

Année 2018

2018 TOU3 1557

# THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPECIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

**Emilien CHABRILLAC**

*Le 6 septembre 2018*

**Intérêt de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge des  
carcinomes épidermoïdes cutanés de haut risque**

Directeurs de thèse : Pr Sébastien VERGEZ, Pr Nicolas MEYER

## JURY :

<b>Monsieur le Professeur Elie SERRANO</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur Nicolas MEYER</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur Raphaël LOPEZ</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur Olivier DEGUINE</b>	<b>Suppléant</b>
<b>Madame le Professeur Anne LAPRIE</b>	<b>Membre invité</b>



### **A Monsieur le Professeur Elie Serrano**

Vous êtes un parfait chef de service par l'autorité et le respect que vous imposez, tout en restant accessible et soucieux du bien-être de tous les membres de votre équipe. La rhinologie paraît plus claire en vous écoutant, et on la croirait presque simple en vous voyant opérer. Votre pédagogie au bloc opératoire comme en consultation est très précieuse, et j'espère pouvoir continuer à en bénéficier aussi longtemps que possible.

### **A Monsieur le Professeur Sébastien Vergez**

Je te dois ma passion pour la chirurgie cervico-faciale, la cancérologie, mon cursus, mon mémoire de DES et ma thèse. Tu as toujours été là, disponible, alors que tu es sur tous les fronts. Tu as accepté mes fautes avec beaucoup de patience. Ta pédagogie, ton éloquence, tes compétences chirurgicales, tes connaissances, et ton humour font de toi un chef qui fait l'unanimité absolue parmi les internes. Tu as beaucoup de mérite dans ta carrière, qui ne fait que commencer et qui s'annonce très riche.

### **A Monsieur le Professeur Nicolas Meyer**

Merci pour ton investissement précieux et ta réactivité dans mon projet de thèse. J'ai été impressionné par ton aisance dans la recherche et la publication. J'ai particulièrement apprécié ton pragmatisme et la clarté de tes recommandations. Le travail n'est pas encore achevé, mais je sais que j'ai avec toi et Sébastien toutes les chances de mon côté.

### **A Monsieur le Professeur Olivier Deguine**

Votre aisance chirurgicale est frappante, et votre investissement dans l'enseignement est un atout précieux à ce stage, que j'ai adoré et trouvé très formateur. Vous restez en plus très accessible et sympathique. J'ai énormément appris en travaillant avec vous, dans ce service dont le bon fonctionnement doit beaucoup à votre rigueur.

### **A Monsieur le Professeur Raphaël Lopez**

J'ai beaucoup aimé travailler à vos côtés, avec votre bonne humeur, votre humour, tout en restant patient et redoutablement efficace. Votre aisance en chirurgie cervico-faciale est sans pareille. Mon recueil de thèse doit beaucoup à votre importante activité en oncodermatologie, je vous suis très reconnaissant de votre collaboration.

### **A Madame le Professeur Anne Laprie**

J'ai un profond respect pour ton investissement inconditionnel en clinique sans négliger la recherche et l'enseignement. Toujours dans une ambiance amicale, tu m'as énormément appris durant ce semestre que je considère comme l'un des plus intéressants de mon internat. Nous espérons tous voir la proton-thérapie à l'IUC : tu en mérites largement son attribution !

