

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1547

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Florian DEILHES

Le 22 Juin 2018

Le carcinome épidermoïde cutané avancé est associé à une prise en charge initiale sous-optimale dans une cohorte de 109 patients

Directeur de thèse : Professeur Nicolas MEYER

JURY

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Président

Monsieur le Professeur Raphaël LOPEZ

Assesseur

Madame le Professeur Marie-Eve ROUGE-BUGAT

Assesseur

Monsieur le Professeur Nicolas MEYER

Assesseur

Madame le Docteur Marie TAUBER

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier

au 1^{er} septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Étienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIE Pierre	Ophthalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVALD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHE Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H. 2ème classe

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Veronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jili	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOLAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge
Dr BIREBENT Jordan
Dr LATROUS Lella

REMERCIEMENTS

A notre président de jury,

Monsieur le **Professeur Carle PAUL**, Chef de service, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie.

Vous me faites l'honneur de présider notre jury de thèse. A vos côtés j'ai appris la rigueur de notre spécialité et grandement apprécié tout le domaine inflammatoire de la dermatologie. Vous travaillez chaque jour à promouvoir notre belle spécialité et à faire de ce service l'un des meilleurs dans son domaine.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le **Professeur Nicolas MEYER**, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie.

Grâce à toi j'ai accédé au monde de l'oncodermatologie et je t'en remercie.

Merci pour ta pédagogie, ton aide éclairée dans mon cursus, et dans ce travail. Toute ma vie je chercherai à te ressembler mais je sais que jamais je n'y arriverai... 😊

Ce sera un plaisir de travailler et de continuer à apprendre à tes côtés les prochaines années.

Trouve ici un profond respect et ma gratitude.

A notre jury,

Madame le Professeur Marie-Eve ROUGE-BUGAT, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, maître de stage, médecine générale, DESC cancérologie.

Merci d'avoir accepté si rapidement d'être dans le jury de ma thèse. J'ai adoré travailler à tes côtés à l'Oncopole. Ta disponibilité, ton sang-froid et tes connaissances m'ont beaucoup apporté dans les moments d'indécisions et éprouvants. Merci de toujours garder cette joie de vie et de la faire partager, et cela malgré toutes tes responsabilités.

Monsieur le Professeur Raphaël LOPEZ, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Chirurgie Maxillo-faciale.

Merci d'avoir accepté de participer à ce travail de thèse. Votre expérience dans ce domaine et notamment sur le plan thérapeutique chirurgical apporte un œil différent à ce travail.

Mademoiselle le Docteur Marie TAUBER, Chef de clinique, Service de Dermatologie

Merci Marie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci également pour ta pédagogie et ta disponibilité à toute épreuve. J'espère qu'après ce jour on restera ami, et que si ce n'est pas le cas, au moins collègue de babyfoot ! 😊

A ma famille et mes amis

Je pensais que les remerciements seraient la partie la plus rapide, et bien finalement non ! La médecine c'est beaucoup d'années, beaucoup de travail, beaucoup de fêtes et plein de rencontres. Je ne pourrais pas remercier tout le monde ici nominativement mais en mon fort intérieur je vous remercie tous pour m'avoir permis de me construire un peu plus chaque jour à vos côtés (et surtout d'avoir su supporter mon caractère variant).

A ma famille :

A mes parents, et à mes sœurs, merci pour tout, les bons (et mêmes les moins bons) moments qui nous ont fait évoluer. Merci pour le soutien durant ces lonnnngues années d'études. Note à Elsa que j'ai probablement (in)consciemment suivi dans cette voie médicale... Une grande inspiration ☺ Et note à Pino qui lui à réussi à s'en sortir par une autre voie (qu'on ne comprend jamais! ☺)

A ma grand-mère, mamie pour les intimes, une personne en or avec le cœur sur la main. Merci pour tout ce que tu es et ce que tu m'apportes.

A tonton B et à Jean Luc, merci pour votre aide sans faille depuis toujours.

A tonton J, tatie D, Anthony et Ninou,

A tatie jojo

A Mon grand père

A mes amis

A mes amis de Bezak/dole/Jura/ailleurs

A **Mégane**, première personne que j'ai rencontré dans le jura, la voisine d'à côté. On en a des histoires à raconter mais pour rester dignes je ne m'étalerai pas. Merci d'être toi, ta présence m'a toujours apaisée.

A **Broutch**, ma bouffée d'air frais loin de la médecine ! Merci de m'accueillir à chaque fois que je remonte !

A **Bebom**, **mauvais poil**, **adrien**, **Ju**, pour s'être supportés au lycée et bien encore après (en omettant certains épisodes actuels..^^).

A tous mes amis de l'externat, on fêtera bientôt nos 10 ans (en même temps que nos 25 ans..) alors vous vous doutez bien que je ne pourrais qu'être concis ! Il s'en est tellement passé... !! : **Marie Emilie**, mario julio de carlos, comment résumer en quelques mots toutes nos épopées, de la première garde ensemble à notre nuit de noce à Strasbourg, en passant par l'Italie, la Corse(x2), les férias, Paris, la Bretagne, ton don pour la photo et le chant (...), bref tant de souvenirs impérissables. Merci d'être toujours là, et merci de m'avoir proposé d'être le parrain de l'heureux évènement à venir.. J'accepte !! (haha tu t'y attendais pas !! ;D). Tu es une personne en or et il si une chose est sûre c'est que tu pourras toujours compter sur moi (même pour un bypass !! j'apprendrais sur Youtube !!!)

A **Marion**, Mariono del Cu, merci pour ton extravagance et ton goût pour les câlins (ça suffit STP !!), à **Lucas**, chacha, pour ton syndrome frontal et ta bonne humeur, à **Roro**, gros roro, pour ton côté bordélique et non organisé, (;D), et pour la découverte de toutes ces vidéos de chats et de chèvres, à **Marin**, bébidou, pour supporter ça (^^) et pour ta gentillesse et

supporter mes poils dans le siphon à chaque fois que je remonte sur bezak, à **Morgane**, Momo, habiba, pour ta folie et ta motivation contagieuse, ton accueil sans faille sur Paris, et toutes ces aventures insouciantes qui font du bien =) à **Fanny**, pussy, mon binôme de l'externat, ma première coach de guitare, et expat à Toulouse avec moi, le « temps » nous a séparé mais je sais que je peux toujours compter sur toi (équilibre des neuroleptiques notamment :D). A **Camille**, Cam, pour tous ces bons souvenirs (Sète, corse, ski...) partagés, et ta beauté fatale qui fut source de beaucoup de conflits (Claire, Soph...). A **Benjamin**, Ben, le seul non médecin (notre faire valoir, preuve qu'on a pas que des amis en médecine, en médecine !:D), Merci pour ton naturel, et de savoir que tu aurais mis une chemise ce soir si tu étais venu! A **Maud**, Bono, pour ton entrain sportif qui nous a évité de sombrer dans l'obésité, pour notre aventure motarde (bientôt on pourra se la payer !!!!) ; et pour le pied à terre en Bretagne..=)

Et tous les autres de cet externat : **Cand**, qui va vivre vers de nouveaux horizons dans le sud ? **Audrey** (dédicace pour que tu m'invites à ton mariage..^^) après cette folle épopée des descentes de l'Ardèche, **Charly** qui a su pimenter notre début d'internat.. ;D, à **Mélanie** et **Sophie**, Mel et Sof, pour nos folies de la P2 et D1 et le lâché de la D3, même si l'on se voit épisodiquement, crotte sous la neige restera gravé !

A **Monique** (assied toi faut que je te parle), **Marie**, **Thibault**, **Victor**, **Sarah**, **Clémentine** : une rencontre en Martinique il y a 3 ans et depuis une amitié qui dure avec plusieurs aventures au compteur ! Hâte de la prochaine !

A mes amis (néo) toulousains,

A Gilles et Pierre :

A **Gilles**, version didactique pour que ça t'intéresse : Tu sais ce qu'on fait aujourd'hui ? (ma thèse) et qu'est-ce qu'on fait dans une thèse, à la fin? (les remerciements) Et qui on remercie ? (ceux qui importent). Donc ? (merci Gilles d'être un ami unique, un peu [bien] perché, avec qui j'ai partagé pleins de bons moments malgré tes problèmes gastriques, d'argent et ton très léger côté érotomane [très léger hein☺]). J'espère bien en partager d'autres !

A **Pierre** alias **Marek**, première garde ensemble à Castres, qui m'a poursuivi tous mes semestres à Toulouse et même en Grèce, à NY, au Cambodge, jusqu'à vivre 6 mois de colocation. Tu es un vrai ami, et malgré des drames (décès d'augustine) tu es toujours là. Merci !!

A **Caro**, ma première coloc, pour nos soirées devant les infos, Arte et autres émissions culturelles (...chuuuuut). Je suis ravi d'avoir pu t'apprendre à skier et reste dispo pour le dépistage de tes naevi (M.A...) [et dire que tu dois être en train de surfer à Tahiti en ce moment même]

A **Julie**, passage éclair à Toulouse 6 mois mais ça a suffi pour créer une belle amitié avec une épopée à N.Y notamment ! J'espère te voir plus ! (NB : surtout pour mon lifting plus tard ?)

A mes colov's :

Pierre Ju, le pierrot, pour la précision et la rapidité de chacune de tes anecdotes, pour te la faire courte : merci =),

Laurie notre petite veggio, qui serait bien venue ce soir mais malheureusement bloquée sur son GM, ☺

Camille, formant le couple sportif de l'Oncopole nous attisons les jalousies ! Merci pour ton talent d'organisatrices de soirées avec les soirées pizzas notamment (mais siiii pour 5 !!)

Clot(2lanYt) co workeuz et coloc pour redresser le tout dans notre château=) ; maintenant partie pour de nouveaux horizons...

Dédicace à **Cécile** la nouvelle coloc, que j'ai plus vu dans l'appart en 2 mois que d'autres en 6 ! ☺

A **Claire** pour ton aide précieuse à IUCT et pour les sessions ragots ! tu savais que.. ??!

A **Sarah** keb, pour qui j'ai mis un an à comprendre son vrai nom.. A **manu**, à **Zak**, au **gros Rich** et sa gaine..

A tous mes co-internes de stage et amis, enfin plutôt toutes mes co-internes (réalité dermatologique) :

A **Miru**, expatriée Belge et roumaine ! Tu m'as fait découvrir la vraie bière belge et les mitraillettes, tout en utilisant un GSM, Et QUOI ALORS ?! Mutsoumesk

A **Camille**, mon binôme d'hospitalisation et des consultations ! Malgré ta voix assourdissante, ces années ont été magnifiques à tes côtes !! Merci pour ton aide sans faille, et hâte de voir le petit Flo !! ☺

A Marie, **Clot** et **Eline** promo 2014, des bons moments tous ensemble (dermato et hors dermato), et notamment dédicace à **Marie**, on n'a jamais travaillé ensemble directement (heureusement ?), mais qu'est-ce qu'on a clubé !! =) Je te souhaite pleins de bonnes choses où tu iras, et surtout de réussir à vaincre le fléau des puces de lits !!! Je finirai par : veux tu m'épouser ?;)

A **Aurore**, si jeune et vieille à la fois. C'est tout de suite passé entre nous (bon après 15 jours d'adaptation), probablement grâce à ton physique disgracieux et à mon côté philanthrope et empathique... Néanmoins, merci pour ta maturité (fluctuante), tes bons conseils, ta confiance et ta discrétion. En 2 ans il s'en est passé ! Et j'espère que ça continuera.

A Touf, **Tiphaine**, que j'ai découverte en dermato, bien que tu coexistais avec Marek depuis 1 an ! Qu'est-ce qu'on s'est marré ! Cette spécialisation en voyage tropical a pu faire jaser, mais elle aura eu le mérite de te rendre un peu plus buvable ! ;D

A **timi**-Lochelocheloché, **assia** et **shayanna**, merci d'être vous toutes en une ! Malheureusement Assia n'a pas pu venir ce soir.. Merci pour ton (votre) naturel et joie de vie !

A **Laeti GL** : heureusement que notre épopée en onco n'était pas filmée, sinon on serait en taule à l'heure actuelle !! Merci pour m'avoir fait relativiser ce stage !

Aux **Marion**, et notamment Mariaune, qui est en hospitalisation traditionnelle du service de dermatologie de l'hôpital Larrey du CHU de Toulouse du cinquième étage de dermatologie.. Pour ton humour. **Clot God** merci pour ta positive attitude (;D).

