+** < 20 mm en zone R-*	≥ 10 mm en zone R+* ≥ 20 mm en zone R-**
Anatomo-pathologiques		
Envahissement péri-nerveux	Non	Oui
Degré de différenciation cellulaire	Bon	moyen à indifférencié
Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée), mixte ou métatypique	CEC desmoplastique > muco-épidermoïde > acantholytique
Profondeur (niveau de Clark) Epaisseur	Niveau ≤ III, Epaisseur ≤ 3 mm	Niveau ≥ IV Epaisseur : > 3 mm

Légende :

**Zone à risque significatif (R+) : les zones péri-orificielles (nez, lèvres, oreille externe (47), paupières), les zones non insolaées (périnée, sacrum, plantes des pieds, ongles) ou sur radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation chronique, ulcères chroniques.

*Zone à risque bas (R-) : autres localisations de l'extrémité céphalique, du tronc et des membres (zones photoexposées).

RECOMMANDATIONS

Le GT propose l'utilisation d'une classification pronostique distinguant 2 groupes de CEC sur la base de 6 critères cliniques et 5 critères histologiques (*accord professionnel*).

Deux de ces critères, la taille clinique et la localisation, sont liés : le seuil classant pour la taille tumorale est dépendant de la localisation (tableau 6)

Groupe 1 : CEC à faible risque de récurrence et/ou de métastases

Il comprend les CEC n'ayant que des critères de bon pronostic. Le traitement de ces CEC est facile à codifier et peut être décidé hors Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)

Groupe 2 : autres CEC, à risque significatif de récurrence et/ou de métastases

Un seul critère de la colonne "à risque significatif" est suffisant pour faire classer le CEC dans ce groupe, mais il faut souligner que ce groupe est très hétérogène en terme de pronostic car :

- d'une part le risque induit par chacun de ces critères est variable :

cinq d'entre eux ont un caractère intrinsèquement péjoratif : immunodépression, récurrence d'un CEC, adhérence au plan profond indiquant un niveau élevé d'invasion, symptômes neurologiques d'envahissement, envahissement histologique péri nerveux

pour chacun des 6 autres le risque induit demande à être évalué en fonction de la situation individuelle : taille de la tumeur, localisation, épaisseur tumorale, niveau d'invasion, degré de différenciation, forme histologique

- d'autre part l'association de plusieurs critères indépendants peut majorer le risque.

Au total : le pronostic des CEC de ce groupe demandera à être évalué individuellement sur une échelle allant de « risque moyen » à « très haut risque », ce qui justifie que la conduite à tenir en matière d'explorations et de traitement se discute en RCP .

Le groupe de travail est conscient de la relative faiblesse du niveau de preuve de cette proposition. Il appelle de ses vœux le recueil systématique, par l'action conjuguée des cliniciens et des anatomopathologistes, des facteurs pronostiques ci-dessus, en vue d'études ultérieures plus concluantes.

III. 4. CLASSIFICATION DES STADES METASTATIQUES

Les CEC peuvent être responsables de métastases locales, régionales ou à distance entraînant le décès. La dissémination par voie lymphatique est responsable de 80% des localisations métastatiques.

III. 4. 1/ Métastases intra lymphatiques

On distingue :

- Les métastases intra lymphatiques locales : il s'agit des embolies microscopiques parfois observés sur les pièces opératoires à proximité de la tumeur primitive. Quand ils passent inaperçus et échappent au traitement initial ils peuvent être la cause des récives locales et de métastases satellites.
- Les métastases en transit, c'est à dire situées avant le premier relais ganglionnaire, ont un pronostic similaire à celui des métastases ganglionnaires [6].

III. 4. 2/ Métastases ganglionnaires

La région cervico-céphalique étant la localisation principale des CEC, les ganglions le plus souvent atteints sont latéro-cervicaux (jugulo-carotidiens), sous-mandibulaires, sous-mentonniers, et intra-parotidiens.

- **Le guide NHMRC** [6] est le seul à aborder la classification pronostique du statut des aires ganglionnaire et à consacrer un chapitre aux métastases des CEC. Le statut des aires ganglionnaires influence fortement le pronostic : les chances de survie à 5 ans au stade de métastase ganglionnaire sont de l'ordre de 40% et une récive dans une aire ganglionnaire après curage lymphatique radical est suivie d'une évolution fatale dans la plupart des cas.

Les auteurs australiens soulignent le caractère simpliste de la classification TNM des carcinomes cutanés qui ne distingue que N0 et N1 et ne prend pas en compte les 2 facteurs histopathologiques importants prédictifs du risque de récive régionale après lymphadénectomie radicale : le nombre de ganglions métastatiques et l'invasion périganglionnaire (rupture capsulaire) [6].

Ces critères peuvent en partie être appréciés par les méthodes d'imagerie au cours du bilan préopératoire, mais sont tirés de l'examen anatomopathologique de la pièce du curage chirurgical.

La connaissance de ces facteurs permet d'affiner le pronostic des atteintes ganglionnaires.

Nombre de N envahis :	Survie à 5 ans
1	49%
2	30%
3 et plus	13%
Extension extra capsulaire :	
Absente :	47%
Présente :	23%

- Le guide BAD 2002 est consacré aux tumeurs primitives et n'aborde pas ce chapitre.
- Le guide NCCN se contente du contenu de la classification TNM et recommande la prise en charge au stade métastatique par une équipe spécialisée.

- **La littérature complémentaire concernant les CEC de la tête et du cou** récuse aussi la classification TNM AJCC des carcinomes cutanés.

Ainsi O'Brien [99] après étude prospective d'une série de 87 patients porteurs de métastases parotidiennes de CEC suivis au minimum 2 ans, montre par une analyse multivariée que les patients porteurs à la fois de métastases cervicales et parotidiennes (P) ont un plus mauvais pronostic que ceux chez qui les métastases parotidiennes sont isolées, que le stade d'invasion P est un critère prédictif indépendant pour la récurrence locale et que le stade N est un critère prédictif indépendant pour la survie (*Niveau de preuve 2*).

Il propose la classification suivante prenant en compte le statut de la glande parotide :

Parotide : P1 ganglion métastatique \leq à 3 cm de diamètre
P2 3cm < ganglion métastatique \leq 6 cm de diamètre
P3 ganglion métastatique > 6 cm, paralysie du 7, ou invasion de la base du crane

Cou : N0 : pas de localisation cervicale
N1 : ganglion métastatique homolatéral \leq à 3 cm de diamètre
N2 : ganglion métastatique > 3 cm de diamètre ou multiples, ou controlatéraux

RECOMMANDATIONS (*accord professionnel*)

L'évaluation pronostique de l'état des ganglions doit prendre en compte :

- le nombre et la taille des ganglions envahis
- la présence ou non d'un envahissement extra capsulaire

La majorité des métastases ganglionnaires observées étant le fait de CEC de la tête et du cou, le groupe de travail propose d'adopter, dans ces cas, les critères de classification (nombre, taille et localisation des métastases) des carcinomes de cette région.

III. 4. 3/ Métastases à distance

La survenue de métastases à distance, a un pronostic fatal à court ou moyen terme.

IV. MOYENS DE TRAITEMENT DES CEC ET DE LEURS PRECURSEURS

IV. 1. MOYENS DE TRAITEMENT DES PRECURSEURS DES CEC

IV. 1. 1/ Chirurgie

Le traitement chirurgical des précurseurs du CEC est théoriquement envisageable, reposant sur une chirurgie conventionnelle avec marges minimales. Il est très utilisé dans la maladie de Bowen ou il a l'avantage de permettre la vérification anatomopathologique du diagnostic et de l'absence de caractère invasif. Il est fortement concurrencé, surtout dans le traitement de la KA, par les méthodes de traitements médicaux ou physiques. Son intérêt n'est pas été évalué par comparaison à ces méthodes.

IV. 1. 2/ Description des méthodes de traitement médicales et physiques

IV. 1. 2. 1 Cryothérapie et cryochirurgie

Il s'agit de méthodes de destruction tissulaire par le froid au moyen d'azote liquide. Dans la littérature de langue anglaise les termes cryothérapie et cryochirurgie sont souvent employés indifféremment, sans précision sur la méthode employée.

La **cryothérapie** consiste à vaporiser de l'azote liquide sur une lésion dans le but d'obtenir une congélation. Elle permet une destruction tissulaire superficielle. La cryothérapie est une méthode simple, rapide et peu coûteuse, à condition que l'accès au praticien (en règle un dermatologue) soit aisé. La durée optimale de la congélation n'est pas connue mais les taux de récurrence les plus bas sont obtenus avec des protocoles « agressifs ». Plusieurs séances peuvent être nécessaires.

La cryothérapie nécessite un contrôle systématique de l'efficacité du traitement.

Elle expose au risque de cicatrice dépigmentée.

La **cryochirurgie** a une action plus profonde. Le froid diffuse dans l'épaisseur de la peau après l'application d'une cryode sous anesthésie locale. L'intensité de la congélation est contrôlée par un impédance-mètre. Très peu d'études significatives sont disponibles pour évaluer son intérêt dans le traitement des KA et de la MB.

IV. 1. 2. 2 Curetage-électrocoagulation

Cette technique de destruction associe, sous anesthésie locale, un grattage de la lésion à la curette puis une coagulation à l'aide d'un bistouri électrique. Le geste est rapide, assure l'hémostase, y compris chez des malades sous anticoagulants. En France cette méthode est peu utilisée.

IV. 1. 2. 3 Laser CO2

Le laser CO2 provoque, par effet thermique, une vaporisation non sélective des tissus, avec perte de substance et nécrose de coagulation des berges. Il permet aussi un effet de coupe. Il a été utilisé, en association au curetage, en alternative à l'électrocoagulation. Il n'apporte pas d'avantage par rapport aux méthodes précédentes.

IV. 1. 2. 4 Fluoro-uracile (5 FU)

Agent cytotoxique, antimétabolite de la classe des antipirimidiques, le fluoro-uracile agit par inhibition de la synthèse de l'ARN messager.

La crème de 5 FU à 5% (Efudix®) a obtenu l'AMM pour le traitement des KA et de la MB. La posologie est de 1 à 2 applications par jour en couche mince et en petite quantité, sur les lésions. La surface cutanée traitée ne doit pas mesurer plus de 500 cm² (23 x 23 cm environ). Le traitement doit être poursuivi pendant plusieurs semaines (3 à 4 en moyenne).

La réponse thérapeutique se manifeste par une réaction inflammatoire (érythème, sensations de brûlure, œdème), des érosions, des squames-croûtes, suivies d'une ré-épithélialisation. Ces effets secondaires bien que fréquents restent tolérables dans la majorité des cas.

IV. 1. 2. 5 Imiquimod

L'imiquimod est une imidazo-quinoline, molécule immunostimulante induisant la synthèse et la libération de cytokines, qui possède une action antivirale et antitumorale.

L'Aldara®, crème à 5 %, est commercialisé en sachets de 250 mg de crème, permettant de couvrir une zone cutanée de 10-20 cm² (2 sachets/jour maximum). L'AMM porte sur les KA cliniquement typiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu, chez l'adulte immunocompétent, lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie.

Les applications sont réalisées par le patient lui-même 3 fois par semaine pendant 4 semaines, le soir. Le produit est laissé en place pendant 8 heures puis éliminé par lavage abondant. La durée de traitement maximale recommandée est de 8 semaines. La disparition de la KA doit être évaluée 4 semaines après la période de traitement. Les réactions locales sont fréquentes et peuvent conduire à espacer les applications.

NB : du fait de ses propriétés immunostimulantes, la crème à l'imiquimod doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (transplantés).

IV. 1. 2. 6 Diclofénac disodique

Solaraze® gel est un anti-inflammatoire non stéroïdien associé au hyaluronate de sodium qui inhibe la cyclo-oxygénase et réduit la synthèse de prostaglandines et d'acide arachidonique impliqués dans la croissance des tumeurs épithéliales. Le diclofenac utilisé pour le traitement des KA à la posologie de 2 applications par jour pendant 2 à 3 mois, est bien toléré.

IV. 1. 2. 7 Photothérapie dynamique (PDT)

La PDT repose sur l'administration d'un produit photosensibilisant par voie topique qui entraîne l'accumulation, dans les cellules tumorales, de porphyrines photo-réactives. Leur photo-activation par une source lumineuse adaptée entraîne l'apoptose et la nécrose sélective des cellules tumorales tandis que les tissus sains adjacents sont respectés.

Un tube de 5-méthylaminolevulinate (MAL), Metvixia ® 168 mg/g crème, permet le traitement d'une surface d'environ 22 cm². En pratique : l'application du topique est précédée d'un curetage. Le photosensibilisant est appliqué 3 heures avant l'irradiation, sous pansement occlusif, sur la zone à traiter. L'irradiation peut faire appel à divers modèles de lampe dont le plus utilisé est un laser à colorant à 635 nm (lumière rouge). Après l'irradiation, la zone traitée est à nouveau recouverte d'un pansement occlusif pendant 24 h pour éviter une interaction supplémentaire de la lumière et du photosensibilisant. Le traitement de plusieurs lésions situées sur une zone de peau étendue peut être réalisé dans la même séance. La PDT cumule le prix de l'acte et du photosensibilisant.

Le nombre de séances nécessaires est de 1 pour les KA et de 2, espacées d'une semaine, pour la MB. Les effets secondaires sont avant tout les douleurs, souvent vives. Elles varient selon les patients et les localisations. La ventilation d'air ou la pulvérisation d'eau par brumisateur ou de vapeur d'azote liquide ont été proposées pour la diminuer mais leur efficacité est incomplète.

IV. 1. 3/ Evaluation des traitements locaux des précurseurs du CEC

IV. 1. 3. 1 Kératose actinique

Pour le guide BAD 2007 [9], il n'y a pas de preuve suffisante pour justifier le traitement systématique des KA afin de prévenir un risque de transformation.

Pour Braathen LR et al. [103] et pour Stockfleth et al. [104] l'évolution d'une KA n'étant pas prévisible cliniquement, il est nécessaire de traiter efficacement toutes les KA.

En pratique le bon sens indique que s'il n'y a pas de preuve suffisante pour rendre obligatoire le traitement de toute KA, il est en revanche justifié de traiter toute KA devenant gênante par sa taille, son épaisseur ou son caractère inesthétique.

Cryothérapie

La cryothérapie est une méthode rapide, peu coûteuse, dont l'accessibilité dépend en pratique de la possibilité de recours au dermatologue. Le guide BAD 2007 [9] recommande la cryothérapie en insistant sur sa facilité d'emploi. Pour le guide du NHMRC [6], la cryothérapie est un traitement simple et efficace des KA.

Dans une étude randomisée [111] comparant l'imiquimod (appliqué 3 fois par semaine pendant 4 semaines), la cryochirurgie (20 à 40 secondes par lésions) et le 5-FU (2 fois par jour pendant 4 semaines) chez 75 patients, l'efficacité était moins bonne et le taux de récurrence à 1 an plus élevé dans le groupe traité par cryothérapie (*Niveau de preuve 2*)

POINT CLES

La cryothérapie représente le traitement de référence des KA en pratique dermatologique, même si elle n'a fait l'objet que de très peu d'études comparatives

La cryothérapie est une méthode simple, rapide et peu coûteuse, à condition que l'accès au spécialiste soit facile

Elle peut être utilisée en première intention bien que son efficacité, largement opérateur-dépendante, puisse être inférieure à celle des traitements chimiques

Laser CO2

Pour le guide BAD 2007 le laser CO2, comme les autres sources de d'énergie destructrice, est capable de traiter une KA, mais peu de données sont disponibles pour évaluer l'efficacité de ce traitement (*niveau de preuve 4*)

Dans une étude rétrospective sur 31 patients, 58% d'entre eux n'avaient pas présenté de récurrence dans une moyenne de suivi de plus de 2 ans [119].

Fluorouracile (5 FU)

Pour le guide BAD 2007 l'efficacité du 5-FU dans le traitement des KA est de niveau de preuve 1. L'efficacité est connue depuis les années 1970 à la posologie de 2 applications par jour pendant 6 semaines. Cette thérapeutique bénéficie, outre de multiples études ouvertes, de quelques études randomisées en double aveugle contre placebo, avec un recul d'au moins 1 an. Des posologies plus espacées (1 application/jour) ou sur un temps plus court (3 à 4 semaines), proposées dans le but de limiter les effets secondaires locaux peuvent aussi être efficaces mais ont été moins évaluées.

POINT CLE

Le 5-FU en topique est une méthode efficace permettant de traiter des KA isolées comme de larges surfaces. Il peut être appliqué par le patient lui-même, avec un faible coût par rapport aux nouvelles thérapeutiques (niveau de preuve 1)

Imiquimod

Pour le guide BAD 2007 les effets secondaires de la crème imiquimod à 5%, similaires à ceux du 5-FU, sont imprévisibles et peuvent être très différents d'un sujet à l'autre. La réponse clinique semble proportionnelle à ces effets secondaires. Il n'y a pas de données sur les récurrences possibles à long terme. Cependant l'efficacité a été démontrée sur un traitement de 16 semaines, mais avec un suivi court de 8 semaines après traitement (niveau de preuve 1)

La bibliographie complémentaire concerne des essais randomisés récents [105-107], une étude ouverte [108] et 2 études pivotales [109, 110].

Les études récentes (**Tableau 7**) semblent montrer que la réduction de la durée (à 4 semaines) et du rythme d'application (2 à 3 fois/semaine) ne diminue pas l'efficacité. Krawtchenko et al. [111] ont comparé dans une étude randomisée, l'imiquimod (appliqué 3 fois par semaine pendant 4 semaines), la cryochirurgie (20 à 40 secondes par lésion) et le 5-FU (2 fois par jour pendant 4 semaines) pour 75 patients divisés en 3 groupes identiques sur une durée de 1 an : la réduction histologique et le résultat esthétique sont en faveur de l'imiquimod devant le 5-FU, puis la cryochirurgie. Les groupes 5-FU et cryochirurgie présentent un taux élevé de récurrences à 12 mois.

Tableau 7 : résultats des études sur imiquimod

Auteurs Année	Type d'étude	N total N/groupe	Modalités thérapeutiques	Abandon Imiquimod/ placebo	RC ≥75% Imiqu / PLB	RP <75% Imiqu/PLB	Réactions locales Imiqu /PLB	Durée suivi Récidive
Chen 2004	ECR VS PLB	N = 44 33 Imiq./ 11 placebo	3 /sem /3 sem 2 ^{ème} session à 7sem si RP	4 / 1	72% de 29 /30 % de 10 à 14 sem	28% de 29 70% de 10 à 14 sem	93 % de 29 / 40 % de 10)	14 sem ?
Lebwohl 2004	ECR VS PLB Multicentrique	N = 436 215 Imiq / 221 PLB	2 /sem / 16 sem	7,9 % de 215 6,8 % de 221	45% de 215 3,2 % de 221 à 20 sem	59% de 215 12% de 221 à 20 sem	34,4% de 215 /15% de 221	24 sem ?
Korman 2005	ECR VS PLB Multicentrique	N= 492 242 Imiq /250 PLB	3 /sem /16 sem	13,2% de 242 5,2 % de 250	48 % de 242 7 % de 250 à 24 sem	64 % de 242 13,6 % de 250 à 24 sem	% réactions sévères + important avec Imiqu	24 sem ?
Stockfleth 2007	Ouverte multicentrique	N = 829	3 /sem/ 4 sem 2 ^{ème} session 4 sem (S2) si RP à 8 sem	29 en S1 et 13 en S2	68,9 % (571/829)	80,2 % (665 /829)	Plus intenses chez patients en RC	4 sem ?
Alomar 2007	ECR VS PLB multicentrique	N = 259 129 Imiq /130 PLB	3 /sem/4 sem 2 ^{ème} session de 4 sem si RP	3 en S1 et 1 en S2/ 0 en S1 et 3 en S2	Contrôle histo 55 % de 129 2,3 % de 130	Contrôle histo 66 % de 129 3,8% de 130	% plus élevé avec Imiqui	8 sem ?
Jorizzo 2007	ECR VS PLB multicentrique	N= 246 123 Imiq / 123 PLB	3 /sem/ 4 sem 2 ^{ème} session de 4 sem si RP	2 pdt S1 et 2 pdt S2 / 1 pdt S1 et 2 pdt S2	26,9 % (S1) et 53,7 % (total) / 4,1 % et 14,6 %	36,6 % (S1) et 61,0 % (total) / 7,2 %	% plus élevé avec Imiqui	84 suivis à 1 an (59 Imiq / 14 PLB) Récidive : 39 % Imiq /57 % PLB

Légende : ECR : essai contrôlé randomisé, N : nombre total de patients dans l'étude, VS : versus,

PLB : placebo, RP : réponse partielle, RC : réponse complète, sem : semaine, /j ou sem : par jour ou semaine, /x sem : pendant x semaines, Imiqu : imiquimod

POINT CLES

La crème imiquimod à 5% est au moins aussi efficace sur les KA que le 5-FU et la cryothérapie, avec des résultats esthétiques aussi bons, mais à un coût plus élevé (niveau de preuve 1)

Les réactions cutanées locales d'irritation sont fréquentes

NB : Chez les sujets porteurs d'une greffe d'organe la sécurité d'emploi de l'imiquimod demande à être évaluée

Diclofenac sodique (Solaraze®)

- Pour le guide BAD 2007 ce traitement présente une efficacité modérée et une bonne tolérance.
- Quatre études randomisées en double aveugle ont montré la supériorité de Solaraze® par rapport au placebo [112-114]. Chez 96 patients éligibles Solaraze® a montré une disparition complète des lésions cliniques chez 47% des patients contre 19% dans le groupe placebo à 4 mois (niveau de preuve 2). La tolérance clinique était excellente, comparable au groupe placebo. Le recul n'a été que de 30 jours après la fin du traitement et le taux de récurrence n'est pas connu.
- Néanmoins une autre étude contrôlée, contre placebo, sur 20 patients a montré des résultats plus modestes avec une diminution nette du nombre de KA mais la guérison clinique n'était que de 9% [115]. Le Solaraze® (2 fois par jour pendant 90 jours) a été comparé au 5-FU en crème (2 fois par jour pendant 28 jours) chez 30 patients où chacun était son propre témoin. La moitié des kératoses était traitée par Solaraze® et l'autre par 5 FU. L'efficacité était comparable pour les deux traitements mais la tolérance était nettement meilleure pour Solaraze® [116]. Les données sur le taux de récurrence sont inexistantes (niveau de preuve 2).