## A mes maîtres d'internat

- **Monsieur le Professeur Bernard Fraysse** : votre carrière hors norme est une fierté pour l'ORL toulousain. Votre talent chirurgical, votre raisonnement scientifique, vos capacités d'orateur, votre aura et votre sympathie envers moi m'ont profondément marqué.
- **Madame le Professeur Virginie Woisard** : votre investissement sans limite pour la recherche, la clinique et l'enseignement est très estimable. Vous avez toujours été très disponible et très aimable avec moi, malgré votre emploi du temps dantesque.
- **Monsieur le Professeur Matthieu Marx** : merci pour ta disponibilité, pour la touche d'humour que tu apportes en permanence, mais aussi pour ta pédagogie au bloc opératoire, appréciée de tous.
- **Monsieur le Professeur Frédéric Lauwers** : vous êtes parmi ceux que j'estime le plus. Déjà très investi dans l'enseignement et dans l'activité de recherche, vous êtes omniprésent au bloc opératoire, dans les staffs et dans la gestion du service. C'est pourtant votre humanisme qui m'a le plus marqué, entre votre investissement humanitaire de cœur au Cambodge, la confiance et le soutien que vous avez pu m'apporter. Vous m'avez permis de « garder la tête haute ».
- **Monsieur le Professeur Franck Boutault** : j'ai passé un excellent semestre dans le service dont vous avez été le chef par le passé. Je vous remercie également de votre pédagogie au bloc opératoire.
- **Monsieur le Professeur Marcel Dahan** : je vous remercie de votre accueil très chaleureux en chirurgie thoracique. Votre bienveillance envers les patients m'a beaucoup marqué, tout comme votre efficacité chirurgicale.
- **Monsieur le Professeur Laurent Brouchet** : merci pour ce semestre très enrichissant et pour votre amabilité. Je me rappellerai toujours de vos talents de chirurgien, de votre humour et du soutien que vous m'avez apporté.

## Aux médecins des différentes équipes d'ORL

Merci à vous tous, de m'avoir rendu heureux de me lever tous les matins pour aller travailler : un métier intéressant n'est plus rien s'il n'est pas pratiqué dans une bonne ambiance.

- **Henry Laporte** : chirurgicalement épatant d'efficacité et humainement très apprécié, vous avez énormément de mérite dans l'œuvre de votre vie. Tous les internes ont adoré le stage à Villefranche, on vous doit beaucoup. Nous pensons beaucoup à vous en ces moments difficiles. Encore une fois, MERCI pour tout.
- **Luc bonnal** et **François Caces**, les autres villefranchois qui m'ont fait découvrir la spécialité.
- **Anne Decotte** : tu as réussi à monter une très belle activité de pointe à Larrey, où tu t'es fait une place bien méritée. Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

- **Sabine Crestani** : merci pour tes compétences de pointe et ta disponibilité quand on a besoin de toi... Je reconnais qu'on a beaucoup de lacunes en phoniatry !
- **Guillaume De Bonneze** : tu es très compétent et très simple, c'est toujours agréable et constructif de discuter avec toi. Ton esprit chercheur apporte beaucoup au service.
- Aux anciens chefs de Larrey : **Julie Demeslay, Christelle Tavergnier, Btissam Fihri, Mark Chapelier** et **Gaël Espinasse** (l'organisateur professionnel des week-ends à San Sebastian). Que des gens géniaux qui ont contribué à la bonne ambiance et à l'attrait de la spécialité.
- **Josiane Percodani** : vos talents chirurgicaux manquent beaucoup au service !
- **Emmanuelle Mouchon** : je te découvre tardivement et je comprends pourquoi on t'a ouvert les portes du service. Tu es très travailleuse, toujours disponible et très compétente. Merci de tout ce que tu m'apportes !
- **Jérôme Sarini** : vous faites partie de ceux qui ont le plus compté pour moi, grâce à votre patience au bloc et votre pédagogie. Vous êtes celui qui m'a appris en premier, et même réappris à faire parfaitement les gestes de bases, car tout compte. Toujours calme et perfectionniste, vous restez le meilleur de la région dans votre domaine. Merci pour tout.
- **Agnès Dupret-Bories** : brillante chercheuse, très humaine avec tes patients, ta carrière est plus qu'impressionnante. Pourtant tu restes quelqu'un de très simple et modeste, avec qui j'adore me lâcher ! Ne change rien !
- **Benjamin Vairel** : tu es un de ceux avec qui j'aime le plus bosser. Toujours en se marrant, tu es aussi chirurgicalement très pédagogue et pointu dans beaucoup de domaines. Merci pour ton humour et ta simplicité. PS : « ça marchera jamais ».
- **Clément Gauche** : chef modèle et ami, t'es un mec en or, au boulot comme en dehors. Je suis navré que tu aies eu le mal des transports à ton EVG...
- **Marie-Noëlle Calmels** : tu es peut-être celle qui a les capacités chirurgicales les plus variées. Tu as une place essentielle dans ce service de Purpan, merci pour tout ce que tu nous apprends.
- **Marie-Josée Esteve-Fraysse** : vos compétences extrêmement poussées en audiophonologie sont sans égal à Toulouse. J'ai beaucoup appris de vous, de votre patience et de votre bienveillance envers les patients.
- **Blandine Baladi** : j'ai toujours aimé bosser avec toi, dans la bonne humeur et avec le sourire !
- **Boris Lescure** : merci pour ton humour et pour tout ce que tu m'as appris. Tu as été un des chefs qui a le plus compté pour moi.