A **Pauline** pour ses 3 mois d'HDJ.

A **Manon** et aux autres.

A ceux de radiothérapie, oui petite dédicace tout de même parce qu'on se marre [euh travaille] bien !! (**choch**, **Vincent**, le gros **Laurent**, **Max**, **Lucie**, **Charline**, **Auranne** et **Benoit**)

Aux Castrais, premier semestre, inoubliable.

A **Coomy**, que dire.. Comment résumer !! Première rencontre autour d'une table à Castres sur un « ah bon ? Bin ça alors ! », en tenue léopard [toi], et tout de suite se sont enchaînés

les karaokés, le clubing, la tété (euh télé), la couleur de la gaine, Jackouille, Barcelona et le razmataz, le SSR de LR, les dimanches soir à Castres, la grande pi, les crudités... Si avec tout ça on n'est pas trooop connntentt !!)=) Merci baby pour ses souvenirs, ton naturel, ta présence et ça tout en restant chic, classe et distinguée ! « La vie est trop courte pour se prendre la tête » ... :-D

A Marielle, **Alain** Belon (hahaha), une sacrée pipelette celle-là!! ☺ Castres, Toulouse, Barcelone, Puylaroque, Vaylats... tu me poursuis ! Comme avec coomy, une magnifique rencontre avec que des bons souvenirs [même dans des conditions précaires aux férias]. J'espère que ce soir tu auras mis ta plus belle tenue Desigual, et surtout que tu ne m'auras pas offert un bon cadeau là-bas.. Si si j'y tiens ! :D

A **Adrien**, Bagbag, pour ce passé tumultueux, aux refrains de Dalida, de chefs d'œuvre filmographiques (Dracula), tout en surfant sur les vagues d'un lac à bord d'une décapotable ! =)

A **Maviel** pour ta joie de vie, **Clem** pour ta folie attachante, **Macha** ta passion veggane, **Paul**, **Scambri**, **Nina**, **Frany**, **Solenne**,..

Merci pour ces 6 mois, et comme dirait Maviel cestpeutêtresixmoismaiscestbienplusparcequemaintenantcafaitquatreansmaisquandonserevoitcestcommesicetaithieretblablablabainternetlaconnexionetblabalbal ;D

Aux Chefs d'or :

A **Marina**, Marilina, mon rayon de soleil à Larrey. D'abord chef d'or d'HDJ, puis chef d'or tout court. Merci pour ta pédagogie, disponibilité et notamment lors des avis en dialyse !

Juliette (H) pour cumuler vie professionnelle et personnelle si parfaitement, et en nous le faisant vivre à travers ses story insta. Et dire qu'on s'est connu brutalement à la fashion week d'Arcachon, essayant tous deux de créer le buz social sur les réseaux..

Lisa pour ce côté tropical que tu installes dans le service

Claire uthu, partie à jamais avec le (gros) bébé!!! Co interne puis sous-fifre (moi), merci pour tout ce que tu m'as appris

A **Serge**, Sergaï Boulinguez, qui va être raaaavi de travailler avec moi, merci !

A **Maella**, **Aude**, **Marie** (mais tu es carrément dans le jury toi !☺)

☺

A ceux que j'oublie

(Et j'espère que vous avez tous participé à ma cagnotte !!hahaha)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**Le carcinome épidermoïde cutané avancé
est associé à une prise en charge initiale
sous-optimale dans une cohorte de 109
patients**

Table des matières

Liste des abréviations	16
I- INTRODUCTION.....	17
1) Définition du carcinome épidermoïde cutanée	17
a- Définition	
b- Présentation clinique	
2) Facteurs de risques de survenue d'un CEC	18
a- Environnementaux	
b- Constitutionnels	
c- Autres	
3) Précurseurs des CEC	19
a- Kératose actinique	
b- Maladie de Bowen	
4) Epidémiologie.....	20
5) Evolution : stade avancé.....	21
a- Histoire naturelle de la tumeur	
b- Facteurs pronostiques d'évolution vers une forme avancée : cf. Annexe 4	
i. Variantes anatomocliniques du CEC initial	
ii. Recommandations HAS Inca : 2 groupes clinico-histopronostiques	
6) Prise en charge thérapeutique des CEC	23
a- Prise en charge au stade initial	
b- Prise en charge au stade ganglionnaire et métastatique	
7) Le CEC avancé et/ou métastatique ; définitions, rationnel et hypothèse scientifiques guidant notre étude	26
II- MATERIEL ET METHODES	28
III- RESULTATS	31
1) Données démographiques (Tableau 1)	31

2) Données spécifiques au carcinome épidermoïde avancé (Tableau 2).....	33
a- Localisations et caractéristiques histologiques	
b- Modalités de prise en charge thérapeutique au stade avancé	
3) Concordance de la prise en charge initiale du CEC avec le modèle théorique de prise en charge initiale optimale issu des recommandations HAS INCa.....	34
IV- DISCUSSION.....	37
V- CONCLUSION.....	42
VI- REFERENCES.....	43
VII- ANNEXES.....	47
1)Annexe 1 : Echelle de Fitzpatrick : classification des types de peau.....	47
2)Annexe 2 : Classification pronostique selon les recommandations HAS INCa françaises	48
3)Annexe 3 : Synthèse de la prise en charge thérapeutique au stade localisé des CEC selon les groupes histopronostiques (recommandations HAS INCa).....	49
4)Annexe 4 : Classification TNM (UICC 7 ^{ième} édition 2010).....	50
5)Annexe 5 : Critères recherchés dans les dossiers médicaux.....	51
6)Annexe 6 : Caractéristiques des patients qui ont reçu un traitement palliatif d'emblée.....	52
7)Annexe 7 : Article soumis au JEADV, en cours de review.....	53

Listes abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

CEC : carcinome épidermoïde cutané

CR : Compte-rendu

HAS INCa : haute autorité de santé Institut National du Cancer

IQR : Interquartile Range

KA : kératose Actinique

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SFD : Société Française de Dermatologie

UV : Ultraviolet

I- Introduction

1) Définition du carcinome épidermoïde cutané (CEC)

a. Définition

Le carcinome épidermoïde cutané (CEC), anciennement appelé spinocellulaire, appartient à la famille des tumeurs épithéliales malignes cutanées primitives. Cette famille est caractérisée par une prolifération maligne des cellules kératinisantes, c'est-à-dire exprimant une différenciation malpighienne, de l'épiderme et/ou de ses annexes. Le CEC représente 20% des cancers de la peau.¹

b. Présentation clinique

La forme la plus fréquemment rencontrée est la forme ulcéro-bourgeonnante (cf. photos ci-dessous). Le caractère chronique et/ou bourgeonnant de la lésion doit conduire à faire réaliser une biopsie qui confirmera le diagnostic.



2) Facteurs de risques de survenue

Il existe plusieurs facteurs de risques de survenue d'un CEC.

a. Environnementaux:

Les facteurs de risque environnementaux de survenue d'un CEC sont représentés majoritairement par l'exposition cumulée / chronique aux rayonnements ultraviolets.

Les autres facteurs de risque environnementaux sont les rayonnements ionisants, et l'exposition à des substances toxiques (arsenic, pesticides, hydrocarbure).

b. Constitutionnels

Des facteurs prédisposants constitutionnels ont également été décrits ; avec notamment le phototype de l'individu (cf. Annexe 1), et des affections génétiques du système de réparation de l'ADN comme le xeroderma pigmentosum.

c. Autres:

D'autres facteurs de risques sont décrits et sont impliqués dans moins de 1% des CEC, à savoir une inflammation chronique, les ulcères chroniques, une immunodépression (principalement iatrogène) et des cicatrices.

L'immunodépression constitue un facteur de risque majeur. Il a été démontré que le risque de développer un CEC pour un patient atteint d'une hémopathie maligne chronique était 8 à 13 fois supérieur à celui de la population générale. Pour ce qui est des patients transplantés d'organe sous traitements immunosuppresseurs au long cours, les études²⁻⁴ montrent un risque multiplié par 100 pour ces patients de développer un CEC en comparaison avec la population générale. Plusieurs études rétrospectives^{5,6} ont montré que les CEC chez ces patients sont plus agressifs que ceux survenant dans la population générale. En effet Il a été rapporté que les patients ayant eu une transplantation d'organe solide développaient des

CEC plus épais et plus infiltrants.^{7,8} Le taux de récurrence loco régional et à distance sont plus élevés dans cette population en comparaison aux patients immunocompétents, avec des taux de récurrence loco régionale estimés entre 13% et 48%, et à distance entre 7 et 19%.^{9,10}

Le taux de survie sans progression à deux ans est également significativement supérieur pour un patient immunocompétent en comparaison à un patient immunodéprimé, ainsi que la survie globale.¹¹

3) Précurseurs des CEC :

Des lésions cutanées considérées comme précurseurs des CEC invasifs sont individualisées, à savoir les kératoses actiniques et la maladie de Bowen (ou CEC in situ).

a. Kératoses actiniques (KA)

Les kératoses actiniques (KA) correspondent à une dysplasie épidermique, considérée comme une lésion précancéreuse avec un faible potentiel de transformation maligne et un fort potentiel de régression spontanée. Le potentiel de régression spontanée de ces lésions, estimé sur une période de 1 an a été évalué entre 15 à 25% des lésions. De même que le CEC, l'apparition de KA est en lien avec la dose cumulée d'UV reçue au cours de la vie. Plus la dose cumulée d'UV est importante sur un phototype clair, plus le risque de KA est élevé.

Histologiquement, les KA correspondent à des anomalies kératinocytaires dysplasiques variables (perte de la polarité cellulaire avec modification de l'architecture épidermique, cellules dyskératosiques, atypies cytonucléaires, acanthokératolyse ou acantholyse), et se distinguent d'un CEC par la discrétion de ces atteintes, avec un respect de l'épiderme en profondeur et de ses annexes.

b. Maladie de Bowen ou CEC in situ

La maladie de Bowen correspond quant à elle, à une forme *in situ* de CEC, c'est-à-dire une atteinte purement intra épidermique, répartie sur la totalité de l'épaisseur de l'épiderme, des dysplasies kératinocytaires décrites pour les KA, sans franchissement de la membrane basale. La même atteinte au niveau muqueux est décrite et était auparavant appelée érythroplasie de Queyrat ou leucokératose maligne. Le risque d'évolution vers une forme infiltrante est estimé de 3 à 5 % pour un carcinome épidermoïde *in situ* cutané, 10% pour un carcinome épidermoïde *in situ* muqueux. Cette évolution, lorsqu'elle survient, peut se manifester avec un délai variable de quelques semaines à plusieurs années, et prédisposerait à un risque métastatique plus élevé que pour un CEC d'emblée invasif.^{12,13}

4) Epidémiologie

Au cours des trente dernières années une augmentation de l'incidence des CEC a été constatée à travers le monde, avec des taux qui varient selon les pays.¹⁴⁻¹⁶ Cette augmentation va de pair avec le vieillissement actuel des populations et une tendance à l'exposition solaire récréative de plus en plus pratiquée dans les sociétés occidentalisées.

En France, la prévalence et l'incidence annuelle des CEC sont mal connues du fait de l'absence de déclaration systématique ou spécifique dans les registres de cancers. Une étude de 2009 estimait l'incidence annuelle à environ 30/100 000 habitants.¹⁷

Le CEC est principalement diagnostiqué chez les patients âgés, avec un âge moyen de 76 ans au moment du diagnostic.¹⁸ Cela est expliqué en partie par les facteurs de risque vus précédemment (l'exposition cumulée aux UV au cours de la vie notamment).

5) Evolution : stade avancé

a. Histoire naturelle de la tumeur

L'évolution « naturelle » d'un CEC se caractérise par une progression initialement locorégionale, avec augmentation en taille de la lésion, infiltration des structures sous-jacentes ; puis dissémination préférentiellement par voie lymphatique, responsable de métastases locales, régionales puis tardivement à distance ; impactant le pronostic vital.