Tableau 8 : résultats des études sur diclofenac

Auteurs Année	Type d'étude	Nombre de sujets /groupe	Modalités thérapeutiques	RP : diclo/PLB ou autre	Tolérance
Wolf 2001	ECR vs PLB	96 (46 diclo / 52 PLB)	2 fois /j / 90 j	47 / 19 % à 4 mois	comparable
Fariba 2006	ECR vs PLB	20	2 fois /j / 3 mois	9 / 0 % à 3 mois	
Rivers 2002	ECR vs PLB, multicentrique	195	2 /j /30 j : 49 PLB /49 diclo 2 /j /60 j : 49PLB /48 diclo	17/ 5 % à 30 j 31 / 10 % à 60j	
Gebauer 2003	ECR vs PLB	115 (50 diclo /65 placebo)	2 fois /j pdt 90 j	38/ 10 % à 4 mois	
Smith 2007	Comparative diclo /5-FU	30	diclo : 2 /j /90j 5-FU : 2 /j /28j	Efficacité comparable	Meilleure pour diclo

Légende : ECR : essai contrôlé randomisé, VS : versus, PLB : placebo, RP : réponse partielle, /j ou sem : par jour ou semaine, /x j, sem ou mois : pendant x jours, semaines ou mois, diclo : diclofénac

POINTS CLES

Solaraze® gel, utilisé pour le traitement des KA à la posologie de 2 applications par jour pendant 2 à 3 mois, est bien toléré mais les données de la littérature sont insuffisantes pour affirmer l'équivalence d'efficacité avec les autres topiques

Les données sur le taux de récurrence sont inexistantes

En pratique l'efficacité du diclofénac semble moins élevée que celle des autres traitements locaux .

Photothérapie dynamique (PDT)

Les guides NHMRC et BAD parus en 2002 annonçaient la PDT comme promettant de bons résultats esthétiques, semblant surtout intéressante pour les lésions multiples ou situées dans des zones cicatrisant mal, mais sa place dans l'arsenal thérapeutique des KA restait à définir.

Bibliographie complémentaire :

Kurwa et al. [117] ont comparé l'efficacité du 5-FU local et de la PDT : le dos des mains droite et gauche de 17 patients ont été randomisés pour recevoir soit trois semaines de 5-FU topique appliqué deux fois par jour soit un traitement par PDT. Le suivi des patients était t à 1, 4 et 24 semaines. Quatorze des 17 patients ont achevé l'étude. La réduction moyenne des lésions était à 6 mois de 70% pour les zones traitées par 5-FU topique et de 73% pour les zones traitées par PDT, sans différence significative. Les scores de douleur n'étaient pas non plus différents (*niveau de preuve 2*).

Le guide de pratique de Braathen LR et al. [103] a été élaboré par des experts internationaux de la « International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology » en janvier 2005. Pour ces auteurs la PDT est un traitement bien adapté aux KA, qui permet d'obtenir des taux de guérison élevés (autour de 90% de réponse complète avec 2 séances) et des résultats esthétiques bons à excellents ($\geq 84\%$). Elle est en général bien tolérée par les patients.

Dans l'étude clinique ouverte, multicentrique, de Morton CA et al. [118], 1501 KA du visage et du cuir chevelu appartenant à 119 sujets ont été traitées en comparant en intra individuel MAL-PDT et cryothérapie. Le pourcentage de régression complète des KA en population per protocole était meilleur pour PDT à 12 semaines (86,9%) que pour la cryothérapie (76,2%) et similaire à 24 semaines (89,1% vs 86,1%). Les résultats cosmétiques de la PDT en population PP sont également meilleurs pour les patients et les évaluateurs (Résultats « excellents » à 12 et 24 semaines : 70,8 et 77,2% vs 57,4 et 49,7% pour la cryothérapie). La tolérance est bonne pour les 2 traitements.

POINTS CLES

La PDT a une efficacité globalement comparable à celle de la cryothérapie et du 5-FU dans le traitement des KA (*niveau de preuve 2*)

Les résultats esthétiques sont bons

Le traitement est en règle bien toléré en dehors de la douleur locale pendant l'irradiation

L'évaluation de l'efficacité à long terme nécessite des études supplémentaire

La PDT est coûteuse et n'est actuellement réalisable qu'en secteur hospitalier

RECOMMANDATIONS

Une fois prise la décision de traiter une KA, le choix entre une cryothérapie à l'azote liquide et les autres traitements topiques, 5-FU, imiquimod, PDT et diclofénac, doit tenir compte des spécificités de la situation du patient (*accord professionnel*)

Le 5-FU, l'imiquimod et la PDT sont 3 traitements efficaces, dont les effets secondaires locaux peuvent être vifs mais en général tolérables

Ils peuvent être considérés comme un traitement de 1^{ère} intention des KA multiples ou situées sur des zones cutanées cicatrisant mal (*grade B*)

Du fait de ses propriétés immunostimulantes la crème à l'imiquimod doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur (transplantés)

IV. 1. 3. 2 Maladie de Bowen**Chirurgie**

Elle constitue un traitement simple, rapide et efficace des MB de taille limitée et situées dans des zones de trophicité correcte. Elle permet de vérifier le diagnostic et le caractère intraépithélial de la lésion.

Cryothérapie

Pour le guide BAD 2006 [10] des résultats très variables sont rapportés par différents auteurs après l'application d'azote liquide pour la destruction de lésions de maladie de Bowen. Il ressort cependant que, en employant une cryothérapie « adéquate » (1 cycle de congélation de 30 secondes sur une zone débordant la lésion de 3 mm, ou 2 cycles de congélation - décongélation de 20 secondes) et au prix d'un « inconfort » per opératoire et d'une ulcération post opératoire, les taux de récurrence à 1 an sont inférieurs à 10% (*niveau de preuve 2*).

L'étude de Morton [122] a montré la supériorité de la PDT par rapport à la cryothérapie en terme d'efficacité avec moins de complications infectieuses et esthétiques.

POINTS CLES

**Dans le traitement de la MB la cryothérapie est associée à un taux de récurrence à un an de l'ordre de 10%, un peu supérieur à ceux obtenus par le 5-FU et la PDT (Niveau de preuve 2)
Elle n'est pas recommandée pour les MB de zones cicatrisant mal.**

Curetage-électrocoagulation

Pour le guide BAD 2006 [10] le curetage-électrocoagulation, après anesthésie locale, est une méthode peu douloureuse et efficace (*niveau de preuve 2*).

Dans une étude prospective sur 67 patients, Ahmed [123] a comparé l'efficacité de la cryothérapie et du curetage-électrocoagulation. La cryothérapie était réalisée par vaporisation d'azote liquide pendant 5 à 10 secondes à 2 reprises pour 36 lésions de KA ; pour 44 lésions, il était réalisé après anesthésie locale un curetage-électrocoagulation. Dans le groupe traité par cryothérapie, la médiane de la guérison clinique était de 46 jours (90 jours pour 12 lésions) ; 4 patients ont eu une surinfection et 13 lésions ont récidivé à 2 ans. Pour le groupe traité par curetage, la médiane de la guérison était

de 35 jours (90 jours pour 6 lésions) ; 2 patients ont eu une surinfection et 4 lésions récidivaient à 2 ans. Les auteurs concluent à un rapport bénéfice / risque en faveur du curetage sur la cryothérapie (qui n'est pas un traitement de référence de la MB).

POINTS CLES

Le curetage-électrocoagulation est une méthode peu utilisée en France et les données de la littérature sont insuffisantes pour statuer sur son efficacité dans la MB

Lasers

Pour le guide de pratique du NHMRC [6] le laser peut être utile dans le traitement de la MB (*niveau de preuve 4*) mais nécessite un spécialiste entraîné et présente un coût important. Pour le guide de la BAD 2006 [10] les lasers utilisés pour le traitement des lésions de la MB sont les suivants : CO₂, argon et Nd-YAG. La lésion est détruite par vaporisation sous anesthésie locale, ou générale (devant une lésion étendue). Cette méthode fournit parfois d'excellents résultats, mais ceux publiés portent sur des petites séries (*niveau de preuve 4*).

POINTS CLES

Le laser est une méthode coûteuse et peu accessible

Les données de la littérature sont insuffisantes pour statuer sur son efficacité

Fluoro-uracile

Pour le guide BAD 2006 [120], le 5-FU local est un traitement efficace de la MB (*Niveau 2*). Comme dans les KA, la posologie est de 1 à 2 applications par jour en couche mince et en petite quantité, exclusivement sur les lésions pendant plusieurs semaines (3 à 4 en moyenne), sous surveillance médicale.

Bargman [120] a montré l'efficacité du 5-FU local sur le long terme : chez 26 patients une biopsie a confirmé la guérison de toutes les lésions. Avec un recul de 10 ans, seulement 2 patients ont eu une récurrence locale

POINTS CLES

Le 5-FU local est un traitement efficace de la maladie de Bowen confirmée histologiquement

Il peut être appliqué par le patient lui-même, et a les meilleurs rapports coût/efficacité et efficacité/tolérance dans la MB pour des lésions étendues ou multiples ou siégeant dans des zones cicatrisant mal (*Niveau de preuve 2*)

PDT

Pour le guide BAD 2006 [120] la PDT a des résultats équivalents ou supérieurs à la cryothérapie ou le 5-FU en ce qui concerne l'efficacité et/ou la qualité de cicatrisation selon les études randomisées

contrôlées rapportées (*Niveau de preuve 1*). Elle est particulièrement intéressante pour traiter de grandes lésions, ou siégeant sur la partie inférieure de la jambe ou sur autre zone zone cicatrisant mal.

Pour Braathen LR *et al.* [103] la PDT topique est un traitement non invasif de la MB ayant une haute efficacité et une bonne tolérance. Elle est bien adaptée à la MB qui siège souvent sur des zones cicatrisant mal et elle donne de bons résultats esthétiques. Elle est au moins aussi efficace que la cryothérapie et le 5-FU avec des effets secondaires moindres. Elle peut être considérée comme un traitement de 1^{er} choix pour la MB (*niveau de preuve 1*).

POINTS CLES

La PDT est efficace dans le traitement de la MB et ses résultats esthétiques sont bons (*Niveau de preuve 1*)

Elle a des résultats équivalents ou supérieurs à ceux de la cryothérapie et du 5-FU mais elle est coûteuse car elle cumule le prix de l'acte et du photosensibilisant

Imiquimod

Peu d'études ont été réalisées dans le traitement des MB.

Le guide NHMRC [6] rapporte, sans en tirer de conclusion, la petite étude ouverte de Mackenzie-Wood A *et al.* [121]. Le traitement par crème imiquimod à 5% a permis d'obtenir 93 % (14/15) de réponse complète clinique et histologique chez 16 patients traités pendant 16 semaines pour MB. Les réactions locales étaient fréquentes.

Pour le guide BAD 2007 [10], l'imiquimod est utilisable dans la MB, en particulier en cas de lésions siégeant sur des zones cicatrisant mal (*niveau de preuve 2*). Pour le guide NCCN [7] en cas de contre-indication ou de non réalisation possible de la chirurgie ou de la radiothérapie, un traitement par imiquimod peut être envisagé même si les taux de guérison sont plus faibles.

POINTS CLES

L'imiquimod semble efficace dans le traitement de la MB, mais son prix est élevé comparé à celui du 5-FU

Il n'a pas d'AMM pour cette indication et les modalités thérapeutiques restent à optimiser

RECOMMANDATIONS

Le 5-FU ou la PDT peuvent être proposés dans la MB, lorsque la chirurgie est malaisée : lésions étendues ou multiples ou siégeant dans des zones cicatrisant mal (grade B)

Les données sont insuffisantes pour privilégier la cryothérapie, surtout lorsque elle siège dans des zones cicatrisant mal

Aucune recommandation ne peut être formulée pour l'utilisation du laser et du curetage électrocoagulation dans la MB

IV. 2. TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CEC INFILTRANTS

La chirurgie est unanimement reconnue par les guides de pratique ADAPTés BAD, NCCN et NHMRC, comme étant le traitement de choix de ces tumeurs. Elle présente l'avantage de fournir une pièce d'exérèse permettant la confirmation histologique du diagnostic et la vérification de la qualité de l'exérèse, et d'obtenir un taux très élevé de contrôle local et la guérison d'une grande majorité des patients.

Elle reste le traitement de référence, auquel tous les autres traitements non chirurgicaux du CEC doivent être comparés[124]

IV. 2. 1/ Chirurgie conventionnelle**IV. 2. 1. 1 Objectifs du traitement**

L'objectif principal du traitement chirurgical des CEC est d'obtenir l'exérèse complète, histologiquement confirmée, de la tumeur.

Deux autres objectifs sont importants :

- le maintien d'une fonction normale dans la mesure du possible.
- l'obtention d'un résultat esthétique satisfaisant.

Cette exigence d'une exérèse *in sano* suivie d'une reconstruction à la fois fonctionnelle et esthétique est particulièrement marquée au niveau de la face, notamment pour les lésions proches des orifices naturels.

L'exérèse primaire bien conduite se traduit par un taux de guérison dépassant 90% [82, 125].

IV. 2. 1. 2 Principes généraux du traitement chirurgical

Ils ne sont précisés que par le NHMRC [124] et le groupe de travail fait siennes les recommandations ci dessous:

- L'information du patient doit précéder tout acte chirurgical. Elle portera sur les options thérapeutiques, chirurgicales ou non, les risques (complications ou séquelles éventuelles), les bénéfices et résultats attendus à court et à long terme sur les plans fonctionnel et esthétique. Le patient sera informé que la pièce d'exérèse sera étudiée sur le plan anatomopathologique et qu'un complément chirurgical pourra être nécessaire à la suite de cette étude en cas d'exérèse incomplète.

- En cas de doute clinique sur le diagnostic, une confirmation histologique est nécessaire. Elle sera obtenue par une biopsie (à l'emporte pièce ou chirurgicale) pratiquée avant l'exérèse large, ou par une exérèse complète dans le cas de lésions de petite taille, faciles à enlever et à réparer. La biopsie ne permet par définition qu'une étude partielle de la lésion et ses données devront impérativement être complétées par une analyse de la pièce opératoire.
- La procédure chirurgicale doit être planifiée en fonction des paramètres de la tumeur. Les limites latérales et profondes (degré d'infiltration) de la lésion doivent faire l'objet d'une évaluation clinique soigneuse. Les marges de l'excision doivent être dessinées avant l'injection de l'anesthésique local qui pourrait rendre moins repérables les limites de la tumeur.
- Les résections tumorales importantes portant sur des zones sensibles sur le plan esthétique ou fonctionnel (sacrifice partiel d'une paupière ou du canal lacrymal, interventions dans la région du facial, des lèvres, de la pyramide nasale et d'une manière générale toute intervention entraînant des pertes de substance importantes suivies de reconstruction) nécessitent une expertise chirurgicale dans la prise en charge des cancers cutanés.
- Les CEC péri-orificiels du visage, des lèvres et des oreilles, et les CEC avec invasion péri-neurale doivent être pris en charge après avis d'une RCP, dès lors qu'il y a une difficulté à respecter les marges standardisées sans grever le pronostic esthétique et fonctionnel (*accord professionnel*).
- Une radiothérapie post-opératoire est parfois recommandée (cf. infra).

IV. 2. 1. 3 Marges d'exérèse

La marge latérale de peau saine à enlever pour éradiquer la tumeur est la question cruciale du traitement chirurgical et le principal objet de discussion [124, 126].

Les guides BAD 2002 et NCCN font référence au travail de Brodland et Zitelli [124] qui retiennent, à partir d'une étude prospective portant sur 141 CEC primitifs enlevés par chirurgie de Mohs, que :

- une marge de 4 mm suffit à éradiquer 95% des tumeurs de moins de 2 cm de diamètre
- une marge > 6 mm est nécessaire pour obtenir le même résultat pour les tumeurs de diamètre > à 2 cm, ou comportant des facteurs de risque tels que les CEC peu différenciés, les CEC envahissant les tissus sous cutanés ou siégeant dans des zones à risque (*niveau de preuve 2*).

Il est souligné que la marge d'exérèse peut être élargie, jusqu'à 10 mm, voire plus, pour obtenir des taux similaires de contrôle local dans certaines circonstances : ré-excisions après contrôle postopératoire positif des marges ou caractéristiques tumorales associées à un risque d'extension infraclinique : grade histologique élevé, invasion de l'hypoderme, localisation dans les zones à risque et *a fortiori* en cas d'invasion péri neurale. Pour les lésions très volumineuses des marges plus larges ont été proposées.

RECOMMANDATIONS

Considérant que la marge d'exérèse doit être adaptée à l'agressivité du CEC, que la taille de la tumeur n'est qu'un reflet approximatif de cette agressivité, que les marges sont insuffisantes dans 5% des cas, le GT préconise:

- une marge standardisée de 4 à 6 mm pour les tumeurs du groupe 1 de la classification pronostique proposée dans ce guide, avec examen histologique standard et échantillonnage macroscopique le plus informatif possible des berges
- une marge élargie ≥ 6 mm voire 10 mm et plus, pour des tumeurs du groupe 2, en particulier pour les tumeurs cumulant les facteurs de risque d'extension infraclinique (*Accord professionnel*)

La marge profonde a fait l'objet de moins d'évaluations. L'exérèse doit intéresser l'hypoderme en respectant les aponévroses, le périoste ou le périchondre à condition que ces structures ne soient ni au contact, ni envahies par la tumeur.

Les méthodes d'étude des marges de la pièce opératoire sont de fiabilité inégale.

- L'examen extemporané a une bonne valeur s'il est orienté par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé de la manière la plus exhaustive possible sur ces zones [127]. Il faut rappeler qu'il ne permet l'examen que d'un faible pourcentage des marges et qu'il doit être suivi d'une étude postopératoire complémentaire du fragment examiné extemporanément et du reste de la pièce opératoire.
- La chirurgie d'exérèse en 2 temps constitue une alternative à l'examen extemporané, car elle permet un contrôle en paraffine des marges, théoriquement de meilleure qualité que sur les coupes à congélation. Aucune étude n'a comparé les 2 approches mais comme pour l'examen extemporané la valeur de l'étude anatomopathologique est conditionnée par l'orientation précise par le chirurgien de la pièce opératoire et, lorsqu'elle est possible, des zones à risque d'envahissement. Les méthodes d'étude exhaustive des marges donnent une sécurité supérieure en particulier pour les carcinomes classés à haut risque (voir le chapitre suivant : Chirurgies micrographiques).

IV. 2. 2/ Chirurgies micrographiques

Les chirurgies micrographiques sont les techniques qui permettent une visualisation exhaustive des marges d'exérèse (100% des berges péri-tumorales).

IV. 2. 2. 1 Réalisation pratique

La technique de chirurgie micrographique décrite par F. Mohs en 1941 a évolué depuis sa première description [128]. Elle se pratique le plus souvent sous anesthésie locale avec analyse extemporanée par congélation. La tumeur est d'abord enlevée par curetage ou exérèse chirurgicale. Une première recoupe mince (environ 2 mm) est alors prélevée sur toute la surface péri tumorale.

Cette recoupe est repérée, orientée puis aplatie pour permettre d'être débitée horizontalement sur sa face externe après congélation. Toutes les berges péri tumorales sont ainsi visualisées dans un même plan. Après vérification histologique extemporanée, s'il ne persiste pas de foyer tumoral, les marges sont considérées comme saines. Dans le cas contraire, le résidu tumoral est repéré pour orienter la reprise qui se fera à nouveau de façon parallèle à la surface de la perte de substance. Cette exérèse « en galettes » successives nécessite une bonne coordination entre geste chirurgical, préparation des coupes et lecture histologique. Elle allonge la durée de l'intervention et mobilise plus de personnel ce qui augmente le coût du traitement.

Pour les autres chirurgies micrographiques, CMM avec inclusion en paraffine (slow Mohs) ou similaires (Breuninger et autres), le résultat histologique est différé car les tissus sont inclus en paraffine. L'absence d'examen histologique extemporané en réduirait le coût mais pas le caractère complexe et la minutie du repérage de la pièce pour l'anatomopathologiste.

IV. 2. 2. 2 Analyse bibliographique

Pour le guide de la BAD [8]

La CMM permet de s'assurer de l'exérèse complète d'une tumeur ayant une croissance de proche en proche en ajustant la perte de substance à l'extension infraclinique. La CMM doit être considérée comme le traitement des CEC à haut risque. Elle est particulièrement recommandée quand la réalisation des larges marges nécessaires risque de compromettre le pronostic fonctionnel. Les meilleurs taux de guérison de CEC à haut risque sont rapportés dans les séries traitées par CMM [82].