### A mes anciens co-internes devenus chefs

- **Aurélien Sadeler** : ton départ a laissé un grand vide, on parle encore de toi avec tristesse à Larrey ! J'espère qu'on pourra se côtoyer encore longtemps ! Pour Tarbes, c'est non !
- **Charles-Edouard Molinier** : le mec parfait et inégalable. Merci pour tout ce que tu apportes à l'ORL purpanais.
- Le duo infernal **Julie Discher** et **Alexandra Weckel** : beaucoup d'humour et de bonne humeur, j'ai beaucoup aimé bosser avec vous !

### Aux autres médecins qui ont compté pour moi

- **Michel Gigaud** : vous êtes un grand pédagogue, votre éloquence et votre lyrisme sont inimitables, et votre soutien dès le plus jeune âge est précieux. L'internat et l'hôpital vous sont redevables.
- **Michel Rives** : merci pour tout ce que vous m'avez transmis de votre culture médicale et extra-professionnelle (le sport, la nature...) au cours de ce semestre passionnant.
- Aux chirurgiens thoraciques qui m'ont fait découvrir la chirurgie générale : **Claire Renaud** (la force tranquille, toujours de bonne humeur), **Jean Berjaud** (l'autorité et l'humour), **Florent Charot** (merci pour ta disponibilité et ta sympathie).
- **Franck Delanoë** : tu as ouvert ma curiosité pour la recherche, j'ai adoré travailler avec toi grâce à ton accueil chaleureux et ton investissement passionné dans ta spécialité. Une carrière prometteuse et méritée te tend les bras, ce sera un plaisir d'avoir à nouveau affaire à toi ! Un merci au passage aux autres CMF : **Samuel Muller**, **Ambre De Berail**, **Céline Dekeister**, **Cédrik Sainte-Marie**.

### A la grande famille des co-internes d'ORL

- Julie Isquierdo : la meilleure. J'ai toujours adoré te fréquenter, au travail comme en dehors, et j'espère que ce n'est que le début ! Comment ne pas citer Ségolène Georg, quasiment interne d'ORL, toujours dans les bons coups. Merci de votre présence et de votre humour quand je n'avais pas le moral !
- Sarah Nicolas : 2 semestres avec toi, pour une coopération toujours très agréable, efficace et souvent en se marrant ! Tu fais partie de ces gens qui gardent toujours leur calme, une grande qualité...
- Yohan Gallois : très investi et très disponible, on peut toujours compter sur toi. Merci !
- Charles Mansour : chef des internes à l'unanimité, force tranquille, serviable...
- Paul Mazerolle : je ne sais pas si je dois parler d'amitié ou d'amour, mais ce que je ressens pour toi est très intense ! On ne travaillera jamais ensemble, et c'est bien dommage !

- Pauline Potet : discrète en journée, mais présente jusqu'au bout en soirée ! Collaboration niçoise très agréable au DU, profite bien de ton inter-CHU !
- Cloé Verlhac : merci pour ton humour en toutes circonstances, et ce stage humainement très agréable...
- Fanny Cros : deux stages à déconner avec toi, parfois dans la douleur... Merci de m'avoir supporté (je sais, tu n'avais pas le choix) !
- Aux dernières générations, que je n'ai pas encore beaucoup côtoyé en stage : Bastien Benbassat (la chauve-souris angora), Laura Bossy (blblblbl), Yvener François, Pauline Nieto, Olivier Foucque (t'es rigolo), Pierre Gazda, Axel Rouch, Thanaphone Banh Chong, Nadia El Fasi...
- Et je n'oublie pas non plus les internes qui sont venus nous aider de très loin : Ahmed, Michael, Muna, Saad, Faad et Quentin, le nounours clermontois !