La proportion de formes métastatiques dans les cohortes de CEC varie dans la littérature notamment selon les durées de surveillance des études, des taux allant de 1,9% pour des suivis de 3 ans à 9,9% pour des suivis sur des périodes de 10 ans.^{9,19-21} Rowe et al. estiment le risque métastatique à 2,3% à 5 ans et à 5,2% après un suivi supérieur à 5 ans pour les CEC survenant sur une peau photo-exposée. Cette proportion peut atteindre les 20,7% dans les cohortes de CEC de la tête et du cou, expliquée par un potentiel plus agressif de ces formes, notamment péri orificielles.²² Les localisations secondaires sont dans 85% des cas les premiers relais lymphatiques, suivies par les métastases à distance pulmonaires, puis hépatiques, cérébrales, cutanées et osseuses.

b. Facteurs pronostiques d'évolution vers une forme avancée : cf. Annexe 2

i. Variantes anatomo-cliniques du CEC initial

Il existe plusieurs variantes anatomocliniques de CEC, avec des caractéristiques pronostiques propres et variables.

La classification histopronostique de la société française de dermatologie (SFD) identifie un groupe de CEC de bon pronostic, avec un faible pouvoir métastatique. Ce groupe comprend

les CEC communs, verruqueux, à cellules fusiformes (sauf sur zone irradiée), les métatypiques (intermédiaires), et les CEC mixtes.

Le groupe des CEC plus agressifs, selon la classification histopronostique de la SFD, comprend les formes acantholytiques, muco-épidermoïdes, neurotropes et desmoplastiques.

ii. Recommandations HAS INCa : 2 groupes clinico-histo-pronostiques

En France la prise en charge initiale des CEC est guidée par les recommandations HAS INCa de 2009, qui distinguent deux groupes selon des critères clinico-histo-pronostiques :

- groupe 1 correspondant aux CEC à faible risque,
- et groupe 2 à risque élevé de récurrence et/ou de métastases.

Les critères cliniques de mauvais pronostics sont :

- La localisation initiale du CEC (périfonicielle, le cuir chevelu, zones non insolées - périnée, plante des pieds, ongles),
- Le terrain sous-jacent : radiodermite, cicatrice de brûlure, inflammation ou ulcère chronique, lésion inflammatoire chronique,
- La taille (> 2 cm),
- Et l'historique de la tumeur : récurrence d'une tumeur connue,
- Et les co-morbidités ou iatrogénies potentielles : immunosuppression associée.

Les critères histologiques de mauvais pronostic sont :

- Le niveau de différenciation (modérément ou faiblement différencié),
- La forme histologique de CEC (desmoplastique > mucoépidermoïde > acantholytique),
- La présence d'un envahissement péri nerveux,^{23,24}

- Et l'épaisseur verticale maximale de la tumeur (> 2 mm).

Des facteurs plus récemment décrits, tels que les marges positives de ré-excision, influent également indépendamment sur le risque de récurrence locale et régionale.²⁵

De cette classification découle une prise en charge adaptée au pronostic théorique.²⁶

6) Prise en charge thérapeutique des CEC :

a. Prise en charge au stade initial

Actuellement, l'exérèse chirurgicale complète en marge saine millimétrique de la tumeur primitive est le traitement de première intention.

Cette chirurgie obéit à trois impératifs cités par ordre de priorité : carcinologique, puis fonctionnel et finalement esthétique.

Les marges cliniques d'exérèses sont dépendantes du groupe histopronostique (4 à 6mm pour le groupe 1, 6 à 10mm pour le groupe 2 ; (Cf. annexe 2 et 3). Il est possible d'adjoindre en cas de critère de mauvais pronostic ou d'exérèse intra-tumorale dont la reprise n'est pas indiquée, une radiothérapie locale complémentaire, validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

En cas de contre-indication chirurgicale (ou de prise en charge chirurgicale dont les conséquences fonctionnelles et/ou esthétiques seraient jugées déraisonnables par une équipe spécialisée expérimentée) ; la radiothérapie curative peut être discutée en RCP.¹⁸ (Figure 1).

Les recommandations françaises signalent que les critères histopronostiques (type, niveau de différenciation, présence d'une invasion péri neural, d'embolie vasculaire ou lymphatique)

doivent être inclus dans le compte-rendu histologique final d'exérèse du CEC pour autoriser aux équipes cliniques la décision d'une prise en charge optimale de la maladie.

Il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus quant à la place de la réalisation du ganglion sentinelle.

b. Prise en charge au stade ganglionnaire et métastatique

Le pronostic du CEC avancé est sombre. Le taux de survie à 10 ans est estimé inférieur à 20% chez les patients présentant une atteinte régionale ganglionnaire lymphatique et à moins de 10% chez les patients atteints de métastases à distance.²⁷

En cas de métastases locales en transit, la thérapeutique actuellement proposée est une exérèse chirurgicale en marge saine et donc dépend du nombre de lésions, de la taille, de l'extension des lésions et de leur localisation. Une radiothérapie adjuvante est le plus souvent proposée en RCP.

En cas d'atteinte ganglionnaire loco régionale prouvée histologiquement, l'attitude thérapeutique est mixte. En cas d'atteinte ganglionnaire, le traitement curatif est le curage ganglionnaire complet, assorti d'une irradiation adjuvante d'autant plus que l'envahissement métastatique est important et/ou que le curage réalisé semble incomplet ou douteux, ou met en évidence une rupture capsulaire ganglionnaire.

En cas de métastases à distance, le traitement est palliatif et peut associer plusieurs modalités : chimiothérapie (mono ou poly chimiothérapie, associant le cetuximab), radiothérapie, chirurgie et/ou soins de support. Il se discute exclusivement en RCP. Une étude de phase II évaluant l'efficacité du cetuximab en monothérapie (dose initiale de 400 mg/m² , suivi d'une perfusion hebdomadaire d'une heure de 250 mg/m²) dans les CEC non

éligibles à un traitement chirurgical (Maubec et al.²⁸) a permis de montrer l'intérêt de cette thérapie avec des taux de contrôle de la maladie à 6 semaines de 69% et un taux de réponse objective de 11%. Soixante-sept pourcent de toxicité de grade III et IV étaient rapportés, mais seulement 10% étaient liés au cetuximab même (62% non liés, 28% non évaluables). Les effets secondaires étaient principalement des toxicités de grade I et II et notamment cutanés (éruption acnéiforme).

La place de l'immunothérapie et notamment des anti-PD1 est en cours d'évaluation dans plusieurs études de phase II et III. Les données préliminaires des études de phase I et II (Migden et al) évaluant l'efficacité d'un anti-PD1 (cemiplimab = REGN2810) dans le CEC montrent des résultats très prometteurs avec des taux de réponse objective de 47% et taux de contrôle durable de la maladie de 61%. Par analogie, l'étude CheckMate 141 ainsi que l'analyse exploratoire de CheckMate 141^{29,30} ont montré l'efficacité des anti PD1 (nivolumab) après échec des sels de platine sur la survie globale et l'amélioration de la qualité de vie des patients traités par ces molécules pour un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, incluant des formes cutanées. Il existe de plus quelques cas isolés rapportés dans la littérature de l'efficacité des anti-PD1 dans le traitement de carcinomes épidermoïdes cutanés avancés, avec une bonne tolérance globale, soulignant leur place future dans le panel thérapeutique des formes avancées de cette pathologie. Pour finir, notre équipe a également récemment rapporté l'intérêt de cette approche thérapeutique dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes multiples survenant sur terrain de xeroderma pigmentosum.³¹

7) Le carcinome épidermoïde avancé et/ou métastatique : définitions, rationnel et hypothèses scientifiques guidant notre étude

Un carcinome épidermoïde cutané avancé est actuellement consensuellement reconnu comme un CEC dont la prise en charge chirurgicale aurait des conséquences cliniques, fonctionnelles et/ou esthétiques déraisonnables, telles qu'évaluées par une équipe spécialisée expérimentée.

Les formes métastatiques sont définies par l'identification objective de localisations tumorales à distance (ganglionnaires, parenchyme des organes profonds). Ces localisations, en plus des données de la tumeur primitive, servent à déterminer le stade TNM / AJCC de la pathologie (cf. Annexe 4).

Plusieurs arguments suggèrent fortement que l'évolution d'un CEC vers une forme avancée pourrait être un évènement rare et contextuel :

- Les CEC se développent sur des lésions pré-cancéreuses cutanées, accessibles à un dépistage et un traitement simple et répétable pouvant être réalisé sans nécessité d'un plateau technique lourd.
- Les formes histopronostiques de mauvais pronostic (Cf. Annexe 2) ne sont pas les plus fréquentes.
- Les CEC ont, dans leur grande majorité, une expression clinique manifeste, survenant sur des zones cutanées visibles, et donc accessibles à un dépistage et un diagnostic précoces, à la condition que l'entourage sanitaire du patient soit sensibilisé à ce diagnostic.
- Le traitement du CEC est simple, bien codifié, et ne nécessite généralement pas de savoir-faire complexe, ni de plateau technique lourd et spécifique

- Les CEC ont, dans leur grande majorité, une évolution naturelle très lente vers des formes très avancées et/ou métastatiques.
- La majorité des populations à risque d'évolution rapidement défavorable sont insérées dans des réseaux sanitaires spécifiques sensibilisés au risque et incluant une procédure de surveillance adaptée (transplantés d'organe par exemple).

Nous émettons donc l'hypothèse que les critères de la classification HAS-INCa 2009, basés exclusivement sur des éléments histopronostiques et clinico-anamnestiques, ne puissent pas, à eux seuls, expliquer la totalité des cas de CEC avancés et/ou métastatiques observés en pratique courante.

Par ailleurs, à ce jour, la population de patients atteints de CEC avancé n'est pas caractérisée de manière extensive. Plus particulièrement, les données sociodémographiques, l'historique de la pathologie, et les modalités de la prise en charge thérapeutique initiale du CEC sont peu étudiées, à notre connaissance.

L'évolution vers une forme avancée a été principalement corrélée aux critères clinico-histologiques de mauvais pronostic et /ou liée au patient (immunodépression ou troubles génétiques).^{2,6} Nous avons vu ci-avant que ces éléments ne peuvent pas à eux-seuls expliquer la totalité des cas observés.

De manière à mieux caractériser ces événements, nous avons émis l'hypothèse qu'une proportion significative des CEC avancés pourrait être associée à des facteurs sociodémographiques, et/ou sanitaires.

Pour explorer cette hypothèse, nous avons conduit une étude descriptive, rétrospective monocentrique visant à étudier ces critères chez les patients atteints de CEC avancé et/ou métastatique.

II- Méthode

Une étude rétrospective, descriptive, mono-centrique a été menée sur une cohorte de soins courant de patients atteints de carcinomes épidermoïdes cutanés avancés.

Tous les patients étaient issus d'un centre de recours oncodermatologique tertiaire : l'institut universitaire du cancer de Toulouse, Oncopole.

L'étude a été conduite sur la période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2015. Nous avons identifié 1622 dossiers de patients pris en charge et/ou évalués en RCP d'oncodermatologie pour un CEC, au sein de la base régionale de données sur les tumeurs cutanées non mélanocytaires « ONCOMIP ».

Parmi ces 1622 patients, 109 présentaient un CEC avancé compatible avec la définition ci-après.

Le CEC avancé a été défini comme

- un CEC dont l'exérèse initiale sous simple anesthésie locorégionale n'était plus possible, après évaluation par une équipe multidisciplinaire entraînée,
- et/ou la présence de métastase(s).

Notre établissement étant le seul centre de référence pour les cancers de la peau dans une région de 3 millions d'habitants, cette méthodologie a permis de sélectionner une population représentative des patients atteints de CEC avancés dans notre région.

Nous nous sommes intéressés à différentes données pour chaque patient. Elles ont été extraites, d'une part, du rapport électronique de la réunion de concertation pluridisciplinaire et d'autre part, du dossier médical du patient.

Les données socio démographiques et sanitaires étaient les suivantes : caractéristiques démographiques, antécédents médicaux, traitements en cours, conditions de vie (milieu de vie, institutionnalisation) et caractéristiques du CEC (localisation initiale, histologie et critères histo-pronostiques, date de la prise en charge au stade avancé et modalités thérapeutiques) (cf. Annexe 5 pour une description exhaustive des variables).

Nous avons ensuite modélisé un processus théorique de prise en charge initiale optimale du CEC primitif sur la base des recommandations nationales française HAS INCa 2009, indépendamment des données recueillies. (Figure 1).