Si la CMM n'est pas accessible dans ces indications, l'alternative chirurgicale est l'exérèse standard avec marge ≥ 6 mm associée à une technique de contrôle anatomopathologique des berges péri tumorales [129].

Cependant il n'existe aucune étude prospective randomisée comparant les résultats de l'exérèse classique et ceux la CMM.

Pour le guide NCCN [7]

La CMM doit être pratiquée par une équipe entraînée. Ses indications sont les CEC à *haut risque*, pour lesquels la CMM est le traitement de choix 5 et les CEC à *faible risque* mais avec *marge positive* après exérèse standard de 4-6 mm. Les alternatives à la CMM sont l'exérèse chirurgicale suivie d'un contrôle en congélation ou paraffine de la totalité des berges périphériques et profondes (*complete circumferential peripheral and deep margins assessment*) ou la chirurgie classique avec marges standard de 10 mm.

Pour le guide NHMRC [6]

La CMM est particulièrement adaptée dans les cas où il est difficile d'obtenir la certitude de l'exérèse complète ou ceux dont le risque de récurrence est plus élevé que la normale. Les indications retenues sont les CEC localisés sur la région centrofaciale ou dans les zones péri-orificielles, récidivés ou d'exérèse incomplète, avec les caractéristiques cliniques et histologiques de tumeur à haut risque.

Les avantages de la CMM sont l'économie de tissu sain, le taux de guérison très élevé, la certitude de l'exérèse complète permettant une reconstruction sereine, l'intervention sous anesthésie locale.

Les inconvénients de la CMM sont la durée et le coût de la procédure, la nécessité d'un apprentissage et d'une expérience.

Analyse de publications complémentaires

- Leibovitch I *et al.* [130] rapportent les résultats d'une étude prospective multicentrique qui porte sur 1263 CE (1993-2002) dont 61,1 % primaires et 38,9 % récidivés. Après CMM le taux de récidives avec le suivi à 5 ans de 381/1263 sujets est de 2,6 % pour les CE primaires et de 5,9 % les CE récidivés (*niveau de preuve 2*).
- Dans une autre série prospective Malhotra R *et al.* [131] rapportent un taux de récidives de 3,64 % (2/56) sur 71 patients traités par CMM pour CEC péri-oculaires. Ce taux est plus bas que celui de toutes les autres alternatives thérapeutiques pour ces tumeurs de mauvais pronostic.

POINTS CLES

Les chirurgies micrographiques ont pour avantages :

- **L'économie de tissu sain (ajustement de la perte de substance à l'extension infra clinique), facteur d'amélioration du pronostic fonctionnel et esthétique**
- **Le taux de guérison très élevé (les meilleurs taux de guérison des CEC à haut risque sont rapportés dans les séries de patients traités par CMM), mais aucune étude contrôlée n'a comparé son efficacité à celle des autres techniques chirurgicales**

Leurs inconvénients sont : la durée et le coût de la procédure, mobilisant chirurgien et anatomopathologiste.

RECOMMANDATIONS

La majorité des CEC est de petite taille au moment du diagnostic, de pronostic favorable et peut être excisée avec fermeture primaire directe (*Grade C*)

Considérant que la marge d'exérèse doit être adaptée à l'agressivité du CEC, qui est définie par un ensemble de facteurs cliniques et histologiques, une marge standardisée de 4 à 6 mm est recommandée pour les tumeurs du groupe 1 de la classification pronostique proposée dans ce guide, et une marge élargie, ≥ 6 mm voire 10mm et plus, est recommandée pour des tumeurs du groupe 2, en particulier pour les tumeurs cumulant les facteurs de risque d'extension infraclinique (*accord professionnel*)

L'exérèse en profondeur doit emporter l'hypoderme (*Accord professionnel*)

Pour les CEC de la région centrale du visage, des lèvres et des oreilles une prise en charge spécialisée est nécessaire, en raison de la difficulté à respecter ces marges standardisées sans grever le pronostic esthétique et fonctionnel

Pour les patients porteurs d'un CEC avec invasion péri-neurale une prise en charge spécialisée est nécessaire. Une excision large et une radiothérapie post-opératoire sont recommandées (*grade C*)

Le GT souhaite voir se répandre le recours aux méthodes micrographiques dans le traitement des CEC du groupe 2 où le contrôle des berges péri-tumorales est important (accord professionnel), mais il sera nécessaire pour cela de faire mieux rémunérer ces procédures par la nomenclature des actes d'anatomie pathologique [132].

IV. 2. 3/ Curetage-électrocoagulation

Cette technique de destruction est fondée sur la différence de consistance entre le tissu tumoral friable et la peau normale adjacente résistante à la curette. Elle consiste, après anesthésie locale, à réaliser un (ou plusieurs) cycles de grattage avec une curette puis une coagulation à l'aide d'un bistouri électrique. Le geste est rapide à réaliser, épargnant le tissu cutané, assurant l'hémostase, y compris chez des malades sous anticoagulants, et peu coûteux.

L'étude des copeaux de curetage permet la confirmation histologique du diagnostic ne permet pas le contrôle des marges. Elle nécessite un diagnostic clinique certain, une tumeur bien limitée et d'extension superficielle et un opérateur entraîné.

Le guide du NCCN énonce 2 écueils de son utilisation : éviter les zones pileuses car les prolongements de la tumeur le long des gaines pilaires pourraient échapper à la curette, et ne pas l'utiliser pour des lésions envahissant l'hypoderme car dans cette zone l'opérateur ne peut pas distinguer la consistance de la tumeur de celle du tissu sain.

Le guide du NHMRC se contente de remarquer qu'il y a peu de données dans la littérature sur la valeur de cette technique mais signale (sans énoncer de recommandation à son sujet) son utilisation dans le traitement du CEC, de la MB et du kératoacanthome.

En France cette méthode est peu utilisée. Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation.

IV. 2. 4/ Chirurgie des métastases

IV. 2. 4. 1 Métastases locales (en transit)

La présence de métastases cliniquement observables autour de CEC primitifs ou récidivés, justifie une exérèse chirurgicale si le nombre, la taille, l'extension et la localisation des lésions sont compatibles avec l'obtention de marges macroscopiques cliniques saines. Une radiothérapie adjuvante complémentaire est souhaitable [8]

IV. 2. 4. 2 Métastases ganglionnaires

La survie des patients ayant présenté une métastase ganglionnaire est de l'ordre de 30% à 5 ans.

Le curage ganglionnaire de principe.

Il est couramment effectué dans les CE muqueux de la tête et du cou dont le potentiel métastatique lymphatique est important (risque de métastases occultes supérieur à 20%), bien que l'intérêt en terme de survie du curage systématique ne soit pas démontré.

Il a été proposé pour les lésions labiales dont l'épaisseur est supérieure à 6 mm et pour les autres localisations lorsque l'épaisseur est supérieure à 8 mm, mais le niveau de preuve est faible [8, 133].

NB : Ces données ORL ne peuvent être immédiatement transposées au CEC qui bénéficie d'un meilleur pronostic et d'un risque métastatique inférieur. Le curage systématique du CEC conduirait à

opérer inutilement un fort pourcentage de patients et ne bénéficierait qu'à un petit nombre. Dans le cas des CEC la lymphadénectomie de principe n'est pas recommandée en raison d'un rapport bénéfique / morbidité défavorable [134].

Les curages sélectifs

Ils sont aussi proposés dans les carcinomes à haut risque de la tête et du cou sans adénopathie palpable. Il s'agit de curages limités au site ganglionnaire de drainage de la lésion initiale [8] avec contrôle extemporané du ganglion distal de la chaîne concernée, le curage complet n'étant poursuivi que si cet examen se révèle positif.

Les curages lymphatiques sélectifs après technique du ganglion sentinelle n'ont pas fait la preuve de leur intérêt et ne sont pas actuellement recommandés [84, 135, 136]. La technique du ganglion sentinelle peut être envisagée dans le cas de CEC à très haut risque, dans le cadre d'essais contrôlés.

Les curages de nécessité

Ils sont réalisés en cas d'adénopathies cliniquement évidentes ou décelées par l'imagerie et confirmées histologiquement. Le choix de la méthode opératoire et de l'extension anatomique du curage dépasse le champ de ce guide. Le nombre de ganglions dans la pièce opératoire est en moyenne :

≥ 15 ganglions dans la région axillaire (3 niveaux cumulés)

≥ 10 ganglions dans la région inguinale

≥ 15 ganglions dans la région cervico-faciale

Ces chiffres permettent une appréciation approximative de la réalité anatomique du curage ganglionnaire mais peuvent varier aussi en fonction de l'individu et de l'exhaustivité de la recherche des ganglions au sein de la pièce.

RECOMMANDATIONS

Le curage lymphatique de principe n'est pas recommandé en raison d'un rapport bénéfique / morbidité mal évalué (*accord professionnel*)

Les curages sélectifs après technique du ganglion sentinelle n'ont pas fait la preuve de leur intérêt et les groupes de patients qui pourraient en bénéficier ne sont pas connus. Ces curages ne peuvent pas faire l'objet d'une recommandation

La technique du ganglion sentinelle peut être envisagée dans le cadre d'essais contrôlés (*accord professionnel*)

Les métastases ganglionnaires d'un carcinome épidermoïde doivent être confirmées histologiquement

Le traitement de première intention des métastases ganglionnaires est le curage chirurgical. L'association à une radiothérapie adjuvante est à envisager en RCP (*Grade C*)

IV. 3. RADIOTHERAPIE

IV. 3. 1/ Présentation de la technique

La radiothérapie (RT) est l'utilisation de radiations ionisantes dans le traitement des cancers, selon deux modalités principales : radiothérapie externe et curiethérapie interstitielle.

IV. 3. 1. 1. Radiothérapie externe

Elle utilise des photons X de faible énergie (contacto-thérapie), des photons X de forte énergie, des rayons gamma (télé cobalt) ou des faisceaux d'électrons (accélérateurs linéaires).

C'est un traitement non invasif, qui peut être proposé pour les CEC quelles que soient leur taille et leur atteinte en profondeur. Elle nécessite plusieurs séances (en moyenne 10 à 30) étalées sur 3 à 6 semaines. Le fractionnement de la dose permet d'obtenir de meilleurs résultats esthétiques mais rallonge le traitement. Cette donnée doit être prise en compte chez les personnes âgées et/ou éloignées géographiquement. Le praticien doit tenir compte de la courbe de rendement en profondeur et de la pénombre en périphérie du champ d'irradiation selon le type d'énergie utilisée.

Une marge de sécurité de 1 à 1.5 cm autour de la tumeur est préconisée du fait du risque de dissémination microscopique et des incertitudes de repositionnement du patient.

Les effets secondaires aigus à type d'épidermite surviennent 2 à 3 semaines après le début des séances et sont réversibles en quelques jours ou quelques semaines.

Les effets secondaires tardifs surviennent après plusieurs mois ou années et sont irréversibles : atrophie cutanée associant perte de la pilosité et des sécrétions sudorales et sébacées, dyschromie (hypo ou hyperpigmentation), télangiectasies, sclérose dermique et hypodermique. Ces modifications sont évolutives, mais, grâce aux calculs de doses informatisés, on ne devrait plus observer désormais de radionécroses.

La radiothérapie expose au risque d'un second carcinome sur la zone irradiée et elle est contre-indiquée, sauf cas exceptionnels, dans les gènodermatoses qui prédisposent aux cancers cutanés.

Les facteurs qui influencent les résultats cosmétiques sont : le type de RT, le volume et la surface traitée, la localisation, le degré de destruction tissulaire par la tumeur, la susceptibilité individuelle, la dose par séance et l'étalement. Les zones planes de la face (front, tempes), le dos, et les zones peu vascularisées évoluent plus souvent vers des complications ainsi que les zones cartilagineuses.

IV. 3. 1. 2 Curiothérapie interstitielle

Elle consiste à implanter dans la tumeur, généralement sous anesthésie locale, des gaines plastiques permettant le chargement de fils d'iridium 192 (Ir^{192} - émetteur principal γ) à bas ou haut débit de dose. Durant le traitement, le patient est hospitalisé en moyenne 3-4 jours dans un service spécialisé. Cette donnée doit être prise en compte chez les personnes âgées.

IV. 3. 2/ Indications de la radiothérapie

L'ensemble des recommandations est issu d'une étude comparée des 3 guides BAD, NHRMC , NCCN complétée d'une mise à jour bibliographique. Les seules données disponibles dans la littérature concernent des études rétrospectives, cohérentes dans leur ensemble (*niveau de preuve 4*).

IV. 3. 2. 1 Recommandations des guides de pratiques consultés

Guide NHMRC [6],

La RT a été utilisée dans toutes les formes de CEC avec une efficacité comparable à la chirurgie mais compte tenu du fait que la plupart des CEC sont des lésions de petite taille, la chirurgie cumule dans ces cas les avantages de la facilité de réalisation, de la rapidité de cicatrisation et des bons résultats cosmétiques. Le NHMRC ne retient donc la RT qu'en seconde intention, après avis spécialisé, et la réserve :

- à une minorité de CEC primitifs : quand l'état du patient contre indique l'intervention ou si le patient refuse la chirurgie, lorsque la chirurgie entraînerait une morbidité inacceptable,
- aux CEC récidivants ou avancés où la RT peut compléter la chirurgie pour améliorer le contrôle tumoral.
- aux reliquats tumoraux dans lesquels un traitement chirurgical ne peut pas être réalisé.
- à la prise en charge des métastases.

Les contre indications relatives de la radiothérapie listées par le NHMRC sont :

- les patients de moins de 60 ans si la lésion est opérable,
- les lésions siégeant au cuir chevelu et au contact de la glande lacrymale
- les lésions avancées envahissant un tendon, une articulation ou un os.
- les lésions des zones à faible vascularisation et facilement traumatisées (telles les lésions pré-tibiales).
- les lésions en zone déjà irradiée
- les lésions en regard de zones osseuses exposées aux traumatismes, membres inférieurs, paupière supérieure où la radiothérapie est mal tolérée
- les génodermatoses prédisposant aux cancers cutanés : naevomatose basocellulaire, *xeroderma pigmentosum*.

Guide NCCN[7],

La RT obtient de très bons résultats en termes de taux de guérison et de résultats cosmétiques à condition de maîtriser la méthode et d'avoir acquis une formation appropriée.

Les recommandations émises sont les suivantes :

- la RT peut être indiquée en première intention, chez des malades de plus de 60 ans, pour les CEC primitifs de petite taille en excluant les mains, les pieds et les organes génitaux (à l'exception de la curiethérapie des CEC du pénis)
- La RT est indiquée en complément d'une exérèse incomplète d'un CEC à faible risque
- La RT est une efficace alternative thérapeutique pour des MB de grande taille ou chez des patients refusant la chirurgie
- La RT doit être considérée comme complément d'une chirurgie de type Mohs dans le cas d'une invasion péri nerveuse extensive de nerf de gros calibre.
- La RT est récusée dans les CEC verruqueux, car la littérature fait état d'un risque accru de métastases chez les patients radiothérapés pour cette tumeur habituellement de faible grade de malignité.
- Elle est aussi contre indiquée dans les maladies génétiques prédisposant au cancer tels que le *xeroderma pigmentosum* et dans les connectivites.

Les marges de sécurité recommandées de la RT sont de 5-10 mm pour les CEC < 20 mm et de 15-20 mm pour les CEC > 20 mm. Les doses recommandées sont de 45 à 50 Gy réparties en fractions de 2,5 à 3 Gy pour les tumeurs de moins de 2 cm et de 60 à 66 Gy par fractions de 2 Gy ou 50 à 60 Gy

par fractions de 2,5 Gy pour les tumeurs de plus de 2 cm. Pour la radiothérapie adjuvante post chirurgicale la dose totale conseillée est de 45 à 55 Gy par fractions de 2,5 à 3 Gy.

Guide BAD 2002 [8] ,

La RT seule obtient sur le CEC des résultats comparables avec les meilleurs traitements chirurgicaux. La RT peut dans certaines circonstances obtenir les meilleurs résultats cosmétiques et fonctionnels. Ceci est souvent le cas entre autres pour les lésions de la lèvre, du vestibule nasal et de l'oreille. La RT peut aussi être la meilleure solution thérapeutique pour certaines tumeurs très évoluées, où la morbidité post chirurgicale serait trop importante.

IV. 3. 2. 2 Indications de la radiothérapie en fonction de la situation clinique

CEC non pré-traité

La radiothérapie externe [6-8, 137-140] et la curiethérapie interstitielle [141-153] donnent des résultats comparables à la chirurgie avec un taux de contrôle local à 5 ans :

- de 92 à 97% pour des tumeurs T1
- de 65-85% pour les T2
- et de 50-60% pour les T3-4 de la classification TNM.

Pour la radiothérapie externe le GT a fait siennes les préconisations du NCCN :

- marges de sécurité recommandées de 5-10 mm pour les CEC de diamètre < 20 mm et de 15-20 mm pour les CEC > 20 mm.
- algorithmes proposés : doses de 45 à 50 Gy réparties en fractions de 2,5 à 3 Gy pour les tumeurs de moins de 2 cm, doses de 60 à 66 Gy par fractions de 2 Gy ou 50 à 60 Gy par fractions de 2,5 Gy pour les tumeurs de plus de 2 cm.

Pour la radiothérapie adjuvante post chirurgicale la dose totale conseillée est de 45 à 55 Gy par fractions de 2,5 à 3 Gy.

De nombreuses séries rétrospectives [142, 143, 147, 149, 152, 153] évaluent la curiethérapie interstitielle exclusive dans le traitement des CEC de la lèvre. L'étude la plus importante [152] concerne 2274 tumeurs dont 1276 traités par fils d'Ir¹⁹². Le taux de contrôle local pour les stades T1-T2-T3 était respectivement de 98.5%, 96.5% et 90% à 5 ans

La radiothérapie n'est pas indiquée pour les CEC des mains, jambes, pieds, organes génitaux, paupières supérieures du fait de la présence d'organes critiques adjacents (tendons, articulations, testicules, globe oculaire...) ou du fait du risque de nécrose secondaire.

Toutefois, en cas d'impossibilité ou d'échec chirurgical, la curiethérapie interstitielle peut-être proposée dans le traitement des CEC du pénis T1-T2 avec 85 à 91% de contrôle local à 5 ans [144-148]. En cas d'utilisation d'aiguilles transfixiantes, une circoncision doit être effectuée au préalable.

CEC récidivant

Le caractère récidivant est un facteur de mauvais pronostic. En cas d'impossibilité de reprise chirurgicale, le taux de contrôle local après irradiation est estimé entre 65 et 80% à 5 ans [6, 7].

Exérèse incomplète et IPN sont des facteurs de récidives et le pronostic des formes récidivantes est moins bon que celui des formes primaires [6, 7, 130].

A ce jour, il n'y a pas de données bibliographiques suffisantes évaluant la place de la radiothérapie adjuvante versus la(les) reprise(s) chirurgicale(s) exclusive(s). De fait, en cas de résidu tumoral microscopique, une radiothérapie adjuvante ne sera indiquée qu'en cas d'impossibilité de reprise

chirurgicale.

Le taux de contrôle local après traitement d'un CEC avec IPN microscopique ou extensif (clinique) chute respectivement de 78-87% à 50-55% [6, 154].

Une radiothérapie adjuvante devra être envisagée en cas d'IPN extensif principalement vers la base du crâne [6, 7, 154].

CEC métastatique

En cas d'atteinte ganglionnaire, l'évidement chirurgical doit être proposé de première intention (BAD 2002, NHRMC, NCCN). Le taux de contrôle local après traitement combiné (chirurgie – RTE adjuvante) en cas d'envahissement ganglionnaire parotidien est autour de 80 % contre 30-50% après traitement unique (chirurgie ou RTE) avec une survie sans récurrence à 5 ans de 70% contre 50% [155-160].

RECOMMANDATIONS

Tous les CEC traités par RT doivent avoir une confirmation diagnostique histologique préalable

La radiothérapie devrait être réservée à une minorité de CEC primitifs posant des problèmes particuliers à la chirurgie conventionnelle et à des CEC de mauvais pronostic : CEC récidivants ou d'évolution avancée, pour lesquels le traitement chirurgical peut être associé à la radiothérapie pour améliorer le contrôle tumoral (*Grade B*)

Quand l'indication de la radiothérapie est posée, elle doit être adaptée et modulée selon :

- l'âge, l'autonomie et l'éloignement géographique du patient
- la localisation et la taille du CEC
- la disponibilité et la spécificité du plateau technique du service de radiothérapie

La radiothérapie n'est pas recommandée comme traitement de première intention dans les cas suivants (*accord professionnel*) :

- si une chirurgie d'exérèse peut être réalisée
- sur certaines zones : mains, pieds, jambes, organes génitaux (à une exception près : la curiethérapie des CEC du pénis)

La radiothérapie peut-être discutée en RCP et proposée en première intention dans les cas suivants (*Grade B*) :

- quand la chirurgie n'est pas possible (contre-indication, refus du patient)
- quand la chirurgie risque d'induire des troubles fonctionnels et/ou morphologiques majeurs (amputation nasale, chirurgie du canthus interne de l'œil, résection labiale, résection commissurale labiale, CEC facial étendu avec perte de substance ou sacrifice du nerf facial), après information du patient et mention des avantages et des inconvénients de chaque technique proposée, du point de vue résultat carcinologique, fonctionnel et morphologique.