### **A mes co-internes des stages hors ORL**

- En chirurgie thoracique : Mathilde Cazaux et Chloé Serayssol, qui m'ont accompagné dans mes débuts en chirurgie dans une très bonne ambiance.
- En chirurgie maxillo-faciale : Zoé, Amaury, Caroline, Alice, Cheick, Mathieu, Flavie et Sébastien. Un excellent semestre de camaraderie. Zoé, nos cursus pourtant parallèles se croisent souvent, et c'est toujours aussi agréable de collaborer avec toi ! Merci Cheick pour ta déconne permanente, et surtout merci de m'avoir aidé à « choper la gastro ». Amaury tu n'aurais jamais du poster la photo de la naine avec le monsieur tout noir (qui ressemblait à Cheick d'ailleurs), tu as gangréné le groupe whatsapp. Caro, toujours en train de déconner, ça n'a pas de prix. On est ravi d'avoir élargi ton vocabulaire. Un jour LH sera la capitale. Alice, tu es une battante et tu as beaucoup de mérite, tu iras loin !
- Radiothérapie : la Toste, la Pouette, la Couarde, Rominou, Larrousseau et Chacha. Un semestre de geek mais aussi plein d'humour en votre compagnie. Victor, je ne sais toujours pas si tu es profondément débile, ou si tu le fais exprès... Une pensée aux manips qui m'ont bien fait rêver en soirée !

### **Aux autres copains de médecine**

- Julien, Arnaud, Felix, Pierre, Fanny, Ottavia, Laura, Thibault, Aurélien. Je regrette le temps où l'on se voyait souvent. Cette époque comme la D4 où l'on pouvait s'amuser juste avec une baguette de pain...
- Guillaume Schwenzfeier : je me suis fait à ton image, en adoptant certaines de tes qualités et de tes bizarreries, sans jamais t'arriver à la cheville. J'ai passé d'excellents moments grâce à toi, et j'espère que l'aventure continuera. On revient au Colisée quand tu veux. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta nouvelle vie avec Marlène, Colombine et Basile.

- Le bureau de l'internat 2015-2016 : Jérôme Gas, Pierre-Marie Patard, Cécile Jarlot, Fanny Descazeaux, Guillaume Porta, Camille Minet, Zoé Cavallier. De grands moments de solidarité, dans le succès comme dans l'échec (des archéologues retrouveront peut-être la clé de la salle au trésor dans plusieurs siècles). On remet ça quand vous voulez !
- Les copains de la revue, pour ce travail d'amont et cette soirée où l'ambiance était si folle. Il y a des moments d'une vie qui ne s'oublient jamais.
- A la coloc du canal : Julie, Sébastien, Hélène, Tiphaine, Morgane, Quentin, Marie-Julie... Merci de m'avoir récupéré dans le caniveau pour m'offrir gîte, couvert et chaleur humaine. Ça m'a permis de (re)découvrir des gens en or !
- Aux mille et un copains de soirée que je ne peux pas citer.

### **A ma famille**

Merci de votre soutien inconditionnel et de votre confiance en moi, du début à la fin de mes études. Votre fierté a toujours été mon moteur, et je ne serais jamais arrivé là sans vous.

Merci à Quentin, grand frère et modèle. Nos vies ont pris des chemins différents, nos compétences sont opposées et complémentaires à la fois, mais on partage la même ambition : viser toujours plus haut. Ton aide est précieux et je sais que je peux compter sur toi en toute circonstance. Je te dois beaucoup, notamment pour mon appartement, et je ne te dis jamais assez que je suis fier de toi.

Merci à Denise, pour ton amabilité, ta gentillesse et ton soutien bienveillant.

Une pensée pour ceux qui s'en sont allés trop tôt : Dada, qui a sans doute éveillé la vocation en moi, Jenny, Dandy, Manou, Claude. Je reconnais en moi certaines de vos qualités : toutes étaient dans mes gènes, je n'ai pas eu besoin d'aller en chercher ailleurs.