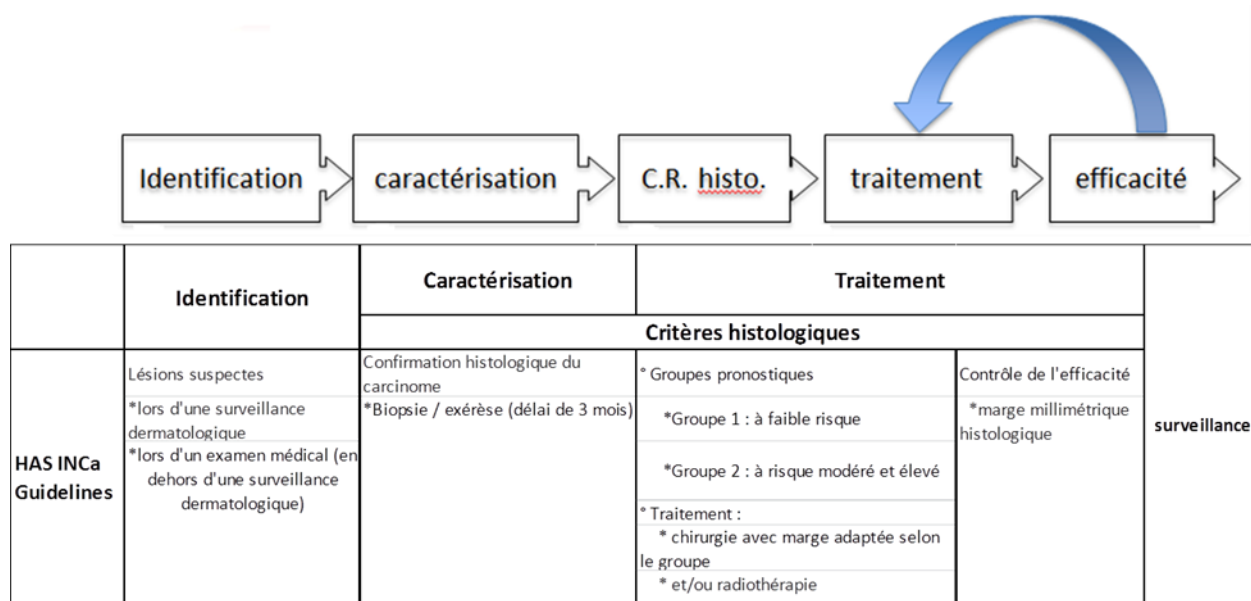
Pour chaque patient et chaque étape de cette prise en charge modélisée, nous avons déterminé si de possibles défauts de prise en charge initiale étaient identifiés, nous les avons collectés et classés comme suit :

- défaut dans l'identification de la tumeur primaire (absence de dépistage de la tumeur, défini comme l'absence de procédure diagnostique avant le stade avancé de la maladie ou l'absence d'adressage pour diagnostic de la tumeur, que le patient ait subi ou non un suivi médical régulier) ;
- défaut dans la caractérisation / le diagnostic de la tumeur primaire (c'est-à-dire l'identification d'une lésion suspecte par un médecin était objectivable dans le dossier médical du patient, mais qu'aucune confirmation histologique n'a été entreprise dans un délai inférieur à 3 mois suivant la première constatation médicale objectivée de la lésion) ;

- un compte rendu anatomo-pathologique incomplet (c'est-à-dire qu'un ou plusieurs des critères histo-pronostiques validés par les groupes d'experts n'ont pas été rapportés dans le compte-rendu histologique);
- un défaut dans la procédure thérapeutique initiale (c'est-à-dire qu'aucun traitement n'a été réalisé, ou bien un traitement a été entrepris mais de manière incomplète : exérèse chirurgicale incomplète, sans proposition de chirurgie supplémentaire ou radiothérapie complémentaire ; la proposition de mise en œuvre d'une procédure complémentaire étant considérée comme une prise en charge théorique adaptée, même si celle-ci n'avait pas été effectivement réalisée).

Les analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel statistique GraphPad Prism, version 6.0 (GraphPad, La Jolla, CA, USA). Les variables quantitatives sont présentées en moyenne [IC 95%] ou médiane [intervalle interquartile], comme appropriées selon leur distribution dans la population à l'étude.

Les variables qualitatives sont présentées en pourcentage des données analysées.



C.R. histo : compte-rendu histologique

Figure 1 : Modélisation de la prise en charge initiale théorique d'un CEC selon les recommandations françaises HAS INCa

III- Résultats

1) Données démographiques (Tableau 1)

L'âge médian des 109 patients avec un CEC avancé était de 83,4 ans [Interquartile Range - IQR: 73,9-89,8], avec un sexe ratio Homme / Femme de 2.

Le score OMS médian (index de performance) au moment du stade avancé était de 1 [IQR: 1-2], correspondant à une limitation des efforts physiques intenses en conservant une activité physique normale pour les activités de la vie quotidienne ; pour un maximal théorique de 4 correspondant à un patient grabataire et totalement dépendant.

Une grande majorité (84%) des patients souffraient de comorbidités, principalement (61%) d'origine cardiaque (dont 24% avec insuffisance cardiaque). Vingt-deux pourcent des

patients avaient un antécédent de tumeur non cutanée, et 22% présentaient un trouble cognitif acquis.

Plus des deux tiers (67%) de la population étudiée vivaient dans des zones rurales ou semi-rurales. Une zone rurale étant définie comme un bassin de population de moins de 1 000 habitants, une zone semi rurale comptant entre 1001 et 15 000 habitants.

Tableau 1 : caractéristiques démographiques des patients avec un CEC avancé (n=109)		
Sex ratio H/F		72/37
Age médian [IQR] (années)		83.4 [73.9 ; 89.8]
OMS médian [IQR]		1 [1 ; 2]
Milieu de vie	rural	36 (33%)
	semi-rural	45 (42%)
	urbain	27 (25%)
Institutionnalisés		17%
Antécédents	cardiologiques	66 (61%)
	Insuffisance cardiaque	26 (24%)
	troubles cognitifs	24 (22%)
	cancers (non cutanés)	24 (22%)
	cancers cutanés	39 (36%)
	neurologiques	16 (15%)
	psychiatriques	8 (7%)
	insuffisance rénale	11 (10%)
	transplantation d'organe	10 (9%)
	Immunodéprimés	20 (18%)

1) Données spécifiques au carcinome épidermoïde avancé : Tableau 2

a. Localisations et caractéristiques histologiques

La localisation initiale majoritaire du CEC était pour 73% des patients la tête et le cou.

Les autres localisations étaient pour 12% sur les membres inférieurs et 11% sur les membres supérieurs.

Pour ce qui est des données histologiques du CEC, il existait de nombreuses données non précisées dans les comptes rendus histologiques. Une proportion de 42% des comptes rendus étaient considérés comme renseignés en totalité selon les recommandations HAS INCa. Les CEC étaient bien, moyennement ou peu différenciés dans 68%, 21% et 11% respectivement des cas (n=95). La présence d'embolie vasculaire tumoral et d'envahissement péri-nerveux étaient présents pour 21% (n=8/38) et 41% (n=17/64) des CEC pour lesquels cette information était précisée dans le compte-rendu histopathologique. Une kératinisation était identifiée dans 86% des cas (n= 55/64). (Tableau 2).

b. Modalités de prise en charge thérapeutique au stade avancé

Après évaluation en réunion de concertation pluridisciplinaire, des soins palliatifs avaient été recommandés d'emblée pour 37% des patients (cf. Annexe 6 pour données spécifiques à cette population), une chirurgie plus une radiothérapie pour 22% et une chimiothérapie pour 16% des patients.

Les 25% de patients restants avaient fait l'objet de recommandations thérapeutiques incluant plusieurs modalités de traitement, associant chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie.

Une prise en charge exclusivement palliative était décidée en RCP en seconde instance pour 19% des 69 patients chez lesquels un traitement curatif avait été tenté. Dans cette population, les soins palliatifs étaient décidés en raison d'une progression de la pathologie et/ou d'une altération significative de l'état général (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques des CEC avancés (n=109)			
Localisation initiale	1) tête et cou		80 (73%)
	2) membres inférieurs		13 (12%)
	3) membres supérieurs		12 (11%)
	4) face postérieure du tronc		3
	5) face antérieure du tronc		1
Critères histologiques du CEC	niveau de différenciation n=95	bien différencié	65
		moyennement	20
		peu	11
	emboles vasculaires n=38		8
	neurotropisme n=41		17
	kératinisation n=64		55
Diagnostiqués au stade avancé			40 (37%)
Traitement au stade avancé	soins palliatifs seuls		40
	chirurgie		1
	chirurgie + radiothérapie		24
	chirurgie + chimiothérapie		4
	chirurgie + radiothérapie + chimiothérapie		8
	chimiothérapie		17
	chimiothérapie + radiothérapie		15
	soins palliatifs après 2ième passage en RCP		13

2) Concordance de la prise en charge initiale du CEC avec le modèle théorique de prise en charge initiale optimale issu des recommandations HAS INCa

Seulement 14% (n = 15) des 109 patients avaient fait l'objet d'une prise en charge initiale concordante avec toutes les étapes de notre modèle théorique de prise en charge initiale d'un CEC. (Figure 1).

Trente-sept pourcent (n = 40) des patients n'avaient pas été orientés auprès d'un praticien spécialiste dans un but d'expertise diagnostique, ni fait l'objet d'une procédure diagnostique instrumentale (biopsie) pour la prise en charge de leur maladie avant qu'elle n'atteigne le stade avancé (première évocation objectivée du diagnostic au moment de l'adressage en centre de recours pour forme avancée de la tumeur).

Ces patients ont été considérés comme ayant eu un défaut d'identification de la pathologie.

Pour les 63% restants (n = 69) des patients :

- Un délai de plus de 3 mois entre la première observation médicale de la lésion recensée dans les courriers médicaux et une biopsie de cette lésion a été identifié chez 7% (n = 5) des patients. Ils ont été considérés comme ayant un défaut dans la caractérisation diagnostique de la maladie. Pour ces patients, le délai moyen de mise en œuvre de la procédure diagnostique était de 7 mois.
- Une procédure thérapeutique incomplète ou inexistante a été identifiée chez 38% (n = 26) des patients. Ils ont été considérés comme ayant eu un défaut dans la procédure thérapeutique.
- Le compte-rendu histologique était incomplet (ne reprenait pas tous les critères histopronostiques recommandés HAS-INCa) pour 62% (n=43) des 69 patients. Ils ont été considérés comme ayant un défaut dans le rapport d'histopathologie (Figure 2).

Sur les 109 patients, 35% (n = 38) avaient complété toutes les étapes cliniques et thérapeutiques de la prise en charge initiale théorique du CEC, indépendamment d'un compte-rendu histologique complet ou non ; et seulement 14% des patients avaient eu une prise en charge initiale théorique fidèle aux recommandations HAS incluant un compte-rendu histopathologique complet (Figure 3).

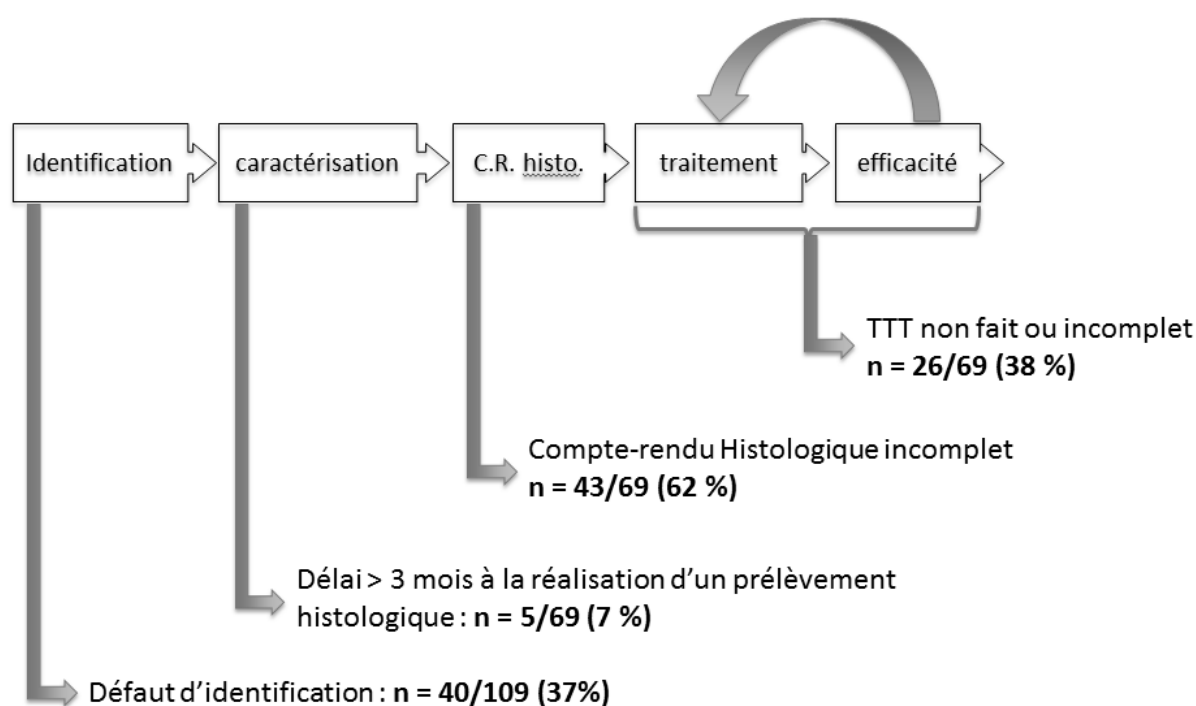


Figure 2 : Défaut dans la prise en charge initiale théorique selon les recommandations françaises HAS Inca.