La radiothérapie adjuvante est indiquée dans les cas suivants (*Grade B*):

- exérèse microscopiquement incomplète sans possibilité de reprise chirurgicale
- CEC avec engainement péri-nerveux extensif
- envahissement métastatique ganglionnaire

IV. 4. CHIMIOThERAPIE SYSTEMIQUE DU CEC

La chimiothérapie n'a qu'une place limitée, réduite aux échecs de la chirurgie et de la radiothérapie, liée à la mise en œuvre inadéquate ou trop tardive de ces traitements. Dans le guide du NHRMC le cisplatine est la chimiothérapie de référence. La littérature sur ce sujet est très pauvre, réduite à quelques séries de petite taille et à des cas isolés [161-163]. Les seules études contrôlées portent sur des CE de la tête et du cou (bouche, pharynx, larynx) qui ne peuvent être assimilés aux CEC. On peut distinguer plusieurs modalités de chimiothérapie

IV. 4. 1/ Chimioréduction pré-opératoire (néo adjuvante)

La chimiothérapie néo-adjuvante a pu être utilisée dans des tumeurs très volumineuses dans l'espoir de les rendre accessibles à la chirurgie. La plupart des essais n'ayant montré aucune amélioration du contrôle tumoral ni de la survie, ce mode de traitement est très peu usité.

La thermochimiothérapie sur membre isolé a été proposée en traitement néo adjuvant ou à la place de la chimiothérapie systémique palliative dans les carcinomes des membres évolués. Les produits utilisés sont le melphalan mais aussi la doxorubicine seule ou associée au cisplatine. Cette méthode, assez lourde sur le plan technique, réservée à des équipes entraînées, comporte des risques régionaux non négligeables (lymphœdème, phlébite) et parfois graves (dissection artérielle, nécrose cutanée étendue, surinfection). L'adjonction de TNF- α et d'IFN- γ au melphalan a spectaculairement amélioré les taux de réponse, permettant un contrôle local et évitant l'amputation [164], mais sans amélioration de la survie globale.

IV. 4. 2/ Chimiothérapie et chimio-radiothérapie adjuvantes.

La radiothérapie post opératoire est un standard dans les CE primitifs muqueux de la tête et du cou de mauvais pronostic (reliquat tumoral après chirurgie, métastases ganglionnaires multiples ou de taille > 3 cm, invasion vasculaire ou nerveuse), dans lesquels elle obtient des taux élevés de contrôle local et améliore la survie à 5 ans.

Les essais de traitements combinés ont abouti à des résultats discordants. Dans une étude randomisée contrôlée récente, le traitement combiné post-opératoire radiothérapie-cisplatine montre une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale, par rapport au groupe radiothérapie seule [165].

RECOMMANDATIONS

Les données de la littérature sont insuffisantes pour formuler une recommandation relative à la chimiothérapie néo-adjuvante et à la chimiothérapie adjuvante pour le CEC.

La thermo-chimiothérapie néo-adjuvante en perfusion régionale sur membre isolé peut être proposée pour les CEC évolués dans les centres où elle est accessible, après discussion en RCP du rapport bénéfice/risque et information du patient (*accord professionnel*)

IV. 4. 3/Chimiothérapie et chimio-radiothérapie palliatives

La chimiothérapie palliative est réservée aux formes inopérables d'emblée du fait de leur extension locorégionale et aux formes métastatiques, en association éventuellement à la radiothérapie, à condition que l'état général souvent très compromis de ces patients le permette.

Les molécules réputées actives sont le cisplatine [163], la bléomycine, le 5-fluoro-uracil, le méthotrexate et l'adriamycine. Les taux de réponse les plus élevés (de l'ordre de 80 p.100) sont obtenus par des traitements combinés comme l'association cisplatine (J1, 100 mg/m²), 5-fluoro-uracil (J1 à J5, 650 mg/m²/j), bléomycine (J1 à J5, 16 mg/m²/j). Des résultats comparables ont été obtenus par l'addition au cisplatine ou au carboplatine de taxanes de gemcitabine ou d'ifosfamide. Les rémissions complètes sont rares et souvent transitoires. Aucune étude n'a démontré l'augmentation de survie par une poly chimiothérapie comparativement au cisplatine seul.

Plusieurs essais et méta-analyses de traitements combinés de chimio-radiothérapie palliative portant sur des CE muqueux de la tête et du cou ont montré un avantage, en terme de survie, par rapport à la radiothérapie seule mais au prix d'une majoration des toxicités (muqueuses, neurologique, digestive, médullaire, rénale). Les molécules utilisées étaient : cisplatine seul, 5 FU/cisplatine, 5FU/carboplatine, paclitaxel/carboplatine [161, 163, 166-168].

IV. 4. 4/ Nouvelles thérapeutiques : le cetuximab

L'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) est exprimé dans les CEC du visage et du tronc³³ mais aussi dans les métastases ganglionnaires de CE, et sa surexpression semble assombrir le pronostic. Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique humain et murin. Il présente une forte affinité pour l'EGFR et inhibe la maturation cellulaire. Il est utilisé dans les cancers du tractus aérodigestif et colorectaux métastatiques et est relativement bien toléré.

Une étude randomisée de phase III [169] sur 117 patients porteurs de métastases de CE de l'oropharynx, de la lèvre ou de la face, a montré une meilleure efficacité de l'association cetuximab-cisplatine par rapport au cisplatine seul, mais sans augmentation significative de la durée de survie, au prix d'une tolérance cutanée moins bonne. Une étude de phase II, non contrôlée a enrôlé 103 patients porteurs de CE métastatiques ou en récurrence, de la tête et du cou, traités par Cetuximab en monothérapie et a obtenu un taux de réponse de 13% [170]. Plus récemment a été présenté à l'ASCO 2008, un essai (non publié) de phase II du cetuximab en monothérapie et en première ligne de traitement chez 31 patients (dont plus de la moitié avaient plus de 60 ans), présentant un CEC de la tête et du cou localement évolué ou métastatique exprimant EGFR. Le taux de réponse était de l'ordre de 30% et la tolérance correcte [171].

Il n'est pas possible actuellement d'affirmer formellement si le cetuximab peut représenter une option thérapeutique intéressante, en particulier chez les sujets chez lesquels une chimiothérapie n'est pas envisageable. L'évaluation de son intérêt dans des essais contrôlés est souhaitable

RECOMMANDATIONS

Les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander la chimiothérapie palliative dans les CEC évolués, en dehors d'essais cliniques contrôlés.

Elle peut être proposée en RCP dans les formes inopérables d'emblée, du fait de leur extension locorégionale, et dans les formes métastatiques, en association éventuellement à la radiothérapie, à condition que l'état général souvent très compromis de ces patients le permette (*accord professionnel*).

L'utilisation des anticorps monoclonaux devrait constituer une option thérapeutique intéressante mais est encore à ce jour en cours d'évaluation.

V. PRISE EN CHARGE DES CEC ET DE LEURS PRECURSEURS

V. 1. PREVENTION

V. 1. 1/ Prévention primaire

La survenue d'un CEC est directement liée à l'exposition solaire et donc fonction de la latitude et du mode de vie. L'étude des immigrants australiens montre que l'exposition pendant l'enfance et l'adolescence joue un rôle important dans l'apparition d'un CEC. Ceci met l'accent sur l'importance de la protection vis-à-vis de l'exposition solaire à ces âges de la vie, mais ne dispense pas de limiter l'exposition solaire à l'âge adulte. Les programmes de prévention devraient s'adresser aux scolaires et aux adolescents en insistant plus sur les dommages causés à la peau que sur le risque de cancer.

L'information et les conseils, comme pour la prévention du mélanome, visent à promouvoir des **comportements raisonnables** vis-à-vis de l'exposition solaire et une **photoprotection** adaptée [100, 101]. Ils doivent être renouvelés pendant toute la vie, en particulier chez des sujets à risque (phototype clair, exposition solaire professionnelle ou récréative):

- Eviter le soleil de la mi-journée (entre 11 heures et 15 heures): 60% de l'énergie solaire journalière est délivrée entre ces heures.
- Rester le plus possible à l'ombre
- Privilégier la protection vestimentaire : chapeau à larges bords, tee-shirt, lunettes...
- Les crèmes dites écrans solaires sont une dernière ligne de protection : écran d'indice supérieur à 20, à large spectre d'efficacité, renouvelé toutes les 2 heures, résistant à l'eau. L'utilisation des écrans ne permet pas d'augmenter la durée d'exposition.
- Le verre de 3 mm d'épaisseur des fenêtres correspond à un indice de protection 14 pour les UVB, pas pour les UVA.
- Limiter l'utilisation des lampes à bronzer et des cabines de bronzage qui ne diminuent pas le risque mais ne font qu'augmenter la quantité de rayonnement reçue..

V. 1. 2/ Prévention secondaire

Le dépistage systématique dans la population générale ne fait pas l'objet d'un consensus car il n'a pas fait la preuve de la réduction de la morbidité ou de la mortalité.

Les patients qui ont eu un CEC forment un groupe à haut risque d'avoir un autre CEC. 52% d'entre eux auront un autre cancer cutané dans les 5 ans. Ainsi Trakatelli [100] recommande la surveillance pendant 5 ans de ces sujets à risque, mais sans précision sur le rythme de la surveillance.

Il a été montré en Australie que la promotion d'une protection solaire stricte réduit l'apparition des KA et le risque de nouveau CEC (mais pas celui de carcinome basocellulaire) chez les sujets ayant déjà développé un CEC. (Niveau 1) [102].

RECOMMANDATIONS (*accord professionnel*)

La prévention des CEC et de leurs précurseurs associe les mesures suivantes :

- Protéger la peau avec vêtements et écrans lors des activités à l'extérieur
- Rester le plus possible à l'ombre à la mi-journée (11h à 15h)
- Porter un chapeau à larges bords à l'extérieur
- Eviter l'utilisation des lits, lampes et cabines de bronzage
- Utiliser un écran solaire ne permet pas d'augmenter la durée d'exposition

V.2. DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC CLINIQUE

La fréquence des CEC justifie que les médecins soient familiers avec les présentations cliniques de ces tumeurs et attentifs à leur survenue possible. Nous ne disposons pas de chiffres sur la performance diagnostique des médecins français en matière de CEC. Le guide NHMRC cite une étude portant sur les dermatologues australiens indiquant une performance de 39% pour le CEC [6], très inférieure à celle de 59% obtenue pour le CBC. La conclusion qu'en tire le guide NHRMC est que le diagnostic de CEC, en particulier la distinction avec une KA, semble cliniquement difficile.

La majorité des CEC apparaît sur une KA, 50 à 60% surviennent au niveau de la tête et du cou, le reste se répartissant surtout dans les autres zones photoexposées. Les cas apparaissant sur une ulcération chronique, une cicatrice, dans le cadre d'une maladie de Verneuil [172], sur une radiolésion ou même *de novo* sont l'exception.

Les signes qui doivent faire soupçonner la transformation d'une KA en CEC sont l'apparition d'une sensibilité à la palpation, l'apparition d'une érosion ou d'une ulcération saignant facilement, l'extension et le bourgeonnement en surface, l'infiltration en profondeur. Ces modifications sont habituellement progressives sur une période de plusieurs mois. Les lésions apparaissant *de novo* ont aussi l'aspect d'une plaque kératosique mais sur une zone de peau antérieurement normale.

POINTS CLES :

Devant une lésion cliniquement évocatrice de KA l'attitude à adopter peut être résumée en 4 points :

- informer le patient que cette lésion est considérée comme un précurseur de CEC mais que le risque de la voir évoluer vers un CEC est très faible
- informer le patient que cette lésion peut être traitée de façon ambulatoire, simple, brève, peu invasive, peu coûteuse et efficace
- informer le patient que la présence de cette KA indique un risque d'apparition d'un cancer cutané au même site ou en d'autres zones de sa peau. Il est donc nécessaire d'examiner l'ensemble de son tégument pour s'assurer de l'absence de toute lésion suspecte
- conseiller au patient d'être désormais attentif à l'état de sa peau et à l'apparition de nouvelles lésions.

RECOMMANDATIONS

Le dépistage d'un CEC est recommandé après 50 ans et particulièrement chez les sujets à risque définis par les critères suivants : peau claire, exposition solaire cumulée importante, héliodermie, antécédent personnel de cancer cutané, radiothérapie, ulcération chronique, cicatrice ancienne, maladie de Verneuil etc. (*accord professionnel*)

L'examen de la peau peut être réalisé à l'occasion de toute consultation médicale. Le rythme optimal de cet examen n'est pas connu

Le diagnostic clinique d'un CEC débutant est difficile : toute KA se modifiant dans le sens d'une extension ou persistant après un traitement bien conduit mérite un examen anatomopathologique (*accord professionnel*)

V. 3. PLACE DE LA BIOPSIE

Pour le guide NHMRC [6] la biopsie préalable est utile en cas de diagnostic incertain cliniquement, quand le choix du traitement peut être guidé par le sous-type histologique ou la profondeur d'invasion, avant une intervention extensive, dans des territoires à enjeu esthétique, comme moyen de repérage lorsque les limites cliniques sont imprécises (biopsies multiples).

Une biopsie au bistouri ou au punch doit permettre d'évaluer la profondeur de la tumeur (en particulier avant radiothérapie). Les fragments obtenus par curetage sont moins fiables du fait de la destruction de l'architecture tumorale liée à la technique.

Quand plusieurs biopsies sont réalisées, elles doivent être clairement identifiées et transmises dans des flacons distincts. L'analyse histologique de la biopsie sera comparée à l'étude de la pièce opératoire qui établira le résultat définitif.

Pour le guide de la BAD [8] la biopsie est recommandée quand il existe un doute clinique ou quand un traitement spécialisé est envisagé. Les auteurs rappellent que la biopsie fournit des informations sur le sous-type histologique, qui a un intérêt direct pour l'évaluation du pronostic.

Pour le NCCN [7], la biopsie doit être réalisée sur toutes les lésions suspectes, car seule l'analyse histologique permet un diagnostic de certitude.

RECOMMANDATIONS (*Accord professionnel*)

L'examen anatomopathologique est indispensable au diagnostic de CEC

Pour les CEC dont le diagnostic clinique est très probable et ayant les critères cliniques de bon pronostic, une exérèse peut être réalisée d'emblée, en respectant les marges de sécurité préconisées. La confirmation histologique du diagnostic doit être faite sur la pièce d'exérèse

Il est indispensable de réaliser une biopsie :

- lorsque le diagnostic clinique est incertain
- lorsque le traitement proposé n'est pas chirurgical
- lorsque le geste chirurgical prévu nécessite une reconstruction importante.

La biopsie partielle est alors autorisée (*Accord professionnel*)

La biopsie, réalisée au bistouri ou à l'emporte-pièce, doit être suffisamment profonde pour inclure le derme réticulaire afin de dépister une composante infiltrante et de préciser au mieux le type histologique.

V. 4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PRECURSEURS DES CEC

V. 4. 1/ Kératose actinique

L'intérêt de traiter systématiquement toutes les KA pour améliorer la survie globale ou la qualité de vie n'est pas démontré. Le GT estime toutefois qu'un traitement doit être proposé au patient en lui indiquant l'histoire naturelle d'une KA et les différentes modalités thérapeutiques disponibles (qui sont fonction de l'environnement médical).

L'abstention thérapeutique peut se discuter devant une ou plusieurs KA typiques, en fonction du souhait exprimé par le patient, des difficultés médicales ou sociales intercurrentes, de l'espérance de vie, de l'éloignement géographique (accord professionnel).

Tableau 9: récapitulation des indications de traitement des KA

Ce tableau résume les options thérapeutiques en fonction des caractéristiques du malade et des lésions. En l'absence d'études comparatives entre les différents traitements, les choix exprimés sont des propositions basées sur le type de situation et sur l'évaluation par les auteurs de l'efficacité, la facilité d'utilisation, les effets secondaires et le coût des traitements.

	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	Commentaires
Caractéristiques des kératoses actiniques			
KA isolée ou en petit nombre	Cryothérapie	5FU, imiquimod, diclofénac ou PDT	Classement par coût unitaire diclofénac non remboursé
KA multiples ou confluentes	5FU	imiquimod ou PDT	Cryothérapie souvent mal tolérée
KA fines	Cryothérapie ou Diclofénac	5FU, imiquimod ou PDT	diclofénac non remboursé
KA hypertrophiques	Biopsie recommandée	Cryothérapie, si suivi et biopsie possibles en cas d'échec	
KA ne répondant pas au traitement bien conduit	Biopsie ou exérèse recommandée		
Localisation			
Vertex, oreilles, nez, joues, front	Cryothérapie, 5FU	imiquimod, PDT	
Zones Périorbitaires	diclofénac ou cryothérapie	5FU, imiquimod, ou PDT	Œdème inflammatoire avec une majorité de traitements Diclofénac non remboursé
KA confluentes du vertex	5FU	imiquimod ou PDT	
Caractéristiques du patient			
Patient peu autonome	cryothérapie	5FU, imiquimod, ou PDT, si soins infirmiers disponibles	Suivi et soins à réaliser par une équipe paramédicale
Traitement en un temps	cryothérapie		
Eloignement d'un Centre de soin	cryothérapie	5FU, diclofénac, imiquimod	Surveillance paramédicale souhaitable
Considérations médico économiques			
Rapport coût/efficacité	Cryothérapie, 5FU	Imiquimod, diclofénac, PDT	Classement par coût unitaire

V. 4. 2/ Maladie de Bowen

Pour les lésions de petite taille l'exérèse chirurgicale avec marges minimales et contrôle histologique de l'exérèse est recommandée.

Si la chirurgie est malaisée (lésions étendues ou multiples ou zones cicatrisant mal), une chimiothérapie locale par crème 5-FU, crème imiquimod ou PDT, est possible après vérification préalable du diagnostic par biopsie.

La cryothérapie est possible à 2 conditions : vérification du diagnostic par biopsie préalable et éviter les zones cicatrisant mal (jambes ou toutes zones à trophicité précaire)

Une surveillance clinique post thérapeutique annuelle est préconisée.

Tableau 10: récapitulation des indications de traitement de la MB

Ce tableau résume les options thérapeutiques en fonction des caractéristiques du malade et des lésions. En l'absence d'études comparatives entre les différents traitements, les choix exprimés sont des propositions basées sur le type de situation et sur l'évaluation par les auteurs de l'efficacité, la facilité d'utilisation, les effets secondaires et le coût des traitements.

	1 ^{ère} intention	2 ^{ème} intention	Commentaires
Caractéristiques de la maladie de Bowen			
MB isolée	Exérèse chirurgicale	Cryothérapie, 5-FU, imiquimod ou PDT	Chirurgie et cryo à éviter en zone cicatrisant mal ou à trophicité précaire. Les traitements sans vérification histologique du résultat nécessitent une surveillance post-thérapeutique
MB multiple	5-FU, imiquimod ou PDT	Exérèse chirurgicale Cryothérapie	
MB grande taille	Exérèse chirurgicale	5-FU, Imiquimod ou PDT	L'examen histologique de toute la lésion permet d'assurer l'absence de caractère invasif.
MB hypertrophique	Exérèse chirurgicale		
Localisation			
Zone cicatrisant mal	5-FU, Imiquimod ou PDT		Les traitements sans vérification histologique du résultat nécessitent une surveillance post-thérapeutique. Eviter la cryothérapie
Caractéristiques du patient			
Patient peu autonome	cryothérapie	5-FU, Imiquimod ou PDT	Surveillance et soins par une équipe paramédicale
Traitement en un temps	Exérèse chirurgicale	Cryothérapie	
Eloignement d'un centre de soin	Cryothérapie ,	5-FU , Imiquimod	Surveillance paramédicale souhaitable

V. 5. PRISE EN CHARGE DES CEC INVASIFS**V. 5. 1/ Prise en charge anatomopathologique des prélèvements**

Le diagnostic de CEC peut être réalisé à partir de fragments biopsiques ou de pièces d'exérèse. C'est à l'anatomopathologiste que revient la prise en charge des prélèvements et le diagnostic de certitude.

V.5.1.1. La prise en charge conventionnelle

par échantillonnage macroscopique des prélèvements résulte d'un compromis assurant une fiabilité acceptable dans des limites de faisabilité et de coût raisonnables. C'est la raison pour laquelle les techniques diffèrent d'une équipe à l'autre. Aucune recommandation sur ce sujet n'étant disponible dans la littérature, les propositions ci-dessous reposent sur une note technique, publiée en 1997 par 3 auteurs français spécialisés en dermatopathologie [173] et portant sur la prise en charge macroscopique des tumeurs cutanées.

Rôle du chirurgien

Le praticien réalisant le prélèvement doit fournir les renseignements cliniques indispensables : sexe et âge du patient, site lésionnel, notions d'évolutivité et/ou de traitement antérieur (tumeur primaire, reprise chirurgicale, récurrence locale...).

La pièce est orientée (fils, encre, incisions etc.), accompagnée d'un schéma et communiquée fraîche, immédiatement, au laboratoire d'anatomo-pathologie. Si la pièce ne peut être communiquée immédiatement, elle doit être fixée. Le fixateur le mieux adapté est le formol, qui conserve mieux que les fixateurs alcooliques les protéines et les acides nucléiques.