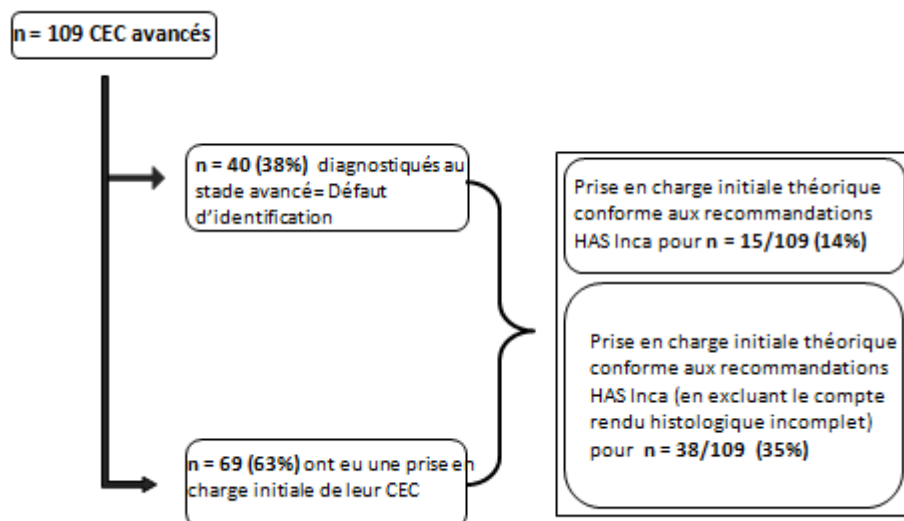


Figure 3 : Caractéristique de la prise en charge initiale théorique des CEC dans notre population.

IV- Discussion

Dans notre étude, l'évolution vers une forme avancée ne peut être attribuée avec certitude à l'agressivité intrinsèque de la tumeur et/ou à un terrain favorisant que pour les 35% des patients pour lesquels la prise en charge clinico-thérapeutique initiale remplissait correctement toutes les étapes de la modélisation théorique de prise en charge selon les recommandations HAS INCa. Pour les 65% restants, l'identification de défauts en comparaison à une prise en charge optimale théorique ne permet pas de déterminer avec certitude si l'évolution vers une forme avancée est liée à l'agressivité de la pathologie ou à une prise en charge suboptimale.

Ce résultat suggère que la progression d'un CEC vers une forme avancée est un événement rare (<10% de notre recrutement), contextuel et peut-être évitable, sous dépendance des modalités de la prise en charge initiale de la tumeur primitive cutanée.

L'incidence globale des cancers de la peau augmente dans le monde³², au moins en partie sous dépendance des comportements d'exposition solaire récréative et du vieillissement de la population.

La prévalence du cancer de la peau chez les sujets âgés varie de 2,1% à 8,3% dans les unités gériatriques ou les maisons de soins infirmiers, et de 9 à 12% dans les centres de dermatologie.³³⁻³⁶

Dans notre étude, 41% des patients présentaient un défaut dans la procédure diagnostique optimale théorique (comprenant l'absence d'identification de la lésion et/ou l'absence de

mise en œuvre de procédure diagnostique de la tumeur). Parmi ces patients, la majorité avait des comorbidités et des antécédents médicaux de maladie chronique nécessitant un suivi médical régulier auprès d'une équipe médicale référente. De plus, la localisation principale de tous ces CEC était la tête et le cou (72%), rendant une évolution occulte peu probable, ou du moins leur simple visualisation possible par un médecin non-dermatologue qui orienterait secondairement vers une prise en charge spécialisée. Malgré cela, une absence d'identification du CEC avant le stade avancé a été relevée chez 37% des patients.

Nous pourrions supposer que la plupart des CEC seraient survenus chez des patients dont l'état général était altéré, et aient incité le praticien à ne poursuivre aucune exploration invasive dans un choix raisonné de prise en charge symptomatique. Cependant, cette supposition semble peu probable car 1- bien que l'âge médian ait été de 83 ans et que 84% des patients aient présenté des comorbidités, le score médian OMS était de 1, témoignant d'un état général plutôt conservé dans la population étudiée, 2- ces patients étaient finalement référés à un centre régional de recours secundo-tertiaire de prise en charge des tumeurs cutanées ; non pas vers une unité de soins palliatifs. Ces deux arguments réfutent au moins partiellement cette hypothèse. De plus, il est désormais établi en oncologie que pour les patients âgés, les stratégies thérapeutiques doivent être ciblées sur la survie spécifique, la survie sans rechute et la meilleure survie plutôt que sur la survie globale, puisque cette dernière est très rarement comparée à la survie moyenne dans le groupe d'âge correspondant.³⁷ C'est pourquoi l'âge élevé de la majorité de nos patients ne devrait théoriquement pas avoir été une cause de prise en charge incomplète.

Finalement, le principe de fragilité des personnes âgées fait l'objet d'un consensus médical fort, incitant à limiter la survenue d'évènements pouvant être responsable de complications

altérant la qualité de vie, l'autonomie, ou le confort au quotidien. Cependant, dans notre population d'étude, la progression d'un CEC (locale/régionale et/ou à distance) pouvait être à elle seule responsable de dépendance secondaire avec altération de la qualité de vie et perte d'autonomie. C'est pourquoi il nous apparaît crucial de mettre systématiquement en balance ce risque de dépendance secondaire majeur avec une exérèse simple sous anesthésie locale d'une tumeur primitive débutante de petite taille, quel que soit l'âge du patient.

Dans notre étude, la plupart des patients (75%) vivaient dans des zones rurales ou semi-rurales de la région « Occitanie-Midi-Pyrénées ».

Au cours de la période d'étude, la démographie médicale française a fait l'objet de changements importants³⁸, avec une diminution progressive du nombre de médecins (principalement des spécialistes d'organe, mais également des spécialistes de médecine générale) dans les zones rurales. Plus particulièrement, le nombre total de dermatologues en France était de 4003 en 2016³⁹ avec une densité nationale moyenne de 6 dermatologues pour 100 000 habitants, et une densité de 1,3 dermatologue pour 100 000 habitants dans certaines zones rurales de la région « Occitanie-Midi-Pyrénées »⁴⁰; et un effort de renouvellement des populations insuffisant autorisant la formation de seulement 3 nouveaux dermatologues par an.

Cette diminution de la densité de dermatologues a considérablement aggravé la difficulté d'accès à une expertise dermatologique dans de nombreuses régions de France, et plus particulièrement des zones rurales de notre région et peut avoir significativement altéré la mise en œuvre des procédures diagnostiques dans la population de l'étude.

Une étude prospective, publiée en 2008, rapportait que la prévalence des cancers cutanés non diagnostiqués chez les patients hospitalisés dans des unités de soins de longue durée dans un hôpital gériatrique en France était de 5,6%, dont 30% de ces tumeurs cutanées étaient des CEC.³⁴ Dans cette étude, 70% des patients étaient hospitalisés depuis plus d'un an et 84% des lésions étaient situées sur la tête et le cou. L'auteur concluait qu'il s'agissait plutôt d'un manque de formation dermatologique avec un défaut de reconnaissance d'une tumeur cutanée maligne par l'équipe médicale et para médicale, plutôt qu'une décision raisonnée ne pas traiter le cancer chez des patients âgés dépendants.

Un article récemment publié décrivant la prise en charge du CEC avancé en Allemagne rapporte également une description sociodémographique d'une cohorte de 190 patients.⁴¹ Dans cet article, les comorbidités influençaient la décision sur la thérapeutique spécifique du CEC dans seulement 21% des cas, et la mauvaise prise en charge initiale était également associée à des formes avancées de la maladie. Les auteurs émettaient l'hypothèse que le manque de connaissance et de reconnaissance des cancers cutanés induirait probablement une mauvaise prise en charge initiale de la maladie avec un retentissement sur le pronostic.

Bien entendu, nos résultats doivent être pondérés par les limites imposées par le schéma rétrospectif de notre étude.

De plus, le caractère monocentrique peut avoir induit un biais de sélection ou un effet de centre. Cependant, notre établissement est le seul centre de référence second-tertiaire pour les cancers de la peau dans une région de 3 millions d'habitants. Le processus d'identification des cas n'est pas, avec certitude, exhaustif, mais il a permis de sélectionner

un échantillon au minimum représentatif des patients atteints de CEC avancé dans notre région.

On peut également supposer que la conception rétrospective de l'étude a pu induire un biais d'information. Cependant, les données ont été collectées et contrôlées à partir de 2 fichiers indépendants : à partir des fiches informatiques des réunions de concertation pluridisciplinaire et des dossiers médicaux des patients dans l'objectif de limiter ce biais potentiel.

Enfin, notre étude a été conçue pour décrire la population de patients présentant un CEC avancé, et non pour mesurer l'impact de la prise en charge sous-optimale du CEC sur le risque de rechute ou de progression.

Les patients n'ayant pas présenté de progression défavorable d'un CEC ayant fait l'objet d'une prise en charge suboptimale n'ont pas été colligés dans cette étude. Nous ne pouvons donc pas déterminer le niveau de risque d'évolution défavorable auquel cette prise en charge suboptimale expose le patient, mais simplement constater la proportion importante de prises en charges suboptimales dans une population de CEC avancés. Il est cependant reconnu qu'une résection incomplète de la tumeur primitive augmente le risque de récurrence locale, de progression métastatique et de décès.¹⁸ L'incidence de la résection incomplète varie dans la littérature de 7,6% à 17,58%.⁴²⁻⁴⁴ Les facteurs de risques associés à une résection incomplète ne sont pas clairement identifiés. La profondeur du carcinome initial semble avoir de l'importance.^{42,43} Dans l'étude de Brinkman et al., les patients avec un traitement chirurgical incomplet de la tumeur initiale présentaient un risque relatif de mort par CEC significativement accru et estimé à 4,0 (intervalle de confiance à 95%, 2,4- 6,6 ; p <0,001) par rapport à la chirurgie avec des marges saines supra-millimétriques.⁴⁵

V- Conclusions

Notre étude montre que le CEC avancé concerne une population âgée, présentant des comorbidités, avec un état général dans l'ensemble conservé, vivant essentiellement dans un milieu rural/semi rural, où sévit actuellement la dépopulation médicale, dont dermatologues.

Elle montre également une proportion importante de prises en charge initiales suboptimales des CEC dans cette population, selon les recommandations nationales HAS INCa.

Ce résultat suggère que les médecins non-dermatologues, et le personnel para médical devraient être éduqués sur le dépistage, le diagnostic et le traitement de ce cancer.

Des programmes d'éducation professionnelle continue visant à améliorer les connaissances sur le CEC et destinés aux médecins non-dermatologues et au personnel sanitaire devraient être mis en place pour améliorer la prise en charge initiale de ce cancer.

*Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*

Didier CARRIÉ


29/05/2018
Professeur Carle PAUL
RPPS 10002455647
Service Dermatologie
CHU de Toulouse Hôpital Larrey
TSA 30000 - 31056 TOULOUSE Cedex 9

VI- Références

1. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;**146**:283–7.
2. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Aug;**65**:263–279; quiz 280.
3. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jul;**47**:1-17; quiz 18-20.
4. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, et al. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*. 2000 Sep;**143**:513–9.
5. Lott DG, Manz R, Koch C. Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010 Sep 27;**90**:683–7.
6. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;**348**:1681–91.
7. Schmults CD. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma: identification and management. *Adv Dermatol*. 2005;**21**:133–52.
8. Smith KJ, Hamza S, Skelton H. Histologic features in primary cutaneous squamous cell carcinomas in immunocompromised patients focusing on organ transplant patients. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2004 Apr;**30**:634–41.
9. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013 May;**149**:541–7.
10. Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, et al. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol*. 2014 Mar;**150**:280–7.
11. Manyam BV, Gastman B, Zhang AY, et al. Inferior outcomes in immunosuppressed patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Aug;**73**:221–7.
12. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol*. 1986 Oct;**122**:1124–6.
13. 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 Oct;**11**:557–62.

14. Gray DT, Suman VJ, Su WP, et al. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol*. 1997 Jun;**133**:735–40.
15. Ko CB, Walton S, Keczkes K, et al. The emerging epidemic of skin cancer. *Br J Dermatol*. 1994 Mar;**130**:269–72.
16. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012 May;**166**:1069–80.
17. Grange F. Épidémiologie des cancers cutanés en France, dépistage et cancers cutanés. 2008. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-2-287-71050-6_1
18. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions: Guidelines for cutaneous SCC and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;**25**:1–51.
19. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R, et al. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012 Dec;**106**:811–5.
20. Nelson TG, Ashton RE. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: Do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol*. 2017 Jul 13;10.1002/jso.24707
21. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2009 Dec;**37**:443–7.
22. Moore BA, Weber RS, Prieto V, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*. 2005 Sep;**115**:1561–7.
23. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, et al. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;**149**:35–41.
24. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, et al. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1984 Oct;**148**:542–7.
25. Bovill ES, Banwell PE. Re-excision of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma: histological findings influence prognosis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2012 Oct;**65**:1390–5.
26. Institut National Du Cancer. Cancers de la peau - Recommandations et outils d’aide à la pratique. 2017. Available at : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-de-la-peau>

27. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001 Mar 29;**344**:975–83.
28. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senjarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Sep 1;**29**:3419–26.
29. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;**18**:1104–15.
30. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016 10;**375**:1856–67.
31. Salomon G, Maza A, Boulinguez S, et al. Efficacy of anti-programmed cell death-1 immunotherapy for skin carcinomas and melanoma metastases in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol*. 2017 Dec 23;
32. Donaldson MR, Coldiron BM. No end in sight: the skin cancer epidemic continues. *Semin Cutan Med Surg*. 2011 Mar;**30**:3–5.
33. Templier C, Boulanger E, Boumbar Y, et al. Systematic skin examination in an acute geriatric unit: skin cancer prevalence. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jun;**40**:356–60.
34. Fontaine J, Mielczarek S, Meaume S, et al. Incidence of undiagnosed skin cancers in a geriatric hospital. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Oct;**135**:651–5.
35. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, et al. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol*. 2006 Jun;**45**:672–6.
36. Smith DR, Leggat PA. Prevalence of skin disease among the elderly in different clinical environments. *Australas J Ageing*. 2005 Jun 1;**24**:71–6.
37. Chaïbi P, Koenig N, Chebib A, et al. Stratégies thérapeutiques chez les patients âgés atteints d'hémopathies malignes: apport de la gériatrie. *Hématologie*. 2011;**17**:7–17.
38. Conseil National de l'Ordre des Médecins. Démographie médicale 2017. 2017 Nov 21. Available at : <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/2365>
39. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES). Effectifs des médecins par spécialité et mode d'exercice au 1er janvier 2016. 2017 Nov 21. Available at : <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/document.aspx?ReportId=2580>
40. DREES, Ministère de Solidarités et de la Santé. Densité de médecins par spécialité, modes d'exercice regroupés et zone d'inscription. 2017. Available at : <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx>

41. Hillen U, Leiter U, Haase S, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma : A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2018 Apr 14;**96**:34–43.
42. Mirshams M, Razzaghi M, Noormohammadpour P, et al. Incidence of incomplete excision in surgically treated cutaneous squamous cell carcinoma and identification of the related risk factors. *Acta Med Iran*. 2011;**49**:806–9.
43. Khan AA, Potter M, Cubitt JJ, et al. Guidelines for the excision of cutaneous squamous cell cancers in the United Kingdom: the best cut is the deepest. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2013 Apr;**66**:467–71.
44. Ang P, Tan AWH, Goh CL. Comparison of completely versus incompletely excised cutaneous squamous cell carcinomas. *Ann Acad Med Singapore*. 2004 Jan;**33**:68–70.
45. Brinkman JN, Hajder E, van der Holt B, et al. The Effect of Differentiation Grade of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on Excision Margins, Local Recurrence, Metastasis, and Patient Survival: A Retrospective Follow-Up Study. *Ann Plast Surg*. 2015 Sep;**75**:323–6.
46. De Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167 Suppl 2:1–13.

VII- ANNEXE

Annexe 1 : Echelle de Fitzpatrick : classification des types de peau

Echelle de Fitzpatrick - Classification des types de peau

Type de peau	Couleur de peau	Couleur des cheveux (claire à foncée)	Couleur des yeux (plus commune)	Description
I	Blanc ou très pâle	Blond	Bleu, gris, vert	Toujours brûlée, jamais bronzée
II	Teint pâle avec teint beige	Roux ou blond foncé	Bleu	Toujours brûlée, parfois bronzée
III	Beige à brun léger (olive)	Brun foncé	Brun foncé	Parfois brûlée, toujours bronzée
IV	Brun léger ou modéré	Noir	Brun	Rarement brûlée, toujours bronzée
V	Brun à brun foncé	Noir	Brun noir	Rarement brûlée, bronzée plus que la moyenne
VI	Brun foncé à noir	Noir	Noir	Jamais brûlée

Annexe 2 : Classification pronostiques selon les recommandations HAS INCa

Françaises

Tableau : 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)	Niveau ≤ III,	Niveau ≥ IV
Epaisseur	Epaisseur ≤ 3 mm	Epaisseur : > 3 mm

Légende :

**Zone à risque significatif (R+) : les zones péri-orificielles (nez, lèvres, oreille externe (47), paupières), les zones non insolée (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).

Annexe 3 : Synthèse de la prise en charge thérapeutique au stade localisé des CEC selon les groupes histopronostiques (recommandations HAS INCa)

Groupe 1

- Biopsie préalable si doute diagnostique.
- Exérèse chirurgicale avec réparation chirurgicale immédiate :
 - Marges latérales standardisées à 4-6 mm des limites cliniques et marge profonde hypodermique ;
 - Contrôle histologique sur pièce orientée :
 - si marges positives : reprise chirurgicale (chirurgie micrographique si disponible) ;
 - si présence d'un critère histologique de mauvais pronostic : requalification en groupe 2 pour complément éventuel du traitement.

Groupe 2

- Biopsie préalable si doute diagnostique.
- Exérèse chirurgicale :
 - Marges latérales standardisées ≥ 6 mm (si possible 10 mm ou plus) et marge profonde hypodermique ;
 - Contrôle histologique :
 - extemporané et/ou retardé (chirurgie en deux temps) avant tout geste de reconstruction complexe tel qu'un lambeau ;
 - contrôle exhaustif des berges si chirurgie micrographique disponible.
- Discussion sur le type de reconstruction, la nécessité ou non d'un traitement complémentaire et les modalités du suivi.

Annexe 4

Classification TNM (UICC 7^{ème} édition, 2010)

- Tx renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 pas de signe de tumeur primitive
- Tis carcinome in situ
- T1 tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T2 Tumeur > 2 cm dans sa plus grande dimension
- T3 Tumeur s'étendant aux structures profondes telles que muscle, os, cartilage, mâchoire et orbite
- T4 Tumeur avec invasion directe ou périnerveuse de la base du crâne ou du squelette axial
- En cas de tumeurs multiples simultanées, la tumeur possédant la catégorie T la plus élevée sera prise en compte. Le nombre de tumeurs individualisées sera indiqué entre parenthèse.

- NX Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N0 Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional, ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
 - N2 Atteinte d'un seul ganglion lymphatique régional > 3 cm et ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension ou atteintes ganglionnaires multiples, aucune > 6 cm
 - N3 atteinte d'un ganglion lymphatique régional > 6cm dans sa plus grande dimension

- M0 Pas de métastase à distance
- M1 Présence de métastase(s) à distance

Annexe 5 : Critères recherchés dans les dossiers médicaux

Supplementary material : critères recherchés dans les dossiers médicaux			
Concernant le patient	Démographiques	sexe	
		âge	
		OMS	
		Habitat	rural/semi rural/urbain institutionnalisation
	antécédents médicaux	cancer (non dermatologique)	
		cancer cutané	
		cardiaque [insuffisance cardiaque]	
		neurologique	
		troubles cognitifs	
		psychiatrique	
		insuffisance hépatique	
		insuffisance rénale	
		traitements immunosupresseurs	
		inhibiteur de mTOR	
		transplantation d'organe	
		immunosuppression	
Concernant le CEC	Histologiques	niveau de différenciation	bien modéré peu
		kératinisation	
		embolisme	
		neurotropisme	
		Compte rendu histologique incomplet	
		localisation initiale	
	prise en charge initiale	date de la première notification de la lésion suspecte (dans un compte rendu médical)	
		date du diagnostique histologique de la lésion	
		date du diagnostic de stade avancé (rapporté dans le compte rendu médical)	
		chirurgie + examen histopathologique des marges (résultats)	
Concernant le CEC au stade avancé	récidive	locale	
		régionale	
	diagnostiqué au stade avancée d'emblée		
	défaut de PEC initiale	défaut d'identification	
		défaut de caractérisation	
		Compte rendu histologique incomplet	
		défaut de traitement	
	PEC initiale conforme aux recommandations HAS		
	PEC initiale conforme aux recommandations HAS (en excluant les compte rendu histologique incomplet)		
	Traitement au stade avancé	soins palliatifs	d'emblée dans un second temps
		chirurgie	
		chirurgie + radiothérapie	
		chirurgie + chimiothérapie	
		chirurgie + radiothérapie + chimiothérapie	
		chimiothérapie	

Annexe 6 : Caractéristiques des patients qui ont reçu un traitement palliatif d'emblée

Supplementary material : characteristics of patients who received palliative care alone n=40		
sex ratio M/F		22/18
mean age (years old)		88,5
mean ECOG (performance statut)		2
medical history	cancer (except skin)	10 (25%)
	skin cancer	19 (48%)
	heart [cardiac failure]	26 (65%) [13] (33%)
	neurologic	10 (25%)
	cognitive disorder	17 (43%)
	psychiatric	4 (10%)
	renal failure	6 (40%)
	organ transplant recipient	1 (2%)
	immunosuppressed	2 (5%)
areas	rural	12 (30%)
	half rural	20 (50%)
	urban	8 (20%)
nursing home		13 (33%)
cSCC characteristics	locations	
	head and neck	29
	lower member	7
	others	3
	Histology	
	well differentiated _(n=32)	25
	moderately differentiated _(n=32)	4
	poorly differentiated _(n=32)	3
	embolism _(n=13)	3
	neurotropism _(n=14)	4
	keratinisation _(n=22)	20
initial cSSC management	identification defect	18 (45%)
	characterisation defect	0
	treatment defect	8

Annexe 7 : Article soumis au JEADV, en cours de review

Advanced cutaneous squamous cell carcinoma is associated with suboptimal initial management in a cohort of 109 patients

F. Deilhes¹, S. Boulinguez¹, M. Rolland¹, C. Pagès¹, L. Riffaud¹, V. Sibaud¹, C. Paul¹, N. Meyer¹

¹Dermatology Department, Paul Sabatier Toulouse III University, IUC and CHU de Toulouse, Toulouse, France

Journal of European Academy of Dermatology Venereology



Advanced cutaneous squamous cell carcinoma is associated with suboptimal initial management in a cohort of 109 patients

Journal:	<i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Keywords:	advanced cutaneous squamous cell carcinoma, risk factor, epidemiology, management
Note: The following files were submitted by the author for peer review, but cannot be converted to PDF. You must view these files (e.g. movies) online.	
jeadv_coi_PC.doc jeadv_coi_VS.doc	

SCHOLARONE™
Manuscripts

Abstract:

Background: Little is known about the epidemiological characteristics of patients with advanced SCC (A-cSCC).

Method: A retrospective study was conducted on a routine care cohort of 109 patients to identify the epidemiological factors associated with A-cSCC.