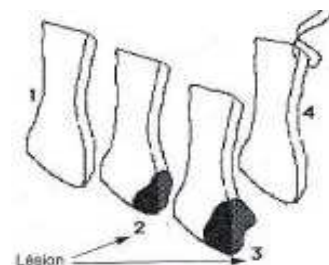
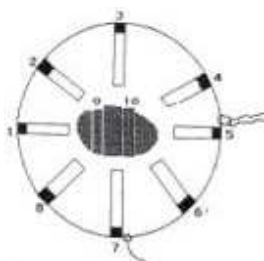
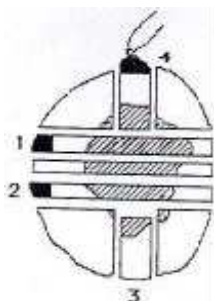
NB : Le formol est un produit toxique classé cancérigène de classe 1 par l'OMS. En France, depuis l'arrêté du 13 juillet 2006, les travaux exposant au formol sont considérés comme cancérigènes, ce qui place les laboratoires de pathologie devant l'alternative soit de trouver des fixateurs de substitution (aucun d'entre eux ne semble pouvoir rivaliser), soit de mettre en place une politique de prévention et des équipements de protection très coûteux...

Rôle de l'anatomopathologiste

L'anatomopathologiste et l'équipe technique du laboratoire d'anatomopathologie doivent travailler dans le respect des bonnes pratiques. La pièce d'exérèse doit être décrite et mesurée (les mesures faites après fixation sont toujours inférieures aux dimensions réelles en raison de la rétraction des tissus). Si la lésion est visible, elle doit être décrite voire photographiée et mesurée. La marge de sécurité macroscopique la plus étroite doit être repérée, en précisant son siège, et mesurée. Les limites profonde et latérales de résection doivent être encrées. Les prélèvements doivent être orientés et peuvent être représentés sur un schéma.

La méthode d'échantillonnage macroscopique varie selon la taille et la topographie de la biopsie ou de la pièce d'exérèse :

- taille < 0,5cm : prélèvement coupé en 2, perpendiculairement au grand axe de la pièce, ou inclus en totalité
- taille de 0,5 à 3 cm : tranches parallèles, perpendiculairement au grand axe de la pièce. Pour visualiser les extrémités, il est possible de terminer de chaque côté par une ou des tranches perpendiculaires aux autres tranches (prélèvement en croix)
- taille > 3 cm : prélèvement de la tumeur perpendiculairement à son grand axe et prélèvements en rayons de roue dans les zones où la marge de sécurité est étroite
- exérèse d'une lésion sur un bord libre (hélix, paupière, narine, lèvre) : section en tranches parallèles, perpendiculairement au bord libre et contrôle de la face externe des 2 tranches distales.



Coupes d'une pièce d'exérèse entre 0,5 et 3cm

Coupes d'une pièce d'exérèse > 3cm

Coupes d'une lésion située sur un bord libre

V. 5. 1. 2. Prise en charge anatomopathologique pour une étude exhaustive des marges

L'échantillonnage macroscopique classique par coupes perpendiculaires apporte une information suffisante lorsqu'une marge standardisée a été pratiquée et lorsque l'ensemble des règles de la prise en charge classique ont été respectées mais elle ne permet de visualiser qu'un faible pourcentage de la marge chirurgicale.

Les chirurgies micrographiques (CM) visent à éviter cet inconvénient en permettant une étude exhaustive des marges par des plans de coupes parallèles à la coupe chirurgicale. F. Mohs a décrit le premier cette procédure dans laquelle l'examen est pratiqué extemporanément sur coupes congelées. (voir chapitre IV.2.2.1.)

Des variantes de la technique de Mohs seraient adaptables à la pratique des dermatologues, chirurgiens et pathologistes français à condition que ces actes, consommateurs en temps médical, infirmier et technique, soient dans l'avenir, mieux valorisés par la nomenclature des actes d'anatomie pathologique. Il s'agit de la technique « *slow Mohs* » au cours de laquelle la cupule cutanée périphérique est fixée (et non pas congelée) et des techniques d'étude exhaustive des marges par prélèvement sur la pièce d'exérèse elle même fixée ou non fixée (Moehrle et Breuninger) [174]. Dans tous les cas la coordination entre le bloc opératoire et le laboratoire est le point clef de la méthode. Une orientation précise de la pièce opératoire en utilisant des repères à encre de couleur est indispensable. Un dessin documente l'orientation et aide à la communication entre le chirurgien et le pathologiste. Au laboratoire les fragments sont mis à plat en cassette, face informative (limite externe) vers le bas. Les cassettes soigneusement repérées dans l'espace sont étiquetées et à l'inclusion, l'orientation du prélèvement est respectée de façon à ce que toutes les limites soient représentées sur la coupe.

RECOMMANDATIONS

L'étude anatomopathologique peut être réalisée à partir de fragments biopsiques ou de pièces d'exérèse.

Les pièces d'exérèse de CEC doivent être repérées, au mieux avec un schéma, avant d'être communiquées au laboratoire d'anatomie pathologique

L'analyse macroscopique doit mentionner la taille de la pièce, la taille de la tumeur, les marges d'exérèse et comporter un encrage des berges

Le fixateur de référence est le formol mais les modalités d'utilisation de ce produit doivent être reconsidérées du fait de son pouvoir cancérogène

L'échantillonnage macroscopique, dans le cadre d'une chirurgie classique, dépend de la taille des prélèvements et doit chercher à être le plus informatif possible

Le groupe de travail souhaite voir se répandre le recours aux méthodes micrographiques dans le traitement des CEC du groupe 2 où le contrôle des berges péri-tumorales est important (*accord professionnel*), mais il sera nécessaire pour cela de faire mieux rémunérer ces procédures par la nomenclature des actes.

V. 5. 1. 3. Compte rendu d'anatomie pathologique

Aucun compte rendu standardisé n'est proposé dans les guides de pratique du NHMRC, du NCCN et de la BAD. L'objectif de ce chapitre est d'en proposer un, qui mentionne les éléments indispensables à une bonne prise en charge du patient.

La nécessité d'une standardisation est justifiée par une étude qui montre (confirmant en cela l'observation de la pratique courante) que le compte rendu histologique des CEC ne comprend pas toujours tous les éléments nécessaires à l'évaluation pronostique (taille, épaisseur, niveau d'invasion, grade cytologique, variantes morphologiques...) [175]. La méthode d'évaluation des marges d'exérèse doit être incluse dans le compte rendu. La précision du caractère incomplet d'une exérèse quand il est constaté est indispensable.

La mesure d'une marge histologique peut en revanche être discutée : la méthode d'échantillonnage macroscopique classique ne permettant pas l'examen de la totalité des berges, cette mesure pourrait induire un faux sentiment de sécurité pour le chirurgien. Le terme d'« excision complète » doit en tout cas être abandonné dans les comptes rendus anatomopathologiques et la mesure de la marge, vraisemblablement sous-estimée du fait de la rétraction liée à l'exérèse et à la fixation, doit être assortie de la mention que cette mesure ne concerne que les plans de coupes examinés et eux seuls.

Tableau 11: Proposition de compte rendu standardisé (accord professionnel)**MACROSCOPIE**

Prélèvement : Orienté (#) fil (#), liège (#), schéma (#), autre (#)
 Non orienté (#)
 Taille du prélèvement : # cm non évaluable (#)

Lésion : plane (#), nodulaire / en relief (#) verruqueuse (#), ulcérée (#) ulcéro-végétante (#)
 Taille de la lésion (plus grand diamètre) : # cm

Marges macroscopiques : marge latérale minimale : # mm non évaluable (#)
 Localisation de la marge minimale (schéma) : non évaluable (#)

Technique d'échantillonnage macroscopique des berges :

- Classique : (#)
 Si oui, nombre de sections transversales / longitudinales (schéma):
- Circonférentielle : type Breuninger : (#)
 type « slow Mohs » : (#)
 Si oui, y a-t-il eu analyse exhaustive de la profondeur : oui (#) non (#) (schéma)
- Chirurgie de Mohs (#)

Congélation en tumorothèque : oui (#) non (#)

HISTOPATHOLOGIE**Description libre :****Type histologique :**

Carcinome épidermoïde commun (#)
 Verruqueux (#)
 Mixte (baso-squameux) (#)
 A cellules fusiformes (#)
 Acantholytique (#)
 Muco-épidermoïde(adénosquameux) (#)
 Desmoplastique

Différenciation : bien différencié (#)
 moyennement différencié (#)
 peu différencié (#)
 indifférencié (#)

Epaisseur maximale de la tumeur # mm

Niveaux d'invasion : <4 (#) 4 (#) 5(#) ou plus (#)

Embole(s) vasculaire(s) : présent (#) absent (#)

Engainement(s) péri-nerveux : présent (#) absent (#)

Association : à une kératose : oui (#) non (#)

à un C *in situ* (Bowen) : oui (#) non (#)

Exérèse passant en tissu sain : oui (#) non (#) Non évaluable (#)

Marges : marge latérale minimale (#) mm

marge profonde minimale (#) mm

NB : En cas d'échantillonnage macroscopique classique des berges, préciser que la mesure des marges annoncée ne concerne que les plans de coupe examinés.

CONCLUSION :

V. 5. 2/ Bilan initial

Le bilan d'extension réalisé après diagnostic de tumeur maligne est motivé par la nécessité d'avoir connaissance de l'extension locorégionale et à distance de la maladie.

V. 5. 2. 1. Les données du problème

Les risques évolutifs auxquels le patient est exposé après le diagnostic initial sont de deux ordres :

- une récurrence locale, ou des métastases, régionales ou à distance, avec une probabilité variable selon les critères pronostiques
- l'apparition d'un autre CEC ou d'une autre tumeur comme un carcinome basocellulaire ou un mélanome.

L'incidence des métastases du CEC est faible. Dans l'étude de Rowe et al [82], portant sur 71 séries publiées provenant de diverses disciplines (dermatologie, ORL, chirurgie plastique et oncologique, pathologie et radiologie), le taux de métastase était de 2,6% pour les études dont la durée de suivi était inférieure à 5 ans et de 5,2% pour celles dont le suivi était supérieur à 5ans. Des chiffres plus élevés, respectivement de 7,4% et 9,9%, affichés par 2 équipes chirurgicales de recours : une pratiquant la chirurgie micrographique de Mohs [91] et une équipe ORL [176] s'expliquent par le fait que ces équipes prennent en charge des patients à risque métastatique plus élevé.

Les voies de la propagation d'un CEC sont localement une extension de proche en proche le long des fascias, du périoste, du périchondre ou des gaines vasculaires et nerveuses. La dissémination locorégionale (métastases ganglionnaires ou en transit) représente 80% des localisations métastatiques [91] Le délai moyen d'apparition après traitement initial est de 12 à 24 mois [8]. La région tête et cou étant la localisation de survenue principale des CEC, les ganglions régionaux le plus souvent atteints sont les sites sous mentonniers, sous mandibulaires et intra parotidiens. Il semble donc important de mettre en oeuvre dans le cas d'un CEC à haut risque les moyens d'une détection précoce des métastases ganglionnaires.

Les questions posées sont les suivantes :

- faut-il faire un bilan d'extension au moment du diagnostic ?
- si oui, quelles sont les modalités de ce bilan ?
- quel suivi pratiquer, avec quelle fréquence et pour quels objectifs ?

La réponse à ces questions suppose d'évaluer la valeur diagnostique des différentes techniques d'examen cliniques et para cliniques.

V. 5. 2. 2. Valeur diagnostique des méthodes d'investigation

L'examen clinique

La performance de l'examen clinique dans la détection des métastases ganglionnaires est limitée : dans l'étude de Friedman et al. [177] sur des CEC évolués la sensibilité de la clinique est de 71,7% alors qu'elle atteint 91,1% avec la tomographie assistée par ordinateur (TDM) et l'imagerie de résonance magnétique (IRM).

Les méthodes d'imagerie

La détection des métastases de CEC a fait des progrès indiscutables mais le choix de l'examen le plus performant reste un sujet de discussion.

L'échographie est l'examen le moins coûteux et se montre supérieur en sensibilité et spécificité à l'examen clinique. Les performances de l'échographie sont étroitement dépendantes de l'opérateur mais aussi du matériel et des critères d'analyse utilisés. Dans une étude comparant les critères

d'analyse échographique (taille du ganglion, rapport dimension longitudinale / transversale (L/T), présence ou non d'un hile échogène, et aspect de la corticale) la combinaison absence de hile - rapport L/T élevé avait la plus haute spécificité (97%) et une valeur prédictive positive de 93% [178].

Les résultats des études comparatives de performance des examens ne sont pas unanimes.

Plusieurs études considèrent l'échographie comme supérieure ou équivalente à la TDM et supérieure à l'IRM dans la détection de métastases ganglionnaires infracliniques dans les CE de la tête et du cou. Les échographes actuels combinant la fonction doppler (pour évaluation de la vascularisation), l'imagerie tridimensionnelle, et l'échelle de gris ont, pour les ganglions superficiels, un avantage sur les autres méthodes qui leur permettent de détecter des ganglions métastatiques de 3 à 4 mm [179, 180].

Dans une étude prospective, TDM, IRM, tomographie par émission de positons (TEP) et échographie, étaient pratiquées avant curage systématique, puis comparées en termes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et fiabilité, à l'étude anatomopathologique du curage. Il n'y avait pas de différence significative entre échographie et TDM. L'échographie était supérieure à l'IRM et à la TEP mais la valeur prédictive négative de l'ensemble des 4 techniques était trop basse (75,6% pour l'échographie) pour être fiable [181].

Dans une autre étude comparative [123] 60 patients porteurs de CE de la tête et du cou, étaient explorés par TEP, IRM, TDM et échographie avant curage cervical. L'examen anatomopathologique des pièces opératoires a étudié 1294 ganglions dont 117 étaient métastatiques. Une fois ces résultats confrontés à ceux de l'imagerie, la TEP avait un avantage significatif en sensibilité (90%) et spécificité (94%) et détectait de plus petites métastases que la TDM, l'IRM et l'échographie.

Une revue récente [182] recommande la TEP comme examen de surveillance des carcinomes de la tête et du cou 1 à 2 mois après la chirurgie ou 2 à 6 mois après chimioradiothérapie pour détecter et éventuellement évaluer une persistance ou une récurrence tumorale, localement ou à distance.

Les variations de performance en fonction des tissus ou du type de lésions explorés nuancent les chiffres globaux.

Dans une étude comparant IRM et TDM chez des patients porteurs de métastases ganglionnaires cervicales [183, 184] de CEC, la TDM semble la meilleure pour déceler la nécrose centrale ganglionnaire, l'extension extra capsulaire, l'invasion de la base du crâne ou l'atteinte cartilagineuse, tandis que l'IRM est plus performante dans la recherche d'un neurotropisme, dans la distinction des plans tissulaires atteints. Dans une autre étude la TEP permettait de mieux détecter des métastases au sein de zones nécrotiques ou de fibrose cicatricielle après radiothérapie tandis que TDM et IRM étaient plus sensibles pour la détection d'une érosion osseuse ou d'une infiltration discrète des tissus mous [185].

Repérage et biopsie du ganglion sentinelle

La méthode a fait l'objet de publications éparées, rétrospectives, et de deux revues systématiques récentes [186, 187] qui regroupent l'une 85, l'autre 83 patients (dont 22 non publiés antérieurement). Ces études indiquent que la méthode permet le diagnostic des métastases ganglionnaires infracliniques avec peu de faux négatifs et une morbidité faible. Elle conduit en cas de positivité à un curage ganglionnaire dit sélectif, mais l'intérêt en terme de survie du curage sélectif guidé par le résultat du ganglion sentinelle n'est pas démontré.

RECOMMANDATIONS (*accord professionnel*)**Bilan initial**

La majorité des patients traités pour un CEC est guérie par le traitement primaire

Pour les carcinomes *in situ* et les CEC à faible risque (groupe 1 de la classification pronostique) aucun examen paraclinique n'est justifié.

L'examen clinique doit comporter l'inspection de la totalité du revêtement cutané à la recherche d'un deuxième cancer, l'évaluation du phototype et de l'héliodermie, la palpation des aires ganglionnaires de drainage et un examen clinique général

Pour les carcinomes primitifs dits à risque (groupe 2 de la classification pronostique) :

L'examen clinique doit être complet (voir ci dessus).

Une échographie locorégionale de la zone de drainage (étude de l'échogénicité du hile) est proposée (*accord professionnel*)

Tout autre examen, n'est justifié que devant des signes cliniques d'appel ou par une décision en RCP du fait de la cumulation de certains critères de risque

La procédure du ganglion sentinelle peut être envisagée dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de protocoles d'évaluation

V. 5. 3/ Prise en charge thérapeutique des CEC

V. 5. 3. 1. Aspects gérontologiques de la prise en charge

Le CEC atteint très majoritairement les sujets âgés . Cette population âgée est hétérogène, et le seul âge chronologique ne saurait à lui seul être un critère déterminant pour les décisions diagnostiques et thérapeutiques. Il est indispensable de faire une évaluation globale de la personne âgée de façon à adapter les traitements anticancéreux à chaque patient.

L'évaluation gériatrique globale (EEG) [188], idéalement réalisée par une équipe pluridisciplinaire, est un outil standardisé et validé, qui prend en compte la personne dans ses dimensions somatique, psychologique, sociale [189]. Des versions plus spécifiques à la pratique en cancérologie ont été proposées mais non encore validées [188].

Les paramètres pris en compte dans cette évaluation sont les comorbidités (forte incidence des pathologies chroniques, facteurs de risque de décompensation viscérales lors de l'introduction d'une chimiothérapie), l'autonomie physique et psychique, les possibilités de déplacement, liées tant à l'autonomie motrice qu'à l'environnement social et familial et pouvant affecter la compliance aux traitements, l'existence de troubles cognitifs, l'état nutritionnel, le statut biologique (hypoalbuminémie, anémie).

L'EEG permet d'individualiser 3 groupes de patients selon les critères de fragilité [188, 190-192] :

- des patients au vieillissement harmonieux, totalement autonomes, dont les réserves fonctionnelles sont peu ou pas modifiées par le vieillissement. Ces patients représentent plus de la moitié des 70-75 ans et près d'un quart des 80-85 ans. Ils ont une espérance de vie supérieure à celle de leur classe d'âge et sont les plus à même de bénéficier d'une prise en charge optimale de leur cancer, proche de celle de l'adulte jeune (groupe 1)
- des patients "fragiles", au terme de l'évaluation gériatrique. Ces patients fragiles ont une espérance de vie plus faible que celle de leur classe d'âge et un fort risque de mauvaise tolérance médicamenteuse, du fait de réserves fonctionnelles très diminuées (groupe 3). Le traitement doit le plus souvent se limiter à des objectifs de confort et de qualité de vie à court terme.
- un groupe intermédiaire de patients vulnérables, chez lesquels l'évaluation gériatrique est essentielle pour permettre un traitement adapté et efficace du cancer. (groupe 2)

Chez le sujet âgé atteint de cancer, le choix du traitement et de ses modalités tiendra compte d'une évaluation préalable de son état, dans ses dimensions somatique, psychologique et sociale et des critères de fragilité éventuels décelés par cette évaluation.

V. 5. 3. 2. Formes primaires des CEC infiltrants

Tirer de la littérature sur les CEC des recommandations thérapeutiques se heurte à 2 écueils:

- la rareté des essais thérapeutiques contrôlés
- l'imprécision de nombreuses études quant aux données pronostiques des cas traités.

Les propositions ci dessous sont le résultat d'un accord professionnel :

L'information du patient doit précéder tout acte chirurgical, au cours d'une consultation préopératoire qui doit répondre aux critères d'une **consultation d'annonce**.

CEC ayant les critères cliniques de groupe 1 (faible risque de récurrence ou de métastase)

Le traitement préconisé est l'exérèse chirurgicale de la lésion avec des **marges latérales standardisées à 4-6 mm des limites cliniques et une marge profonde hypodermique**, suivie d'un contrôle anatomo-pathologique classique, sur pièce orientée, des berges de la pièce opératoire.

S'il y a incertitude diagnostique une biopsie préalable de taille suffisante (punch ≥ 4 mm) pour confirmation diagnostique est recommandée. L'exérèse chirurgicale de la lésion sera effectuée secondairement, avec des marges adaptées au groupe 1.

En cas de marges positives (exérèse incomplète), la reprise chirurgicale est indispensable : reprise chirurgicale classique dans les mêmes conditions (marge de 5mm) ou recours à une chirurgie micrographique.

S'il est mis en évidence sur la pièce opératoire **des critères histologiques amenant à reclasser le carcinome dans le groupe 2**, envisager une RCP pour discuter des suites du traitement .

CEC ayant les critères cliniques de groupe 2 (à risque significatif de récurrence ou de métastase) : **une présentation en RCP est recommandée**

L'algorithme proposé est le suivant :

1. **Biopsie partielle** préalable de taille suffisante (punch ≥ 4 mm) pour confirmation diagnostique
2. **L'exérèse chirurgicale** est le traitement de référence avec des **marges latérales standardisées égales ou supérieures à 6 mm (voire 10 mm ou plus)** et une **marge profonde en zone non infiltrée par la tumeur**.

3. **Dans le cas d'une reconstruction par lambeau de couverture** il est souhaitable que le caractère complet de l'exérèse ait été confirmé au préalable par un examen histologique de la pièce opératoire, extemporané ou retardé (chirurgie en 2 temps), classique ou micrographique.

4. **L'avis de la RCP** peut être sollicité soit en préopératoire pour décider du geste thérapeutique ou après l'intervention (et après les résultats de l'histologie) pour valider l'attitude.

En cas de critère(s) pronostique(s) péjoratif(s) une discussion en RCP est recommandée pour statuer sur la largeur des marges, la procédure de contrôle histologique des berges (classique ou micrographique), le type de reconstruction, la nécessité ou non d'un traitement complémentaire et les modalités de suivi.

Si la chirurgie est impossible (contre-indication médicale ou refus du patient) ou devant un risque chirurgical d'induction de troubles fonctionnels et/ou morphologiques majeurs du fait de la localisation et de la taille :

• **Le choix thérapeutique relève d'une discussion en RCP** après information détaillée du patient sur les avantages et les inconvénients des options thérapeutiques :

- Radiothérapie externe de haute énergie : électrothérapie
- Curiothérapie interstitielle à l'Iridium 192 dans les zones à géométrie complexe : CEC péri-orificiels (lèvres, paupières), sillon nasogénien, sillon rétro auriculaire
- Traitement combiné radio-chimiothérapie
- Thermo-chimiothérapie sur membre isolé en traitement néo-adjuvant ou palliatif.
- **Surveillance post thérapeutique** : voir chapitre VI.5.3

CEC avec reliquat tumoral ou faible probabilité de contrôle complet de la lésion par la chirurgie

• **S'assurer d'abord qu'une reprise chirurgicale n'est pas possible**

• **Le traitement complémentaire est à discuter en RCP :**

- Radiothérapie
- Chimiothérapie de réduction tumorale puis chirurgie et/ou radiothérapie
- Cetuximab

V. 5. 3. 3. Prise en charge des CEC métastatiques

• **Métastases locales (en transit)**

La présence de métastases cliniquement observables autour de CEC primitifs ou récidivés justifie une exérèse chirurgicale si le nombre, la taille, l'extension et la localisation des lésions sont compatibles avec l'obtention de marges cliniques macroscopiquement saines.

Une radiothérapie adjuvante est à discuter (cf. infra). (*accord professionnel*).

• **Atteinte ganglionnaire**

L'atteinte ganglionnaire est le fait de CEC à haut risque déjà définis [38, 54-56, 58, 59].

Elle est à rechercher systématiquement en préopératoire d'un CEC de mauvais pronostic.

Une suspicion clinique de métastase ganglionnaire impose un examen échographique et/ou tomodensitométrique.

Toute adénomégalie suspecte, clinique ou décelée par les techniques d'imagerie, doit être contrôlée histologiquement par une biopsie chirurgicale [193]. (*accord professionnel*)

CEC N - :L'attitude retenue par le GT est le refus du curage ganglionnaire de principe si le bilan d'extension clinique est négatif.

Options pouvant être envisagées en RCP pour les CEC à haut risque :

- Une échographie des aires de drainage par un radiologue averti.
- La technique du ganglion sentinelle, dans le cadre d'essais contrôlés.
- Un curage sélectif en cas de positivité du ganglion sentinelle

CEC N + :

Le traitement curatif est le curage ganglionnaire complet, suivi d'un examen histologique de tous les ganglions repérés macroscopiquement sur la pièce opératoire.

Le compte rendu doit indiquer : le nombre total de ganglions examinés et 2 facteurs importants du pronostic :

- le nombre et taille des ganglions envahis
- l'existence ou non de rupture(s) capsulaire(s).

Une irradiation adjuvante est une option à discuter en RCP après avoir pris connaissance du compte rendu anatomopathologique du curage:

- Si l'envahissement métastatique est modéré (micro métastase ou macro métastase unique), sans rupture capsulaire : pas de traitement complémentaire au curage complet.
- Si l'envahissement métastatique est important et/ou si le curage réalisé semble incomplet ou douteux une **radiothérapie adjuvante sur le relai ganglionnaire est indiquée. (accord professionnel)**

- **Métastase à distance**

Le traitement est palliatif .

Les options à discuter en RCP sont : la chirurgie, si la métastase est accessible, la radiothérapie ou la chimiothérapie.

V. 5. 4/ Surveillance post-thérapeutique

Quelle stratégie de surveillance ?

La surveillance des patients ayant développé un CEC a pour objectif le diagnostic le plus précoce possible, d'une part des récidives curables éventuelles, d'autre part d'un nouveau CEC. L'hypothèse selon laquelle une surveillance régulière d'un CEC à haut risque, facilitant la détection précoce des métastases, conduit à un traitement plus précoce et donc à une meilleure survie, n'a jamais été démontrée. Aucune étude n'a défini quelle était la stratégie de surveillance optimale et nous ne disposons pas de données pour définir le groupe de patients susceptible de bénéficier de cette surveillance. Sachant cependant que quatre vingt quinze pour cent des récidives locales et 95% des métastases sont détectées dans les 5 ans [8, 82], il semble raisonnable de surveiller pendant cette période, les patients ayant eu un CEC à risque de récurrence.

En l'absence d'études portant spécifiquement sur la nature et l'intérêt de la surveillance et de son rythme, il n'est pas possible de formuler des conclusions *evidence-based* à partir de la littérature. De ce fait, les recommandations ci dessous ne reposent que sur des accords d'experts

L'examen clinique

L'examen clinique est la méthode de base : il peut être renouvelé lors de toute consultation médicale. Il est simple et dépiste les récidives locorégionales. Il doit être idéalement doublé d'une autosurveillance.

La réalisation systématique d'examens plus sophistiqués en l'absence de signe d'appel clinique n'est pas justifiée chez la plupart des patients, après exérèse d'un CEC de bon pronostic.

Il est raisonnable dans ces cas de se borner à une surveillance basée essentiellement sur l'examen clinique et l'éducation du patient à l'auto surveillance.

L'échographie ganglionnaire

Cette technique sans risque et peu coûteuse, est justifiée dans le suivi des CEC à haut risque du fait de ses bonnes sensibilité et spécificité entre les mains d'un radiologue averti.

La répétition d'explorations TDM et IRM dans la détection de métastases occultes est de faible rentabilité. Le groupe de travail propose de ne pratiquer ces explorations que chez les sujets ayant des facteurs de mauvais pronostic, ou devant des signes cliniques d'appel.

La TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne

Elle est, pour des raisons de coût et de disponibilité l'examen de base du bilan d'extension pratiqué devant une récurrence ou avant inclusion dans un essai clinique. Elle permet la détection des atteintes parenchymateuses et ganglionnaires (à condition d'inclure les sites ganglionnaires à explorer dans le champ de la zone balayée).

L'IRM

Elle est supérieure à la TDM pour la détection de métastases cérébrales, hépatiques et osseuses.

La TEP/FDG

Ses performances améliorées par la technique combinant TEP/FDG et TDM (avec ou sans injection), sont supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle pour la détection des métastases à distance sauf pour les métastases cérébrales (IRM supérieure) ou pulmonaires (TDM supérieure). Elle facilite la prise en charge appropriée des patients à haut et très haut risque car elle permet une évaluation du stade des patients plus fiable et de ne réaliser qu'un seul examen pour le bilan d'extension du corps entier. Elle permet par exemple d'éviter un geste chirurgical ganglionnaire s'il existe des métastases à distance.

RECOMMANDATIONS

Le suivi

- **Carcinome in situ et CEC du groupe 1 de la classification pronostique**
 - **Examen clinique une fois par an**
 - **Education du patient à l'auto examen et à l'auto détection d'une récurrence**
 - **Aucun examen biologique ou d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel**
- **CEC du groupe 2 de la classification pronostique**
 - **Examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, selon les critères de pronostic puis sur une durée à évaluer en fonction des critères de gravité**
 - **Education du patient selon les mêmes modalités que pour les CEC du groupe 1**
 - **Echographie locorégionale de la zone de drainage par un radiologue averti, tous les 6 mois pendant 5 ans**
 - **Si points d'appel cliniques : TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne + aires ganglionnaires +/- cérébrale ou TEP/CT et/ou IRM cérébrale.**
- **CEC au stade N+ : la surveillance après chirurgie ou traitement combinée à la recherche de récurrence loco régionale ou métastase à distance fera appel à échographie, TEP scan, TDM, IRM. Les types d'examen et leur rythme seront précisés en RCP en fonction de la situation clinique.**

V. 6. TRAITEMENT DU KERATOCANTHOME

V. 6. 1/ CHIRURGIE

Le geste chirurgical conseillé devant une lésion évocatrice cliniquement de kératoacanthome est l'exérèse complète. (*Accord professionnel*)

RECOMMANDATIONS

Le GT préconise que le pathologiste ne porte le diagnostic de kératoacanthome que s'il a pu apprécier sur le prélèvement l'architecture de la totalité de la lésion. Il estime que dans les cas atypiques une exérèse carcinologique est justifiée. Dans les cas typiques l'exérèse chirurgicale est préférable à l'attitude attentiste classique (*accord professionnel*)

Dans les cas atypiques cliniquement (infiltration profonde, ulcération centrale ou absence de régression) ou histologiquement (difficiles à distinguer d'un CEC bien différencié, d'architecture cratériforme) le doute justifie une exérèse carcinologique.

V. 6. 2/ TRAITEMENTS MEDICAUX OU PHYSIQUES

Le traitement de choix du kératoacanthome réside en l'exérèse chirurgicale mais quelques publications font état d'attitudes alternatives. La chimiothérapie par injections intra lésionnelles de méthotrexate ou de 5-fluorouracile ou encore d'interféron $\alpha 2$ a été tentée avec succès, en étude ouverte, dans de petites séries [194-198]. Les injections semblent douloureuses. Dans ces séries, la régression se produit après un nombre moyen de trois séances, avec obtention, sur des lésions de zones sensibles (nez, lèvres), de résultats esthétiques de qualité. L'étude rétrospective d'Annest et al recense, sur 38 cas traités par injections intralésionnelles de méthotrexate, un taux de succès de 92%, obtenu après un nombre moyen de 2.1 injections [195].

RECOMMANDATIONS

Les données actuelles sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant chimiothérapie locale du kérato-acanthome

Le groupe de travail déconseille les traitements du kératoacanthome qui ne permettent pas le contrôle histologique, lorsque tous les critères cliniques du diagnostic ne sont pas réunis

VII. CRITERES DE QUALITE POUR L'AMELIORATION DES PRATIQUES

Dans le cadre d'une démarche d'amélioration de la qualité, le groupe de travail propose des critères de qualité pour un temps fort de cette recommandation : la prise en charge des CEC primitifs (avec ses deux parties : la classification pronostique et le traitement).

Le type d'évaluation peut être un Audit Clinique Ciblé et/ou un suivi d'indicateurs, par tirage au sort de dossiers patient pris en charge pour un **CEC primitif**.

L'évaluation sera basée sur les critères de risque du tableau(6) de la Classification pronostique des CEC :

Critères	Groupe 1 : à faible risque	Groupe 2 : à risque significatif
<u>Cliniques</u>		
Primitif vs récidive	Primitif	Récidive
Degré d'infiltration clinique	absence	adhérence au plan profond
Symptômes neurologiques d'envahissement	Non	Oui
Statut immunitaire	Immunocompétent	Immunodéprimé
Taille (diamètre) en fonction de la localisation	< 10 mm en zone R+** < 20 mm en zone R-*	≥ 10 mm en zone R+* ≥ 20 mm en zone R-**
<u>Anatomo-pathologiques</u>		
Envahissement péri-nerveux	Non	Oui
Degré de différenciation cellulaire	Bon	moyen à indifférencié
Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée), mixte ou métatypique	CEC desmoplastique> muco-épidermoïde> acantholytique
Profondeur (niveau de Clark) Epaisseur	Niveau ≤ III, Epaisseur ≤ 3 mm	Niveau ≥ IV Epaisseur : > 3 mm

Légende :

**Zone à risque significatif (R+) : les zones péri-orificielles (nez, lèvres, oreille externe (47), paupières), les zones non insolées (périnée, sacrum, plantes des pieds, ongles) ou sur radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation chronique, ulcères chroniques.

*Zone à risque bas (R-) : autres localisations de l'extrémité céphalique, du tronc et des membres (zones photoexposées).

Evaluation de la classification pronostique des CEC primitifs :

- Traçabilité des 5 critères de risque clinique dans le dossier médical du patient
- Traçabilité des 5 critères de risque Anato-mo-pathologique sur le compte rendu anato-mo-pathologique.
- Traçabilité de la classification du CEC en groupe 1 : à faible risque ou groupe 2 : à risque significatif
- Adéquation du classement du cas en groupe 1 ou 2, avec la classification recommandé dans cette RPC (tableau 6)
- Taux de passage en RCP des CEC du groupe 2.

Evaluation de la prise en charge des CEC primitifs :

- Traçabilité de la marge d'exérèse dans le dossier patient.
- Concordance entre la marge tracée dans le dossier et les marges recommandés par cette RPC (groupe 1 : marge > 4 mm, groupe 2 : marge > 6mm).

VIII. PERSPECTIVES

VIII.1. ACTUALISATION DU GUIDE

L'utilisation de la méthode ADAPTE n'a pas permis au GT de limiter significativement la durée de l'élaboration de ce guide de pratique. A la rédaction s'ajoutent des délais peu compressibles pour les démarches administratives de labellisation. Ainsi, la dernière actualisation bibliographique remontera à un an lors de la publication de ce guide. Ces difficultés sont habituelles lors de l'élaboration de tels travaux et le GT est conscient de la nécessité de réévaluer la littérature relative au CEC et à ses précurseurs dès les mois qui suivront la publication du guide afin d'en assurer la pérennité scientifique.

Le mode opératoire choisi par le GT sera le suivant :

- Mise à jour bibliographique et documentaire à l'automne 2009 (puis une fois par an, à la même période)
- Lecture critique de cette littérature récente par un sous-groupe du GT comprenant un représentant de chacune des spécialités médicales et chirurgicales.

Parallèlement l'impact sur les pratiques de ce guide devra être évalué (modifications induites par ce texte, intentions de pratiques, mesures d'actes traçants etc.). La SFD sait procéder à ce type d'évaluations.

VIII. 2. PERSPECTIVES D'ETUDES

La rédaction de ce travail aura permis au GT de réaliser à quel point la littérature médico-scientifique consacrée au CEC, problème médical pourtant non rare, pouvait être médiocre. Le GT a listé dans le corps du texte un certain nombre de points cruciaux à résoudre par des études appropriées pour une meilleure prise en charge des patients porteurs d'un CEC ou de l'un de ses précurseurs.

Ces points sont résumés ici :

- Le groupe de travail recommande de se doter des outils épidémiologiques permettant d'évaluer plus précisément la fréquence et le coût des CEC
- La morbidité et l'altération de la qualité de vie des patients porteurs d'un CEC doivent être évaluées
- Les aspects gérontologiques de la prise en charge doivent être développés
- Le bénéfice du dépistage des CEC en terme de santé publique doit être évalué
- Des études prospectives permettant de définir quels facteurs prédictifs indépendants peuvent être retenus pour adapter la prise en charge au pronostic intrinsèque de chaque CEC. Ceci impose le recueil systématique, par les cliniciens et les anatomopathologistes, des facteurs pronostiques listés dans le guide
- L'efficacité de la chirurgie conventionnelle et celle des chirurgies micrographiques doivent être comparées dans des études prospectives contrôlées

- Le groupe de travail a regretté que la faible rémunération de la prise en charge par le pathologiste des pièces opératoires de chirurgie micrographique empêche, actuellement en France, leur utilisation dans les cas où ils seraient les plus utiles, c'est à dire dans le traitement des CEC du groupe 2 et notamment dans les situations où le respect de marges standardisées pose un problème de reconstruction.
- L'intérêt de la technique du ganglion sentinelle, et la place des chimiothérapies, en particulier ciblées, doivent également faire l'objet d'essais contrôlés

IX. CONCLUSION GENERALE

Le carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) et ses précurseurs (kératoses actiniques et maladie de Bowen) sont des lésions très fréquentes dans la population française. Leur fréquence augmentera encore dans les années à venir du fait du vieillissement de la population et des habitudes d'exposition solaire.

Le groupe de travail a souhaité proposer des recommandations permettant une meilleure prise en charge de ces lésions tout au long du parcours de soin, en insistant sur le diagnostic et l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des CEC les plus agressifs, susceptibles d'entraîner le décès des patients.

La prévention primaire et le dépistage des CEC et de leurs précurseurs est l'affaire de tous les médecins, en particulier des médecins généralistes, des gériatres, des médecins du travail, et des dermatologues. Elle repose sur l'identification des sujets les plus à risque, sur l'explication renouvelée de mesures simples d'éviction solaire, sur l'examen répété de la peau. La prévention secondaire des CEC et de leurs précurseurs échoit aux mêmes praticiens. L'identification d'une lésion suspecte d'être un précurseur de CEC doit motiver le recours à un dermatologue pour discussion des modalités thérapeutiques. L'identification d'une lésion suspecte de CEC doit motiver le recours à un dermatologue ou à un chirurgien pour réalisation d'une biopsie ou d'une biopsie-exérèse permettant la confirmation du diagnostic et le recueil des éléments cliniques et histologiques pronostiques.

Le traitement des kératoses actiniques doit être systématiquement proposé aux patients. La littérature analysée ne permet pas de privilégier clairement un traitement physique ou médicamenteux topique plutôt qu'un autre. Le choix doit reposer sur les caractéristiques du patient et le type de lésion(s) à traiter.

En présence d'un CEC du groupe 1 (possédant tous les critères cliniques et histologiques de bon pronostic), le dermatologue ou le chirurgien procédera à l'annonce du diagnostic et à la proposition d'un traitement. Celui-ci est habituellement chirurgical avec des marges de l'ordre de 5 mm.

En présence d'un CEC du groupe 2 (possédant au moins un critère clinique ou histologique de mauvais pronostic), après l'annonce du diagnostic il est recommandé de solliciter l'avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de cancérologie cutanée. Celui-ci peut être donné après l'initiation du traitement, en particulier du traitement chirurgical. L'exérèse chirurgicale est, là encore, le traitement de première intention, avec des marges de 6 à 10 mm ou plus, qui peuvent imposer des gestes de reconstruction, en un temps ou mieux en deux temps après obtention des résultats histologiques définitifs. Le recours à un traitement complémentaire (radiothérapie par exemple) est discuté en RCP.

Le suivi d'un CEC traité échoit au dermatologue ou au chirurgien, mais aussi au médecin traitant, au gériatre ou à tout autre médecin prenant en charge le patient. L'objectif est le dépistage d'une rechute locale, ganglionnaire ou à distance du CEC.

La survenue d'une rechute doit être documentée histologiquement. La prise en charge est du domaine de la RCP de cancérologie cutanée.

X. ANNEXES

Annexe 1 : NIVEAUX de PREUVE et GRADES des RECOMMANDATIONS (HAS)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1 (NP1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés • Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>Preuve scientifique établie</p> <p>A</p>
<p>Niveau 2 (NP2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées • Études de cohorte 	<p>Présomption scientifique</p> <p>B</p>
<p>Niveau 3 (NP3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études cas-témoins 	<p>Faible niveau de preuve</p> <p>C</p>
<p>Niveau 4 (NP4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études comparatives comportant des biais importants • Études rétrospectives • Séries de cas 	

Annexe 2 : TABLEAU RECAPITULATIF DES CONFLITS D'INTERET

	PRESENCE DE CONFLITS D'INTERET	ABSENCE DE CONFLITS D'INTERET
PR C. BEAUVILLAIN		X
MME J. BRUGNEAUX		X
PR J-F. CHASSAGNE		X
PR P. CLAVERE		X
PR J-L. GROLLEAU		X
DR M. GROSSIN		X
DR L. MARTIN		X
DR J-F. SEI		X
PR J-J. BONERANDI		X
DR L. CAQUANT		X
DR V. CHAUSSADE		X
DR C. DESOUCHES		X
PR F. GARNIER		X
DR A. JOURDAIN		X
DR J-Y. LEMONNIER		X
DR H. MAILLARD		X
DR N. ORTONNE		X
DR E. RIO		X
DR E. SIMON		X

Annexe 3 : RECHERCHE DOCUMENTAIRE

SOURCES D'INFORMATIONS

Bases de données bibliographiques interrogées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis)
- Inist (plateforme de l'Institut de l'Information Scientifique et Technique)
- Banque de données en santé publique (ENSP, France)

Autres sources consultées :

Les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés mais ils n'ont pas tous donnés des résultats intéressants. (NB : Les URLs ont été vérifiées le 17 décembre 2008).

- **The Cochrane Library** <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/AccessCochraneLibrary.html>> (consulté en juin 2007)
- **NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE)** <<http://www.nice.org.uk/>> (consulté en juin 2007)
- **SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)** <<http://www.sign.ac.uk/>> (consulté en juin 2007)
- **AFSSAPS (Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé)** <<http://agmed.sante.gouv.fr/>> (consulté en juin 2007)
- **ICSI (Institute for Clinical systems improvement)** <http://www.icsi.org/guidelines_and_more/index.aspx?catID=12> (consulté en juin 2007)
- **CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)** <<http://www.cadth.ca/>> (consulté en juin 2007)
- **SCHIN (Sowerby Centre for Health Informatics at Newcastle)** <<http://www.schin.co.uk/>> (consulté en juin 2007)
- **Site de la Bibliothèque Médicale AF Lemanissier** <<http://www.bmlweb.org/consensus.html>> (consulté en juin 2007)
- **CMA Infobase - Clinical Practice Guidelines (Canadian Medical Association)** <<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>> (consulté en juin 2007)
- **NGC - National Guideline Clearinghouse** <<http://www.guideline.gov/>> (consulté en juin 2007)
- **Guidelines International Network** <<http://www.g-i-n.net/>> (consulté en juin 2007)
- **New Zealand Guidelines Group** <<http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?>> (consulté en juin 2007)
- **Guidelines Advisory Committee** <<http://www.gacguidelines.ca/>> (consulté en juin 2007)
- **Répertoire des recommandations de bonne pratique & des conférences de consensus francophones - CHU de Rouen** <<http://www.chu-rouen.fr/cismefbp/>> (consulté en juin 2007)
- **ASCO (American Society of clinical oncology)** <<http://www.asco.org/portal/site/ASCO/>> (consulté en juin 2007)
- **Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer** <<http://www.fnclcc.fr/>> (consulté en juin 2007)
- **National Comprehensive Cancer Network** <<http://www.nccn.org/default.asp>> (consulté en juin 2007)
- **Direction de la lutte contre le cancer Ministère de la santé et des services sociaux du Québec**
- **Revue EBM Online** <<http://ebm.bmj.com/>> (consulté en juin 2007)
- **Revue "Clinical evidence"** <<http://clinicalevidence.bmj.com/cweb/index.jsp>> (consulté en juin 2007)

STRATEGIE DE RECHERCHE

La stratégie d'interrogation de Medline précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet et la date de recherche. Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MeSH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés à l'aide des opérateurs « ET » et « OU ». Une présentation sous forme de tableau reprend les différentes recherches et le nombre de références identifiées. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

Recommandations sur les carcinomes épidermoïdes et les kératoses de la peau

("Keratosis"[Mesh] OR actinic keratos*[All Fields] OR "Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh])
 AND ("Skin"[Mesh] OR "Skin Diseases"[Mesh])
 AND (practice guideline[Publication Type] OR practice guidelines[MeSH Terms] OR guideline[Publication Type] OR guidelines [MeSH Terms] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title] OR recommandation*[Title] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences"[Mesh] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type])

Juillet 2007
79 réf.