Results: The median age was 83 years [IQR = 73.9, 89.8], the median ECOG was 1 [1; 2], and the male to female ratio was 2:1. Sixty percent of the patients had a history of cardiac disease and 22% had cognitive disorders. Seventy-four percent of patients were from rural/semi-rural areas (towns of < 15,000 residents) and 17% were living in nursing homes. The cSCC lesions were on the head and neck in 72% of cases.

Of these 109 patients, 37% (n = 40) were not diagnosed until the disease was in an advanced stage, indicating a lack of cSCC identification. In the remaining 69 patients, 7% did not received treatment within 3 months of the cSCC being identified, 62% had an incomplete histological report (according to the HAS histological prognostic criteria), and 37% had incomplete or inadequate treatment.

Conclusion: Our study shows that advanced cSCC is associated with incomplete initial treatment, in an elderly population with good general condition, living in rural or semi-rural areas. We hypothesise that a lack of access to good oncological and dermatological expertise may have led to underestimation of the cSCC's aggressiveness and/or therapeutic mismanagement.

Introduction:

Cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is a common skin cancer resulting from malignant proliferation of keratinizing cells of the epidermis or its appendages. It accounts for 20% of all skin cancers.¹ The incidence of cSCC has increased over the past 30 years all over the world, with variable rates depending on the studies and countries.²⁻⁴ The annual incidence of cSCC in France is estimated at about 30/100,000 inhabitants (HAS 2009).⁵ cSCC is mostly diagnosed in elderly patients, with a mean age of 76 years at the diagnosis.⁵

cSCC can develop under several conditions, including chronic inflammation, toxic exposure, ionizing radiation and cumulative chronic ultraviolet radiation exposure, which is the strongest environmental risk factor for cSCC development. This partially explains the late median age of onset of the cSCC.⁶

The management of cSCC is standardized.⁷ Currently, surgical excision of the primary tumour is the first-line treatment for this cancer. French national guidelines recommend that primary cSCC should be treated according to their risk of recurrence (high versus low) with enlarged surgical excision and/or radiation therapy (HAS 2009⁵) (Figure 1). In addition, French guidelines define which histopathological criteria should be included in the final report to allow for optimal management of the disease (e.g.: differentiation, perineural invasion, and vascular or lymphatic embolism) (HAS 2009).

Over a period of 10 years, 1.9–9.9% of cSCC cases will progress towards locally advanced or metastatic forms of the disease⁸⁻¹¹. Approximately 85% of metastases involve regional lymph nodes, followed by distant metastases in the lungs, liver, brain, skin and bones.

To date, the population of patients with advanced and/or metastatic cSCC (A-cSCC) has not been characterized extensively. More specifically, sociodemographic data, medical history and therapeutic management of the primary cSCC have not been reported to our knowledge.

A-cSCC have mostly been related to clinical-pathological and/or host-related criteria such as immune depression or genetic disorders.^{12,13} In fact, some clinical and histological parameters have been clearly established as high-risk prognostic factors associated with a worse prognosis. Clinical parameters include location (ear, lip, medial face, chronic inflammatory lesion) and diameter (> 2 cm). Histological parameters include a moderately or poorly differentiated grade, an acantholytic, spindle or desmoplastic subtype, the presence of perineural invasion^{14,15} and the maximum vertical tumour thickness (> 2 mm). Newer factors such as positive re-excision margins have been identified as an independent risk factor for local and regional recurrence.¹⁶

We hypothesised that a significant proportion of A-cSCC cases may be associated with sociodemographic factors, or deficiencies in the initial management of the disease. To address this issue, we conducted a retrospective analysis to identify factors associated with A-cSCC.

Method:

A retrospective, descriptive, single-centre study was conducted on a routine care cohort of A-cSCC patients at our tertiary referral centre. A-cSCC was defined as cSCC with distant metastasis and/or those patients whose initial treatment, as evaluated by a multidisciplinary team, could not be performed with surgical excision under local/regional anaesthesia only. All cSCC cases (n=1622) registered in the regional dermatology tumour database from 1 January 2012 to 31 December 2015 were reviewed. Over this 3-year period, a total of 109 patients with A-cSCC were identified and analysed. Since our facility is the only referral centre for skin cancers in a region with 3 million inhabitants, this methodology allowed a representative study population to be selected.

The following data were retrieved from the medical records of each patient and from the electronic report form of our regional dermatology tumour database: Demographic characteristics, medical history, living conditions, along with characteristics of the A-cSCC lesions (location, histology and histological prognosis criteria, therapeutic history of the tumour when relevant) (see supplemental material for exhaustive description of variables).

A model of theoretic optimal management of the primary cSCC was constructed using the French national guidelines (Figure 1, 2). Possible deficiencies were identified for each patient, then collected and categorised as follows: deficiency in identification of the primary tumour (i.e. the lesion was not referred for management before advanced stage of the disease whether or not the patient had undergone medical follow-up for any reason); deficiency in the characterization/diagnosis of the primary tumour (i.e. cutaneous abnormality was identified by a physician, but no biopsy was taken); deficiency in the pathology report (i.e. one or more validated histological prognostic criteria were not reported on the initial pathology report); deficiency in the initial therapeutic procedure (i.e. no treatment was proposed for a cSCC, or incomplete surgical excision, additional surgery or additional radiotherapy was not proposed). Analyses were performed using GraphPad Prism statistical software, release 6.0 (GraphPad, La Jolla, CA, USA). Quantitative variables are presented as their mean [95% CI] or median [interquartile range], according to their distribution. Qualitative variables are presented as percentages of the analysed data.

Results:

The median age of the 109 patients with A-cSCC was 83.4 years [Interquartile Range – IQR: 73.9–89.8], with a M/F sex ratio of 2. The median ECOG performance status (PS) at the time of A-cSCC diagnosis was 1 [IQR: 1–2]. A large majority (84%) of patients had history of comorbidities, mostly (61%) of cardiac origin (including 24% with congestive heart failure), non-cutaneous malignancy (22%) or acquired cognitive impairment (22%) (Table 1).

Nine percent of patients presented history of transplant organ, 18% were considered as immunodepressed, due to either drugs or haematologic malignancies.

Two-thirds (67%) of study population lived in rural or semi-rural areas, defined as a population basin with less than 1,000 inhabitants or between 1001 and 15,000 inhabitants. (Table 1) A large majority of A-cSCC lesions (73%) were located on the head and neck, 12% on the lower limbs and 11% on the upper limbs. The cSSC differentiation grade, when available on pathologic report, was reported as “well differentiated”, “moderately differentiated” or “poorly differentiated” for 68%, 21%, and 11% of lesions respectively (n= 95/109). Other histoprognosis criteria such as intravascular embolism were reported on pathologic report for 21% of tumours cSSC (n=38) or neurotropism for 41% (n=64). (Table 2)

After evaluation by the dermatology tumour board at our facility, palliative care were recommended for 37% of patients (for details see supplementary material), surgery plus radiotherapy for 22% and chemotherapy for 16%. The remaining 25% of patients were treated with a complex protocol associating neo-adjuvant chemotherapy, then surgery plus radiotherapy. A secondary palliative care recommendation was made for 19% of the 69 patients in whom curative therapy was attempted, due to either tumour worsening or PS impairment (Table 2).

Only 14% (n=15) of the 109 patients fulfilled all steps of the theoretic management of a cSCC (Figure 1,2). Thirty-seven percent (n=40) of patients were not referred to a specialised cancer centre for the management of their cSCC before the disease reached an advanced stage; these patients were considered as having a deficiency in the identification of the primary tumour.

For the remaining 63% (n=69) of patients, a delay of more than 3 months between first medical observation of the lesion and a tumour biopsy being performed was identified in the medical report in 7% (n=5) of patients. They were considered as having a deficiency in the characterization/diagnosis of the disease. No therapeutic procedure or an incomplete therapeutic procedure was found in 38% (n = 26) of patients. They were considered having a deficiency in therapeutic procedure. An incomplete histopathology report was found in 62% (n=43) of 69 patients. They were considered having a deficiency in the histopathology report (Figure 3).

Overall, 35% (n=38) of the 109 patients completed all clinical and therapeutic steps of the theoretical management of cSCC, no matter if the histopathology report was complete or not (Figure 4).

Discussion:

In this study, patients with A-cSCC were mostly elderly and living in rural or semi-rural areas in France.

Progression towards an A-cSCC is a rare, contextual and possibly avoidable event. Our study shows that a large majority of advanced cSCC cases have a deficiency in the theoretical optimal management of the primary tumour. Progression of cSCC to an advanced form results solely from intrinsic aggressiveness of the tumour in only 35% of patients that completed all clinical and therapeutic steps of the theoretical management of primary cSCC. This suggests the prognosis of the disease strongly depends on its initial management of the disease.

The overall incidence of skin cancer is increasing worldwide¹⁷, in part because of recreational sun exposure and ageing of the population. The prevalence of skin cancer in the geriatric population ranges from 2.1%–8.3% in geriatric units or nursing homes, and 9–12% in dermatology clinics^{18–21}. In our study, 41% of the patients had a deficiency in the theoretical optimal diagnosis procedure (including lack of lesion identification and lack of histopathological assessment of the tumour). A majority of patients had a medical history of chronic disease and were receiving regular medical follow-up by a general practitioner or a non-dermatologist physician. A large majority of A-cSCC lesions were located on the head and neck, which means a suspicious lesion should be obvious to detect, even for a non-dermatologist physician. We can hypothesise that most lesions occurred in compromised patients, which resulted in the practitioner not pursuing any diagnostic explorations. However, although the median age was 83 years and 84% of patients had comorbidities, the median ECOG performance status was 1 thus this hypothesis is not valid in at least 50% of patients. It has been suggested that therapeutic strategies in elderly patients should aim at specific survival, relapse-free survival and better survival instead of overall survival, since the latter is rarely compared to the average survival in the corresponding age group.²² Similarly, the age of the majority of our patients should not have been a reason for therapeutic wandering. Finally, in elderly patients, possible fragility and the risk of secondary dependence with altered quality of life resulting from the progression of a cSCC must be balanced with the risks of surgical excision under local anaesthesia.

On the other hand, most patients (75%) were living in rural or semi-rural areas. Over the study period, there was a significant change in the French medical demographics²³, resulting in a progressive decrease in the number of physicians (mostly specialists) in rural areas. The total number of dermatologists in France was 4003 in the year 2016²⁴ with a national density

of 6 dermatologists per 100,000 inhabitants, and a density of 1.3 dermatologist per 100,000 inhabitants in some rural areas of our region.²⁵ This dramatic decrease in the density of dermatologists has significantly worsened the availability of dermatology expertise in many areas of France, and may have significantly impaired the diagnosis in the study cohort. A prospective study published in 2008 reported that the prevalence of undiagnosed skin cancers among patients hospitalized in long-term care units in a geriatric hospital in France was 5.6%, among which 30% were cSCC.¹⁹ In that study, 70% of patients had been hospitalized for more than 1 year, and 84% of lesions were located on the head and neck. The author concluded there were a lack of dermatological training and a lack of awareness of skin cancer, rather the decision being made not to treat the cancer. A recently published article describing the management of advanced cSCC in 190 patients also reports on social demographic description of the patients.²⁶ In this paper, non-malignant comorbidities influenced the decision on SCC-specific therapy in only 21% of cases, and initial mismanagement was also associated with advanced forms of the disease. The authors hypothesize that lack of awareness of skin cancer probably induces initial mismanagement of the disease and impair the prognosis of the disease. Our results must be weighed against the limits of the retrospective design of this study. Since it was a retrospective single-centre study, there is a possible selection bias or a centre effect. However, our facility is the only referral care centre for skin cancers in a region with 3 million inhabitants, thus the identification process allowed a representative sample of patients to be selected. One may also hypothesise that the study's retrospective design may have induced an information bias. To counter this possibility, the data were collected twice, from the individual case report forms and from the reports of the dermatology tumour board. Finally, our study was designed to describe the population of patients with advanced cSCC, not to measure the impact of suboptimal care of cSCC on the

risk of relapse or progression. Patients with suboptimal initial care of a cSCC and a good outcome were not evaluated nor compared with the study population.