Recommandations sur les carcinomes épidermoïdes des paupières et lèvres

(Epidermoid*[All Fields] OR actinic keratos*[All Fields] OR "Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR "Keratosis"[Mesh])
 AND ("Lip"[Mesh] OR "Lip Diseases"[Mesh] OR "Eyelids"[Mesh] OR "Eyelid Diseases"[Mesh])
 AND (practice guideline[Publication Type] OR practice guidelines[MeSH Terms] OR guideline[Publication Type] OR guidelines[MeSH Terms] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title] OR recommandation*[Title] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences"[Mesh] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type])

Juillet 2007
7 ref.

Données épidémiologiques sur le carcinome épidermoïde de la peau

("Carcinoma, Squamous Cell/epidemiology"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous Cell/mortality"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous Cell/statistics and numerical data"[Mesh])
 AND ("Skin"[Mesh] OR "Skin Diseases"[Mesh])
 Limits: Publication Date from 2000/01/01, English, French

Déc. 2007
315 réf.

Thérapeutiques**Kératoses / Diclofenac et Kératoses**

("Keratosis"[Mesh] OR keratosis[All Fields])
 AND ("Diclofenac"[Mesh] OR diclofenac[All Fields] OR solaraze[All Fields])
 Limits: English, French

Déc. 2007
51 ref.

Fluorouracil / Receptor, Epidermal Growth Factor pour les carcinomes épidermoïdes et kératoses

("Fluorouracil"[Mesh] OR "Receptor, Epidermal Growth Factor"[Mesh])
 AND ("Keratosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh])
 AND ("Skin"[Mesh] OR "Skin Diseases"[Mesh])
 AND (English[lang] OR French[lang])

Déc. 2007
483 refs

Mohs Surgery / imiquimod / Photochemotherapy pour les carcinomes épidermoïdes, keratoacanthomes et kératoses

("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR "Keratoacanthoma"[Mesh] OR Keratosis"[Mesh])

Déc. 2007
651 refs

AND ("Skin Diseases"[Mesh] OR "Skin"[Mesh])
 AND ("Mohs Surgery"[Mesh] OR "imiquimod "[Substance Name] OR
 "Photochemotherapy"[Mesh])
 AND (English[lang] OR French[lang])

Pour affiner un peu la précédente stratégie et restreindre le nombre de réponses, nous avons qualifié et majorés certains mots clés.

("Keratoacanthoma/drug therapy"[Majr] OR "Keratoacanthoma/therapy"[Majr] OR
 "Keratosis/drug therapy"[Majr] OR "Keratosis/therapy"[Majr] OR "Carcinoma,
 Squamous Cell/drug therapy"[Majr] OR "Carcinoma, Squamous Cell/therapy"[Majr])
 AND ("Skin Diseases"[Majr] OR "Skin"[Majr])
 AND ("Mohs Surgery"[Mesh] OR "imiquimod "[Substance Name] OR
 "Photochemotherapy"[Mesh])
 AND ("1997/12/21"[EDat] : "2007/12/18"[EDat])
 AND (English[lang] OR French[lang])

Déc. 2007
 294 refs

Recommandations sur les thérapeutiques du carcinome épidermoïde, du keratoacanthome et des kératoses

("Keratoacanthoma/drug therapy"[Mesh] OR "Keratoacanthoma/therapy"[Mesh] OR
 "Keratosis/drug therapy"[Mesh] OR "Keratosis/therapy"[Mesh] OR "Carcinoma,
 Squamous Cell/drug therapy"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous
 Cell/therapy"[Mesh])
 AND ("Skin Diseases"[Mesh] OR "Skin"[Mesh])
 AND ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines"[MeSH Terms]
 OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR
 "guideline"[Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR
 "guidelines"[MeSH Terms] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title] OR
 recommandation*[Title] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR
 "Consensus"[Mesh] OR consensus[Title] OR "Consensus Development
 Conferences"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type]
 OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus
 Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development
 Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "meta analysis"[Publication Type])

Dec. 2007
 52 réf.

Pronostic des carcinomes épidermoïdes cutanés et de leurs précurseurs

("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR "Keratosis"[Mesh] OR
 "Keratoacanthoma"[Mesh] OR "Carcinoma, Adenosquamous"[Mesh] OR
 "Carcinoma, Verrucous"[Mesh] OR "spindle cell carcinoma"[All Fields])
 AND ("Skin"[Mesh] OR "Skin Diseases"[Mesh])
 AND ("Prognosis"[Mesh] OR "Risk Factors"[Mesh] OR "Age Factors"[Mesh] OR
 "Population Characteristics"[Mesh] OR "high-risk" OR "high risk" OR "low risk" OR
 "low-risk")
 AND ("Practice Guideline "[Publication Type] OR "Practice Guidelines as
 Topic"[Mesh] OR "Guideline "[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh]
 OR "Guideline Adherence"[Mesh] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR
 "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]
 OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus
 Development Conference, NIH "[Publication Type] OR "Consensus Development
 Conference "[Publication Type] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR "Review
 Literature as Topic"[Mesh] OR "Review "[Publication Type] OR "Randomized
 Controlled Trial "[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as
 Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication
 Type] OR guideline*[Title] OR consensus[Title] OR recommendation*[Title] OR
 recommandation*[Title]))
 AND (English[lang] OR French[lang])
 AND Publication Date from 1998/01/01

Janv. 2008
 344 ref.

Diagnostique clinique et histologique des carcinomes épidermoïdes et de leurs précurseurs**Etape 1**

("Carcinoma, Squamous Cell/classification"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous Cell/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous Cell/pathology"[Mesh] OR "Keratosis/classification"[Mesh] OR "Keratosis/diagnosis"[Mesh] OR "Keratosis/pathology"[Mesh] OR "Keratoacanthoma/classification"[Mesh] OR "Keratoacanthoma/diagnosis"[Mesh] OR "Keratoacanthoma/pathology"[Mesh] OR "Carcinoma, Adenosquamous/classification"[Mesh] OR "Carcinoma, Adenosquamous/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Adenosquamous/pathology"[Mesh] OR "Carcinoma, Verrucous/classification"[Mesh] OR "Carcinoma, Verrucous/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Verrucous/pathology"[Mesh])

Etape 2

("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR "Keratosis"[Mesh] OR "Keratoacanthoma"[Mesh] OR "Carcinoma, Adenosquamous"[Mesh] OR "Carcinoma, Verrucous"[Mesh] OR "spindle cell carcinoma") AND "Immunohistochemistry"[Mesh]

Stratégie utilisée :

Etape 1 OU Etape 2

AND ("Skin"[Mesh] OR "Skin Diseases"[Mesh])

AND ("Practice Guideline "[Publication Type] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline "[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline Adherence"[Mesh] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH "[Publication Type] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR "Review Literature as Topic"[Mesh] OR "Review "[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR guideline*[Title] OR consensus[Title] OR recommendation*[Title] OR recommandation*[Title]))

AND (English[lang] OR French[lang])

AND Publication Date from 2003/01/01

Janv. 2008

322 ref.

Mise à jour de la stratégie de juillet 2007 : les termes définissant les « guidelines » dans Medline ont été modifiés dans le 2^{ème} semestre 2007 par la NLM

("Keratosis"[Mesh] OR "Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh])

AND ("Skin"[Mesh] OR "Skin Diseases"[Mesh])

AND ("Guideline "[Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline Adherence"[Mesh] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR guideline*[Title] OR consensus[Title] OR recommandation*[Title] OR recommendation*[Title])

AND ((English[lang] OR French[lang]))

Déc. 2008

82 ref.

Annexe 4 : Analyse AGREE des guides à Adapter

Les 5 guides finalement retenus comme Guides de Pratique Sources étaient les suivants:

- The National Health & Medical Research Council: Non-melanoma skin cancer: Guidelines for treatment and management in Australia 2002.
- The British Association of Dermatologists, the British Association of Plastic Surgeons & the Faculty of Clinical Oncology of the Royal College of Radiologists: Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. British Journal of Dermatology 2002; 146: 18- 25.
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancer. 2007
- The British Association of Dermatologists: Guidelines for management of Bowen's disease: 2006. British Journal of Dermatology 2007 156, pp11–21
- The British Association of Dermatologists: Guidelines for the management of actinic keratoses: British Journal of Dermatology 2007 156, pp222–230

Les tableaux ci dessous récapitulent, pour chacun de ces 5 guides, les notes attribuées par les 6 évaluateurs aux différents **items de la grille AGREE**

Compilation des résultats de l'évaluation AGREE de la RPC CEC BAD 2002							
DOMAINE	ITEMS	Evaluateur 1	Evaluateur 2	Evaluateur 3	Evaluateur 4	Evaluateur 5	Evaluateur 6
Domaine 1	Item 1	3	4	4	4	4	3
	Item 2	3	3	4	3	4	3
	Item 3	3	3	1	3	3	1
Domaine 2	Item 4	3	4	4	4	3	1
	Item 5	2	2	1	2	2	1
	Item 6	3	3	2	3	3	1
	Item 7	4	2	1	2	3	1
Domaine 3	Item 8	3	3	4	3	3	1
	Item 9	3	3	2	3	3	2
	Item 10	4	3	2	3	3	1
	Item 11	3	1	1	2	4	1
	Item 12	3	4	4	3	4	3
	Item 13	4	4	4	2	2	1
	Item 14	3	2	3	2	2	1
Domaine 4	Item 15	3	4	4	4	4	2
	Item 16	3	3	3	3	4	3
	Item 17	3	4	4	3	4	2
	Item 18	2	2	2	1	4	1
Domaine 5	Item 19	2	2	1	3	3	1
	Item 20	2	2	1	1	2	1
	Item 21	2	1	2	2	2	1
Domaine 6	Item 22	4	3	3	4	2	4
	Item 23	3	2	1	2	2	1
jugement global		recomm	fortement recommand	recomm avec réserves ou après modif	recom avec réserves, bien pour trt et pronostic	fortement recommandé	non recommandée

Compilation des résultats de l'évaluation AGREE de la RPC NHMRC 2002							
DOMAINE	ITEMS	Evaluateur 1	Evaluateur 2	Evaluateur 3	Evaluateur 4	Evaluateur 5	Evaluateur 6
Domaine 1	Item 1	4	4	4	4	4	4
	Item 2	4	4	4	4	4	4
	Item 3	3	4	4	3	4	4
Domaine 2	Item 4	3	4	4	4	4	4
	Item 5	2	3	3	3	2	2
	Item 6	3	2	4	3	3	3
	Item 7	2	1	1	2	3	1
Domaine 3	Item 8	3	3	4	4	3	1
	Item 9	3	3	4	4	3	4
	Item 10	3	3	3	4	3	2
	Item 11	3	4	3	3	4	4
	Item 12	3	4	4	4	3	4
	Item 13	2	1	1	3	3	4
Domaine 4	Item 14	2	1	1	2	2	1
	Item 15	3	3	4	4	4	4
	Item 16	3	3	4	3	4	4
	Item 17	3	4	4	3	4	4
Domaine 5	Item 18	2	3	2	1	4	2
	Item 19	2	3	2	3	4	1
	Item 20	3	4	3	4	2	3
Domaine 6	Item 21	2	1	2	3	2	1
	Item 22	3	4	3	3	3	1
jugement global	Item 23	2	2	1	3	3	1
		recommandé	recommandé	fortement recommandé	fortement recom mais 2002 (ni diclofenac ni antiEGFr)	fortement recomm. (base de travail pour le groupe)	recommandé avec réserves et modif

Compilation des résultats de l'évaluation AGREE de la RPC NCCN 2007							
DOMAINE	ITEMS	Evaluateur 1	Evaluateur 2	Evaluateur 3	Evaluateur 4	Evaluateur 5	Evaluateur 6
Domaine 1	Item 1	4	4	4	4	4	4
	Item 2	4	4	4	4	4	4
	Item 3	3	3	4	3	4	4
Domaine 2	Item 4	4	4	4	3	4	4
	Item 5	3	2	2	2	1	1
	Item 6	3	3	3	2	3	4
	Item 7	3	3	1	2	3	3
Domaine 3	Item 8	4	3	2	3	3	4
	Item 9	4	3	3	3	2	4
	Item 10	3	3	2	3	2	4
	Item 11	3	3	3	3	3	4
	Item 12	3	2	4	4	2	4
	Item 13	3	4	1	3	2	4
Domaine 4	Item 14	4	4	4	1	2	4
	Item 15	3	4	4	4	4	4
	Item 16	3	4	4	3	4	4
	Item 17	3	3	4	4	4	4
Domaine 5	Item 18	3	4	3	4	4	4
	Item 19	3	3	1	3	3	2
	Item 20	3	4	1	2	3	1
Domaine 6	Item 21	3	2	3	2	2	2
	Item 22	4	4	2	3	2	4
jugement global	Item 23	3	2	1	3	2	4
		fortement recomm	fortement recomm	recomm avec réserves (ex: indication de curiethérapie intersticielle)	fortement recom., bien pour arbres décision, chir, facteurs pronostiques	recomm avec modif. Arbres décisionnels indispensables	fortement recommandé

Compilation des résultats de l'évaluation AGREE de la RPC Bowen BAD 2006							
DOMAINE	ITEMS	Evaluateur 1	Evaluateur 2	Evaluateur 3	Evaluateur 4	Evaluateur 5	Evaluateur 6
Domaine 1	Item 1	4	4	4	4	4	4
	Item 2	3	4	4	4	4	4
	Item 3	3	2	2	3	4	3
Domaine 2	Item 4	3	4	3	2	3	2
	Item 5	2	2	2	2	2	2
	Item 6	3	3	4	3	3	3
	Item 7	4	1	1	3	3	1
Domaine 3	Item 8	3	3	4	4	3	3
	Item 9	4	4	4	4	3	4
	Item 10	4	3	3	4	3	4
	Item 11	3	3	3	3	4	4
	Item 12	4	4	4	4	2	4
	Item 13	4	3	1	3	2	2
	Item 14	4	2	3	2	2	2
Domaine 4	Item 15	3	3	2	4	4	4
	Item 16	3	3	4	4	4	4
	Item 17	4	3	2	4	4	2
	Item 18	4	3	2	1	4	2
Domaine 5	Item 19	3	2	2	2	2	1
	Item 20	3	2	1	3	2	1
	Item 21	4	1	1	2	2	1
Domaine 6	Item 22	3	3	3	1	3	2
	Item 23	4	4	4	4	3	4
jugement global		fortement recommand	recomm	recomm avec resrves ou modif	fortement recom. Bien pour trt médical	recomm avec modif	recom avec réserves ou modif
Compilation des résultats de l'évaluation AGREE de la RPC Kératoses actiniques BAD 2007							
DOMAINE	ITEMS	Evaluateur 1	Evaluateur 2	Evaluateur 3	Evaluateur 4	Evaluateur 5	Evaluateur 6
Domaine 1	Item 1	4	4	4	4	4	4
	Item 2	3	4	4	4	4	4
	Item 3	3	1	2	3	4	4
Domaine 2	Item 4	3	4	3	2	3	3
	Item 5	3	2	2	2	2	1
	Item 6	3	4	4	3	3	4
	Item 7	4	2	1	3	2	2
Domaine 3	Item 8	4	4	4	4	3	4
	Item 9	4	4	4	4	3	4
	Item 10	4	3	3	4	3	4
	Item 11	4	3	3	3	4	3
	Item 12	4	4	4	4	2	4
	Item 13	4	2	1	3	2	2
	Item 14	3	3	3	2	2	1
Domaine 4	Item 15	3	3	2	4	4	4
	Item 16	4	4	4	4	4	4
	Item 17	4	3	2	4	4	4
	Item 18	4	2	2	1	3	4
Domaine 5	Item 19	3	2	2	2	2	1
	Item 20	4	2	1	3	1	2
	Item 21	3	4	1	2	1	1
Domaine 6	Item 22	3	3	3	1	2	4
	Item 23	3	4	4	4	2	4
jugement global		recomm	recomm	recom avec reserve ou modif	fortement recom. Bien pour trt médical	recomm avec modif	recom avec modif

Choix des guides retenus :

Le tableau ci dessous récapitule les scores par domaines de la grille AGREE obtenus par chacun des 5 guides finalement retenus comme RPC sources,

Tableau récapitulatif des SCORES par domaine et par RPC						
Domaine		BAD CE 2002	NHMRC2002	NCCN2007	BAD Bowen 2006	BAD KA 2007
Domaine 1	champs et objectifs	70%	96%	94%	85%	85%
Domaine 2	participation de groupes	46%	58%	60%	51%	57%
Domaine 3	rigueur d'élaboration	56%	64%	69%	75%	75%
Domaine 4	clarté et présentation	67%	76%	90%	74%	79%
Domaine 5	applicabilité	24%	50%	46%	31%	35%
Domaine 6	indépendance éditoriale	53%	47%	61%	72%	69%
DECISION:		recommandé avec réserves	recommandé	recommandé	recommandé	recommandé

Annexe 5 : REFERENCES

- [1] Fervers B, Burgers JS, Haugh MC, Latreille J, Mlika-Cabanne N, Paquet L, et al. Adaptation of clinical guidelines: literature review and proposition for a framework and procedure. *Int J Qual Health Care* 2006;18(3):167-76.
- [2] 2. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_531278/methode-et-processus-d-adaptation-des-recommandations-pour-la-pratique-clinique-existantes.
- [3] 3. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_629812/suivi-ambulatoire-de-ladulte-transplante-renal-au-dela-de-3-mois-apres-transplantation.
- [4] 4. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_430333/grille-devaluation-de-la-qualite-des-recommandations-pour-la-pratique-clinique-traduction-francaise-de-la-grille-agree-appraisal-of-guidelines-for-research-and-evaluation-instrument.
- [5] Brenn TM, PH. Tumors of the surface epithelium. In: Elsevier, editor. *Pathology of the skin*. Third ed; 2005. p. 1153-1240.
- [6] Non melanoma skin cancer: guidelines for treatment and management in Australia. *Clinical practice guidelines*. In; 2002; Canberra: National Health Medical Research Council; 2002.
- [7] Clinical practice guidelines in oncology. Basal cell and squamous cell skin cancers. In; 2007: National Comprehensive Cancer Network; 2007.
- [8] Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002;146(1):18-25.
- [9] de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007;156(2):222-30.
- [10] Cox NH, Eedy DJ, Morton CA. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *Br J Dermatol* 2007;156(1):11-21.
- [11] Freeman RG. Carcinogenic effects of solar radiation and prevention measures. *Cancer* 1968;21(6):1114-20.
- [12] Revenga Arranz F, Paricio Rubio JF, Mar Vazquez Salvado M, del Villar Sordo V. Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: a hospital-based survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18(2):137-41.
- [13] Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994;372(6508):773-6.
- [14] Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill GB, Fincham S, McLean DI. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer* 1996;73(12):1612-4.
- [15] Roest MA, Keane FM, Agnew K, Hawk JL, Griffiths WA. Multiple squamous skin carcinomas following excess sunbed use. *J R Soc Med* 2001;94(12):636-7.
- [16] Baudouin C, Charveron M, Tarroux R, Gall Y. Environmental pollutants and skin cancer. *Cell Biol Toxicol* 2002;18(5):341-8.
- [17] Marks R, Staples M, Giles GG. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int J Cancer* 1993;53(4):585-90.
- [18] Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994;131(4):455-64.
- [19] Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 1996;74(8):1302-7.