It is recognised that incomplete resection increases the risk of local recurrence, metastatic progression and death.⁵ The incidence of incomplete resection varies in the literature from 7.6% to 17.58%.^{27–29} The risk factors associated with incomplete resection are not clearly identified. The depth of the initial carcinoma seems to matter.^{27,28} In the study by Brinkman *et al.*, patients with incomplete surgical treatment of the initial tumour had an increased relative risk of dying from SCC of 4.0 (95% confidence interval, 2.4–6.6; P <0.001) compared to surgery with clear margins.³⁰

Conclusion:

Our study highlights the impact suboptimal initial care of cSCC cases in its progression towards advanced stages of the disease, and strongly suggests that non-dermatologists should be educated on the screening, diagnosis and treatment of this cancer. Continuous medical education programs aimed at improving knowledge about cSCC aimed at non-dermatologists and paramedical staff should be set-up to improve the management of this common cancer.

References:

1. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol*. 2010 Mar;**146**:283–7.
2. Gray DT, Suman VJ, Su WP, et al. Trends in the population-based incidence of squamous cell carcinoma of the skin first diagnosed between 1984 and 1992. *Arch Dermatol*. 1997 Jun;**133**:735–40.
3. Ko CB, Walton S, Keczkes K, et al. The emerging epidemic of skin cancer. *Br J Dermatol*. 1994 Mar;**130**:269–72.
4. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012 May;**166**:1069–80.
5. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions: Guidelines for cutaneous SCC and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Dec;**25**:1–51.
6. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;**167** Suppl 2:1–13.
7. Institut National Du Cancer. *Cancers de la peau - Recommandations et outils d'aide à la pratique*. 2017. Available at: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-de-la-peau>
8. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R, et al. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012 Dec;**106**:811–5.

9. Nelson TG, Ashton RE. Low incidence of metastasis and recurrence from cutaneous squamous cell carcinoma found in a UK population: Do we need to adjust our thinking on this rare but potentially fatal event? *J Surg Oncol*. 2017 Nov;**116**:783-788.
10. Schmultz CD, Karia PS, Carter JB, et al. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013 May;**149**:541-7.
11. Mourouzis C, Boynton A, Grant J, et al. Cutaneous head and neck SCCs and risk of nodal metastasis - UK experience. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2009 Dec;**37**:443-7.
12. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Aug;**65**:263-279; quiz 280.
13. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;**348**:1681-91.
14. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, et al. Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;**149**:35-41.
15. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, et al. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1984 Oct;**148**:542-7.
16. Bovill ES, Banwell PE. Re-excision of incompletely excised cutaneous squamous cell carcinoma: histological findings influence prognosis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2012 Oct;**65**:1390-5.

17. Donaldson MR, Coldiron BM. No end in sight: the skin cancer epidemic continues. *Semin Cutan Med Surg*. 2011 Mar;**30**:3–5.
18. Templier C, Boulanger E, Boumbar Y, et al. Systematic skin examination in an acute geriatric unit: skin cancer prevalence. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Jun;**40**:356–60.
19. Fontaine J, Mielczarek S, Meaume S, et al. Incidence of undiagnosed skin cancers in a geriatric hospital. *Ann Dermatol Venereol*. 2008 Oct;**135**:651–5.
20. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, et al. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol*. 2006 Jun;**45**:672–6.
21. Smith DR, Leggat PA. Prevalence of skin disease among the elderly in different clinical environments. *Australas J Ageing*. 2005 Jun 1;**24**:71–6.
22. Chaïbi P, Koenig N, Chebib A, et al. Stratégies thérapeutiques chez les patients âgés atteints d'hémopathies malignes: apport de la gériatrie. *Hématologie*. 2011;**17**:7–17.
23. Conseil National de l'Ordre des Médecins. *Démographie médicale*. 2017. Available at: <https://www.conseil-national.medecin.fr/node/2365>
24. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. *Effectifs des médecins par spécialité et mode d'exercice au 1er janvier 2016*. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2017. Available at: <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/document.aspx?ReportId=2580>
25. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. *Densité de médecin par spécialité, modes d'exercice regroupés et zone d'inscription*. 2017. Available at: <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx>

26. Hillen U, Leiter U, Haase S, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018 Apr 14;**96**:34–43.
27. Mirshams M, Razzaghi M, Noormohammadpour P, et al. Incidence of incomplete excision in surgically treated cutaneous squamous cell carcinoma and identification of the related risk factors. *Acta Med Iran*. 2011;**49**:806–9.
28. Khan AA, Potter M, Cubitt JJ, et al. Guidelines for the excision of cutaneous squamous cell cancers in the United Kingdom: the best cut is the deepest. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. 2013 Apr;**66**:467–71.
29. Ang P, Tan AWH, Goh CL. Comparison of completely versus incompletely excised cutaneous squamous cell carcinomas. *Ann Acad Med Singapore*. 2004 Jan;**33**:68–70.
30. Brinkman JN, Hajder E, van der Holt B, et al. The Effect of Differentiation Grade of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on Excision Margins, Local Recurrence, Metastasis, and Patient Survival: A Retrospective Follow-Up Study. *Ann Plast Surg*. 2015 Sep;**75**:323–6.

Legends to figures and tables :

Figure 1: Initial management of cSCC: French guidelines (HAS Inca 2009)

Figure 2: Model of theoretic initial management of cSCC cases

Figure 3: Distribution of deficiencies in the initial management of cSCC cases

Figure 4: Characteristics of initial theoretic management of cSCC cases

Table 1: Demographic characteristics of patient with A-cSCC

Table 2: Characteristics of A-cSCC

Supplementary material:

- criteria searched in medical files
- characteristics of patients who received palliative care alone n=40

Theoretic initial management	Identification	characterization	Treatment	
		Histological confirmation of the cancerous nature	Histological criteria	
HAS Guidelines	Suspicious lesions *During a dermatological surveillance *During a medical examination (excluding dermatology)	*Biopsy / excision *Within 3 months	- Pronostic group :	Efficiency control
			*Group 1 : low risk	*Histological margin Millimeter
			*Group 2 : high risk	
			- Treatment :	
			*Surgery with surgical margin *And/or radiotherapy	

Figure 1

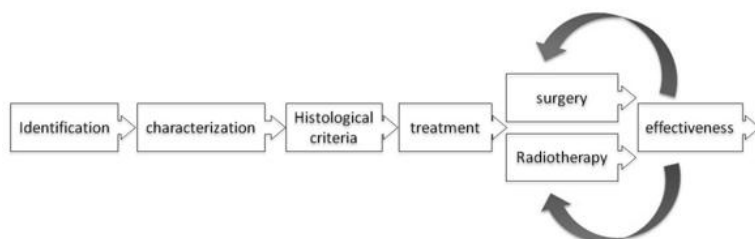


Figure 2

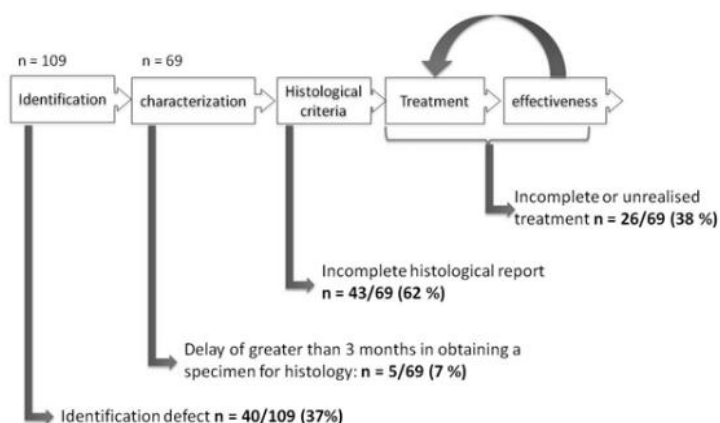


Figure 3

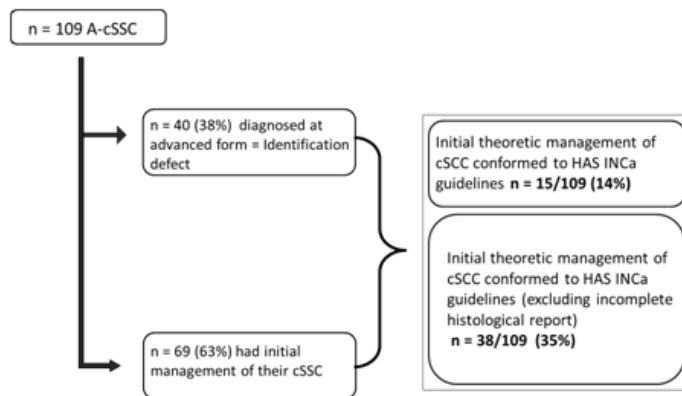


Figure 4

Table 1 : Demographic characteristics of n=109 patients with A-cSCC		
sex ratio M/F		72/37 (~2/1)
median age [IQR]		83.4 [73.9 ; 89.8]
median ECOG [IQR]		1 [1;2]
medical history	cancer (except skin)	24 (22%)
	skin cancer	39 (36%)
	heart [cardiac failure]	66 [26] (61%; [24%])
	neurologic	16 (15%)
	cognitive disorder	24 (22%)
	psychiatric	8 (7%)
	renal failure	11 (10%)
	organ transplant recipient	10 (9%)
	immunosuppressed	20 (18%)
areas	rural	36 (33%)
	half rural	45 (42%)
	urban	27 (25%)
nursing home		18 (17%)

Table 2 : Characteristics of n = 109 A-cSCC			
Initial location	1) head and neck		80 (73%)
	2) lower limbs		13 (12%)
	3) upper limbs		12 (11%)
	4) posterior side of the trunk		3
	5) anterior side of the trunk		1
Hitologic criteria of initial cSCC	differentiation	well	65
	grade n=95	moderate	20
		poorly	11
	embolism n=38		8
	neurotropism n=41		17
keratinisation n=64		55	
Diagnosed at advanced stage			40 (37%)
Treatment at the advanced stage	supportive care only		40
	surgery		1
	surgery + radiotherapy		24
	surgery + chemotherapy		4
	surgery + radiotherapy + chemotherapy		8
	chemotherapy		17
	chemotherapy + radiotherapy		15
	Palliative care recommended after second review in multidisciplinary meeting		13

Le carcinome épidermoïde cutané avancé est associé à une prise en charge initiale sous-optimale dans une cohorte de 109 patients

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte: En France, la prise en charge du carcinome épidermoïde cutané (CEC) est définie par les recommandations HAS INCa 2009. Peu de données sont disponibles sur les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints d'un CEC avancé.

Objectif: Identifier le profil épidémiologique de ces patients.

Méthode: Une étude rétrospective, descriptive, monocentrique a été menée sur une cohorte de soins courants : 109 patients avec un CEC avancé ont été inclus entre 2013 et 2016.

Résultats: Dans notre cohorte, l'âge médian était de 83 ans [IQR = 73,9, 89,8], l'OMS médian était de 1 [1; 2], et le ratio hommes/femmes était de 2/1. Soixante pourcent des patients avaient des antécédents de maladie cardiaque et 22% avaient des troubles cognitifs. Soixante-quatorze pourcent des patients venaient de zones rurales/semi-rurales (villes de moins de 15 000 habitants) et 17% vivaient en structure. Les CEC étaient localisés au niveau tête et cou dans 72% des cas. Parmi ces 109 patients, 37% n'ont pas été diagnostiqués jusqu'à ce que la maladie soit à un stade avancé, ce qui indique un manque d'identification du CEC. Chez les 69 patients restants, 7% n'ont pas eu de prise en charge diagnostique ou thérapeutique dans les 3 mois suivant l'identification du CEC, 62% avaient un compte rendu histologique incomplet (selon les critères histopronostiques HAS), et 38% avaient un traitement incomplet ou non réalisé.

Discussion et conclusion : Notre étude montre que le CEC avancé concerne une population âgée, présentant des comorbidités, avec un état général dans l'ensemble conservé, vivant essentiellement dans un milieu rural/semi rural, où sévit actuellement la dépopulation médicale, dont dermatologues, et qu'une proportion importante des prise en charge initiale des CEC étaient suboptimales selon les recommandations nationales HAS INCa.

Ce résultat suggère l'intérêt de l'éducation au dépistage, au diagnostic et au traitement des médecins non-dermatologues et du personnel para médical.

TITRE EN ANGLAIS: Advanced cutaneous squamous cell carcinoma is associated with suboptimal initial management in a cohort of 109 patients

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique dermatologie-vénérologie

MOTS-CLÉS : carcinome épidermoïde cutané avancé, épidémiologie, facteurs de risques

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Nicolas MEYER