- [20] Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol* 2000;142(6):1154-9.
- [21] Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986;115(6):649-55.
- [22] Barr BB, Benton EC, McLaren K, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, et al. Human papilloma virus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989;1(8630):124-9.
- [23] Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol* 1991;127(7):1029-31.
- [24] Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):11-7.
- [25] Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol* 2005;4(4):462-7.
- [26] Cockerell CJ. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol* 2003;149(Suppl 66):34-6.
- [27] Ortonne JP. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2002;146(Suppl 61):20-3.
- [28] Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006;155(1):9-22.
- [29] Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988;1(8589):795-7.
- [30] Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63(8):1727-30.
- [31] Ulrich M, Maltusch A, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol* 2007;156(Suppl 3):13-7.
- [32] Vatve M, Ortonne JP, Birch-Machin MA, Gupta G. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007;157(Suppl 2):21-4.
- [33] Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol* 1986;122(10):1124-6.
- [34] Mora RG, Perniciaro C, Lee B. Cancer of the skin in blacks. III. A review of nineteen black patients with Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1984;11(4 Pt 1):557-62.
- [35] Grange F. Epidémiologie des cancers cutanés en France. In: B. Guillot. *Dépistage et cancers cutanés*. Paris: Springer; 2008. p. 9-20.
- [36] Halna J, Grandadam M, Buemi A. Étude épidémiologique des cancers cutanés basée sur la population d'un département français de 1998 à 1996 : résultats du registre des cancers du Haut-Rhin. *Nouv Dermatol* 2000;19:48-55.
- [37] Bernard P, Derancourt C, Arnoult-Coudoux E, Picot R, Delvincourt C. [Skin cancer diagnosis by dermatologists in the region of Champagne-Ardenne: a prospective study]. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128(8-9):883-7.
- [38] Nappi O, Pettinato G, Wick MR. Adenoid (acantholytic) squamous cell carcinoma of the skin. *J Cutan Pathol* 1989;16(3):114-21.
- [39] Banks ER, Cooper PH. Adenosquamous carcinoma of the skin: a report of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1991;18(4):227-34.
- [40] Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 1997;79(5):915-9.
- [41] LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. *Pathology and genetics of skin tumours*. Lyon: IARC Press; 2006.

- [42] Weedon D. Tumor of the epidermis. In: Skin pathology. Second ed: Elsevier Science; 2002. p. 753-882.
- [43] Elder DE, R; Jaworsky, C; Johnson, B. Lever's histopathology of the skin. 8th ed. New-York: Lippincott Raven Press; 1997.
- [44] Maguire B, Smith NP. Histopathology of cutaneous squamous cell carcinoma. Clin Dermatol 1995;13(6):559-68.
- [45] Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification--part two. J Cutan Pathol 2006;33(4):261-79.
- [46] Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. J Cutan Pathol 2006;33(3):191-206.
- [47] Lohmann CM, Solomon AR. Clinicopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma. Adv Anat Pathol 2001;8(1):27-36.
- [48] Kane CL, Keehn CA, Smithberger E, Glass LF. Histopathology of cutaneous squamous cell carcinoma and its variants. Semin Cutan Med Surg 2004;23(1):54-61.
- [49] Borel DM. Cutaneous basosquamous carcinoma. Review of the literature and report of 35 cases. Arch Pathol 1973;95(5):293-7.
- [50] Martin RC, 2nd, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. Cancer 2000;88(6):1365-9.
- [51] Kraus FT, Perezmesa C. Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. Cancer 1966;19(1):26-38.
- [52] Klima M, Kurtis B, Jordan PH, Jr. Verrucous carcinoma of skin. J Cutan Pathol 1980;7(2):88-98.
- [53] McKee PH, Wilkinson JD, Black MM, Whimster IW. Carcinoma (epithelioma) cuniculatum: a clinico-pathological study of nineteen cases and review of the literature. Histopathology 1981;5(4):425-36.
- [54] Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Carcinoma cuniculatum (verrucous carcinoma of the skin): a clinicopathologic study of 46 cases with ultrastructural observations. Cancer 1982;49(11):2395-403.
- [55] Banerjee SS, Eyden BP, Wells S, McWilliam LJ, Harris M. Pseudoangiosarcomatous carcinoma: a clinicopathological study of seven cases. Histopathology 1992;21(1):13-23.
- [56] Johnson WC, Helwig EB. Adenoid squamous cell carcinoma (adenoacanthoma). A clinicopathologic study of 155 patients. Cancer 1966;19(11):1639-50.
- [57] Nappi O, Wick MR, Pettinato G, Ghiselli RW, Swanson PE. Pseudovascular adenoid squamous cell carcinoma of the skin. A neoplasm that may be mistaken for angiosarcoma. Am J Surg Pathol 1992;16(5):429-38.
- [58] Evans HL, Smith JL. Spindle cell squamous carcinomas and sarcoma-like tumors of the skin: a comparative study of 38 cases. Cancer 1980;45(10):2687-97.
- [59] Lichtiger B, Mackay B, Tessmer CF. Spindle-cell variant of squamous carcinoma. A light and electron microscopic study of 13 cases. Cancer 1970;26(6):1311-20.
- [60] Smith KJ, Skelton HG, 3rd, Morgan AM, Barrett TL, Lupton GP. Spindle cell neoplasms coexpressing cytokeratin and vimentin (metaplastic squamous cell carcinoma). J Cutan Pathol 1992;19(4):286-93.
- [61] Morgan MB, Lima-Maribona J, Miller RA, Kilpatrick T, Tannenbaum M. Pigmented squamous cell carcinoma of the skin: morphologic and immunohistochemical study of five cases. J Cutan Pathol 2000;27(8):381-6.
- [62] Boscaino A, Terracciano LM, Donofrio V, Ferrara G, De Rosa G. Tricholemmal carcinoma: a study of seven cases. J Cutan Pathol 1992;19(2):94-9.

- [63] Swanson PE, Marrogi AJ, Williams DJ, Cherwitz DL, Wick MR. Tricholemmal carcinoma: clinicopathologic study of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1992;19(2):100-9.
- [64] Wong TY, Suster S. Tricholemmal carcinoma. A clinicopathologic study of 13 cases. *Am J Dermatopathol* 1994;16(5):463-73.
- [65] Ferlicot S, Plantier F, Rethers L, Bui AD, Wechsler J. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin: a report of 3 Epstein-Barr virus (EBV)-negative additional cases. Immunohistochemical study of the stroma reaction. *J Cutan Pathol* 2000;27(6):306-11.
- [66] Swanson SA, Cooper PH, Mills SE, Wick MR. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin. *Mod Pathol* 1988;1(5):359-65.
- [67] Kazakov DV, Nemcova J, Mikyskova I, Michal M. Absence of Epstein-Barr virus, human papillomavirus, and simian virus 40 in patients of central european origin with lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin. *Am J Dermatopathol* 2007;29(4):365-9.
- [68] Gillum PS, Morgan MB, Naylor MF, Everett MA. Absence of Epstein-Barr virus in lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin. Polymerase chain reaction evidence and review of five cases. *Am J Dermatopathol* 1996;18(5):478-82.
- [69] Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD, et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22(6):755-61.
- [70] Patel NK, McKee PH, Smith NP, Fletcher CD. Primary metaplastic carcinoma (carcinosarcoma) of the skin. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1997;19(4):363-72.
- [71] Azorin D, Rodriguez-Peralto JL, Garcia-Garcia E, Salamanca J. Cutaneous papillary squamous cell carcinoma. Report of three new cases and review of the literature. *Virchows Arch* 2003;442(3):298-301. Epub 2003 Feb 19.
- [72] Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(1):1-21; quiz 22-4.
- [73] Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. Clinicopathologic features and human papillomavirus dna prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. *Am J Surg Pathol* 2001;25(5):673-8.
- [74] Martin F, Dalac S, Lambert D. [Verrucous carcinoma. Nosologic aspects, apropos of 4 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 1995;122(6-7):399-403.
- [75] Azorin D, Lopez-Rios F, Ballestin C, Barrientos N, Rodriguez-Peralto JL. Primary cutaneous adenosquamous carcinoma: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2001;28(10):542-5.
- [76] Dotto JE, Glusac EJ. p63 is a useful marker for cutaneous spindle cell squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2006;33(6):413-7.
- [77] Nagore E, Sanchez-Motilla JM, Perez-Valles A, Martinez-Lahuerta C, Alegre V, Aliaga A. Pseudovascular squamous cell carcinoma of the skin. *Clin Exp Dermatol* 2000;25(3):206-8.
- [78] Ribeiro D, Narikawa S, Marques ME. Expression of apoptotic and cell proliferation regulatory proteins in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin. *Pathol Res Pract* 2008;204(2):97-104.
- [79] Kuivanen TT, Jeskanen L, Kyllonen L, Impola U, Saarialho-Kere UK. Transformation-specific matrix metalloproteinases, MMP-7 and MMP-13, are present in epithelial cells of keratoacanthomas. *Mod Pathol* 2006;19(9):1203-12.
- [80] Cribier B, Asch P, Grosshans E. Differentiating squamous cell carcinoma from keratoacanthoma using histopathological criteria. Is it possible? A study of 296 cases. *Dermatology* 1999;199(3):208-12.

- [81] Hodak E, Jones RE, Ackerman AB. Solitary keratoacanthoma is a squamous-cell carcinoma: three examples with metastases. *Am J Dermatopathol* 1993;15(4):332-42.
- [82] Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. 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(6):976-90.
- [83] Petter G, Haustein UF. Squamous cell carcinoma of the skin--histopathological features and their significance for the clinical outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11(1):37-44.
- [84] Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2005;115(9):1561-7.
- [85] Griffiths RW, Feeley K, Suvarna SK. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg* 2002;55(4):287-92.
- [86] Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(4):759-65.
- [87] Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990;94(5):624-7.
- [88] Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg* 2002;28(3):268-73.
- [89] Mullen JT, Feng L, Xing Y, Mansfield PF, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group. *Ann Surg Oncol* 2006;13(7):902-9.
- [90] Friedman HI, Cooper PH, Wanebo HJ. Prognostic and therapeutic use of microstaging of cutaneous squamous cell carcinoma of the trunk and extremities. *Cancer* 1985;56(5):1099-105.
- [91] Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip. An analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol* 1989;21(2 Pt 1):241-8.
- [92] Nolan RC, Chan MT, Heenan PJ. A clinicopathologic review of lethal nonmelanoma skin cancers in Western Australia. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(1):101-8.
- [93] Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;143(3):513-9.
- [94] Jensen P, Moller B, Hansen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(2 Pt 1):307.
- [95] Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(1):27-34.
- [96] Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(2):290-300.
- [97] Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(3):458-63.
- [98] 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(4):542-7.
- [99] O'Brien CJ, McNeil EB, McMahan JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck* 2002;24(5):417-22.
- [100] Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* 2007;156(Suppl 3):1-7.

- [101] Norris JF. Sunscreens, suntans, and skin cancer. Local councils should remove sunbeds from leisure centres. *BMJ* 1996;313(7062):941-2.
- [102] van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(12):2546-8.
- [103] Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology*, 2005. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(1):125-43.
- [104] Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):599-606.
- [105] Chen K, Yap LM, Marks R, Shumack S. Short-course therapy with imiquimod 5% cream for solar keratoses: a randomized controlled trial. *Australas J Dermatol* 2003;44(4):250-5.
- [106] Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):714-21.
- [107] Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005;141(4):467-73.
- [108] Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;157(Suppl 2):41-6.
- [109] Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol* 2007;157(1):133-41.
- [110] Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):265-8.
- [111] Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157(Suppl 2):34-40.
- [112] Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol* 2002;146(1):94-100.
- [113] Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 2003;44(1):40-3.
- [114] Wolf JE, Jr., Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001;40(11):709-13.
- [115] Fariba I, Ali A, Hossein SA, Atefeh S, Atarzadeh Behbahan SA. Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72(5):346-9.
- [116] Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 2006;5(2):156-9.
- [117] Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(3 Pt 1):414-8.

- [118] Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006;155(5):1029-36.
- [119] Sherry SD, Miles BA, Finn RA. Long-term efficacy of carbon dioxide laser resurfacing for facial actinic keratosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(6):1135-9.
- [120] Bargman H, Hochman J. Topical treatment of Bowen's disease with 5-Fluorouracil. *J Cutan Med Surg* 2003;7(2):101-5.
- [121] Mackenzie-Wood A, Kossard S, de Launey J, Wilkinson B, Owens ML. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(3):462-70.
- [122] Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, McColl JH, Moore JV, Mackie RM. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996;135(5):766-71.
- [123] Ahmed I, Berth-Jones J, Charles-Holmes S, O'Callaghan CJ, Ilchyshyn A. Comparison of cryotherapy with curettage in the treatment of Bowen's disease: a prospective study. *Br J Dermatol* 2000;143(4):759-66.
- [124] Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(2 Pt 1):241-8.
- [125] Albright SD, 3rd. Treatment of skin cancer using multiple modalities. *J Am Acad Dermatol* 1982;7(2):143-71.
- [126] Freeman RG, Knox JM, Heaton CL. The treatment of skin cancer. a statistical study of 1,341 skin tumors comparing results obtained with irradiation, surgery, and curettage followed by electrodesiccation. *Cancer* 1964;17:535-8.
- [127] Ghauri RR, Gunter AA, Weber RA. Frozen section analysis in the management of skin cancers. *Ann Plast Surg* 1999;43(2):156-60.
- [128] Mohs FE. A microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg* 1941;44:279-295.
- [129] Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(2 Pt 1):288-94.
- [130] Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):253-60.
- [131] Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, Selva D. The Australian Mohs database: periocular squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2004;111(4):617-23.
- [132] Sei JF, Chaussade V, Zimmermann U, Tchakerian A, Clerici T, Franc B, et al. [Mohs' micrographic surgery: history, principles, critical analysis of its efficacy and indications]. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131(2):173-82.
- [133] Frierson HF, Jr., Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol* 1986;17(4):346-54.
- [134] Martinez JC, Cook JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma without palpable lymphadenopathy: is there a therapeutic role for elective neck dissection? *Dermatol Surg* 2007;33(4):410-20.
- [135] Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(5):506-29.
- [136] Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(3):221-6.
- [137] Caccialanza M, Piccinno R, Moretti D, Rozza M. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: results in 405 lesions. *Eur J Dermatol* 2003;13(5):462-5.

- [138] Hernandez-Machin B, Borrego L, Gil-Garcia M, Hernandez BH. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments. *Int J Dermatol* 2007;46(5):453-9.
- [139] Silva JJ, Tsang RW, Panzarella T, Levin W, Wells W. Results of radiotherapy for epithelial skin cancer of the pinna: the Princess Margaret Hospital experience, 1982-1993. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):451-9.
- [140] Tsao MN, Tsang RW, Liu FF, Panzarella T, Rotstein L. Radiotherapy management for squamous cell carcinoma of the nasal skin: the Princess Margaret Hospital experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(4):973-9.
- [141] Baris G, Visser AG, van Anandel JG. The treatment of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule with interstitial iridium implantation. *Radiother Oncol* 1985;4(2):121-5.
- [142] Beauvois S, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Carolus JM, Dartois D, et al. Brachytherapy for lower lip epidermoid cancer: tumoral and treatment factors influencing recurrences and complications. *Radiother Oncol* 1994;33(3):195-203.
- [143] Conill C, Verger E, Marruecos J, Vargas M, Biete A. Low dose rate brachytherapy in lip carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2007;9(4):251-4.
- [144] Crook JM, Jezioranski J, Grimard L, Esche B, Pond G. Penile brachytherapy: results for 49 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(2):460-7.
- [145] Crook JM, Mazon JJ, Marinello G, Raynal M, Huart J, Leung S, et al. Interstitial iridium 192 for cutaneous carcinoma of the external nose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18(1):243-8.
- [146] Daly NJ, de Lafontan B, Combes PF. Results of the treatment of 165 lid carcinomas by iridium wire implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10(4):455-9.
- [147] de Visscher JG, Grond AJ, Botke G, van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother Oncol* 1996;39(1):9-14.
- [148] Delannes M, Malavaud B, Douchez J, Bonnet J, Daly NJ. Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24(3):479-83.
- [149] Guinot JL, Arribas L, Chust ML, Mengual JL, Garcia Miragall E, Carrascosa M, et al. Lip cancer treatment with high dose rate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003;69(1):113-5.
- [150] Levendag PC, Pomp J. Radiation therapy of squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(6):1363-7.
- [151] Mazon JJ, Ghalie R, Zeller J, Marinello G, Marin L, Raynal M, et al. Radiation therapy for carcinoma of the pinna using iridium 192 wires: a series of 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(10):1757-63.
- [152] Mazon JJ, Richaud P. [Results of ionizing radiation treatment of 2274 epidermoid epitheliomas of the lips]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1983;84(5):305-6.
- [153] Pigneux J, Richaud PM, Lagarde C. The place of interstitial therapy using 192 iridium in the management of carcinoma of the lip. *Cancer* 1979;43(3):1073-7.
- [154] Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer* 2007;109(6):1053-9.
- [155] Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, Shannon KF, et al. Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer* 2006;106(5):1078-83.
- [156] Chen AM, Grekin RC, Garcia J, Bucci MK, Margolis LW. Radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma involving the parotid area lymph nodes: dose and volume considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(5):1377-80.
- [157] Geohas J, Roholt NS, Robinson JK. Adjuvant radiotherapy after excision of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(4):633-6.

- [158] Jol JA, van Velthuysen ML, Hilgers FJ, Keus RB, Neering H, Balm AJ. Treatment results of regional metastasis from cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(1):81-6.
- [159] Veness MJ, Palme CE, Morgan GJ. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease. *Cancer* 2006;106(11):2389-96.
- [160] Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, Morgan GJ. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck* 2007;29(7):621-31.
- [161] Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet* 2008;371(9625):1695-709.
- [162] Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1991;67(8):2030-2.
- [163] Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 1990;66(8):1692-6.
- [164] Olieman AF, Lienard D, Eggermont AM, Kroon BB, Lejeune FJ, Hoekstra HJ, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. *Arch Surg* 1999;134(3):303-7.
- [165] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350(19):1945-52.
- [166] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355(9208):949-55.
- [167] Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(24):2081-6.
- [168] Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1458-64.
- [169] Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8646-54.
- [170] Bauman JE, Eaton KD, Martins RG. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol* 2007;143(7):889-92.
- [171] Maubec E, Petrow P, Duvillard P, Certain A, Duval X, Kerob D, et al. Cetuximab as first-line monotherapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin : Preliminary results of a phase II multicenter study. ASCO 2008, abstract N° 9042 2008.
- [172] Maclean GM, Coleman DJ. Three fatal cases of squamous cell carcinoma arising in chronic perineal hidradenitis suppurativa. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89(7):709-12.
- [173] Wechsler J, Verola O, Vergier B. [Monitoring of the margins of excision of skin tumors]. *Ann Pathol* 1997;17(1):67-71.
- [174] Moehrle M, Breuninger H, Taieb A, De Mascarel A, Vergier B. [3D histology: a micrographic surgical technique suitable for French dermatologists and pathologists in private and hospital practice]. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134(1):87-93.

- [175] Khanna M, Fortier-Riberdy G, Dinehart SM, Smoller B. Histopathologic evaluation of cutaneous squamous cell carcinoma: results of a survey among dermatopathologists. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5):721-6.
- [176] Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *Laryngoscope* 1996;106(2 Pt 1):156-8.
- [177] Friedman M, Mafee MF, Pacella BL, Jr., Strorigl TL, Dew LL, Toriumi DM. Rationale for elective neck dissection in 1990. *Laryngoscope* 1990;100(1):54-9.
- [178] Krishna RP, Sistla SC, Smile R, Krishnan R. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound* 2008;36(4):212-7.
- [179] Sumi M, Ohki M, Nakamura T. Comparison of sonography and CT for differentiating benign from malignant cervical lymph nodes in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(4):1019-24.
- [180] Richards PS, Peacock TE. The role of ultrasound in the detection of cervical lymph node metastases in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Imaging* 2007;7:167-78.
- [181] Akoglu E, Dutipek M, Bekis R, Degirmenci B, Ada E, Guneri A. Assessment of cervical lymph node metastasis with different imaging methods in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol* 2005;34(6):384-94.
- [182] Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006;354(5):496-507.
- [183] Yousem DM, Som PM, Hackney DB, Schwaibold F, Hendrix RA. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology* 1992;182(3):753-9.
- [184] Ginsberg LE. MR imaging of perineural tumor spread. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10(3):511-25, vi.
- [185] Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope* 1992;102(3):281-8.
- [186] Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg* 2006;32(11):1309-21.
- [187] Renzi C, Caggiati A, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Tartaglione G, Pennasilico GM, et al. Sentinel lymph node biopsy for high risk cutaneous squamous cell carcinoma: case series and review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(3):364-9.
- [188] Chaïbi P, Tagzirt M, Piette F. L'évaluation gérontologique des patients âgés atteints d'affections malignes: une démarche graduée. *Oncologie* 2007;9(3):181-265.
- [189] Rodde Dunet MH, Vitoux A. [Development of geriatric oncology within the framework of the cancer plan]. *Med Sci (Paris)* 2007;23(Spec No 3):47-51.
- [190] Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(3):241-52.
- [191] Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, del Lungo I, Serraino D, Zagonel V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996;77(2):395-401.
- [192] Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5(3):224-37.
- [193] McGuirt WF, McCabe BF. Significance of node biopsy before definitive treatment of cervical metastatic carcinoma. *Laryngoscope* 1978;88(4):594-7.

-
- [194] Richard MA, Gachon J, Choux R, Laurans R, Folchetti G, Grob JJ. [Treatment of keratoacanthoma with intralesional methotrexate injections]. *Ann Dermatol Venerol* 2000;127(12):1097.
- [195] Annest NM, VanBeek MJ, Arpey CJ, Whitaker DC. Intralesional methotrexate treatment for keratoacanthoma tumors: a retrospective study and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(6):989-93.
- [196] Heid E. [Keratoacanthoma. New therapeutic possibilities]. *Ann Dermatol Venerol* 1987;114(3):407-8.
- [197] Goette DK, Odom RB. Successful treatment of keratoacanthoma with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1980;2(3):212-6.
- [198] Grob JJ, Suzini F, Richard MA, Weiller M, Zarour H, Noe C, et al. Large keratoacanthomas treated with intralesional interferon alfa-2a. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(2 Pt 1):237-41.