Et enfin merci aux chats, qui ont patiemment bercé mes révisions.

### **A Alexia**

Merci pour ta patience envers moi, ne change rien à ce que tu es : parfaite.

### **A mes amis**

- Clément, aka Monty : je devrais écrire un chapitre sur toi mais je vais me retenir. Tu es un exemple par ta philosophie de vie. Rien n'est plus pareil ici depuis que tu es à La Réunion, mais c'est une très belle aventure que tu vis avec Mika. Tu peux être fier de Marcelin, mon filleul, et j'apprends que ce n'est qu'un début ! On s'écrit peu mais je te considère toujours comme mon plus fidèle ami.

- Aux Gagnacais : Manu, Cécile, Romain, Jess, Lionel, Marine, Maxime, Rémy, Julie, Steph, Marc, Oriane, Simon, Mimi, Adil, et je m'arrête là mais la famille a été très nombreuse. J'ai avec vous d'inoubliables souvenirs entre l'été 2008, les férias de Dax, les soirées au Charleston etc. C'est avec vous que j'ai grandi et je ne souhaite pour rien au monde vous perdre de vue !
- Mention spéciale aux « amis de Steph qui vivent en ville » : Marc, Manu, Emmanuelle, Steph, et Amandine. Les soirées en toute simplicité avec vous sont indéniablement celles où je me détends le plus !
- A Mathilde : tu as ta place dans ces remerciements par ton soutien continu durant plusieurs années dont je ne regrette rien. Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite !
- Aux copains de l'aviron et du triathlon : Arthur (enfin ORL !), Guillaume (le mec qui n'a peur d'aucun défi, bientôt ORL par alliance), Matthias, encore Guillaume, Laetitia (amie et coach perso de natation, je te dois beaucoup !). J'ai partagé avec vous le goût du dépassement de soi et de la compétition, qui m'ont amené où je suis professionnellement aujourd'hui. Dédicace au passage à mon aponévrose plantaire, qui a mis une fin prématurée à ma « carrière » sportive, libérant malgré moi pas mal de temps pour le boulot...
- Aux copains de l'ESGCF, avec Kiki et Santa Cruz en tête, pour vos excellentes performances en soirée ! Et la paire de Yannicks, avec qui on a passé cette semaine de débauche espagnole tout simplement inégalable.
- JC et Zaza : les copains du TFC, avec qui j'ai la chance d'encore partager quelques moments de franche camaraderie, de « gigitte »... Quelques années plus tard, vous êtes toujours présents pour faire de la merde de qualité !

### **Aux paramédicaux, sans qui l'on ne serait rien...**

L'équipe de PPR, du bloc et du service, d'ORL et de CMF. Mention spéciale à nos mamans, Coco et Mumu, avec qui travailler est toujours un plaisir.

L'équipe du bloc de Larrey : des plus jeunes aux plus « expérimentées » (Christine, Mumu, Adela, Domi...), c'est toujours un bonheur de travailler avec vous dans la bonne humeur d'un bloc familial, et de vous côtoyer en soirée !

L'équipe du service d'ORL de Larrey : toutes les secrétaires, les cadres, les infirmières avec le quatuor de Célines, Emilie, Lucile, Marie, Stéphanie, Arnaud la grande folle... Je vous en supplie ne foutez pas le bordel ce soir ! Et une grosse pensée pour Nathalie, on a hâte que tu nous reviennes. Votre investissement rend notre travail beaucoup plus simple et agréable. Merci également aux voisins de thoracique chez qui j'ai passé un semestre très agréable !

L'équipe de l'IUC, que des filles hyper compétentes et en or : Asma, Marion, Sabrina, Lucie, Mathilde, Mélissa, Jade, Grenier et toutes les filles du bloc... (je sais, j'en oublie plein)

**Aux statisticiens** qui m'ont mâché le travail des chiffres, et donc grandement facilité la vie : Thomas Filleron, Amélie Lusque et Mélanie Longue.

**A tous ceux que j'ai oubliés**, et je sais qu'il y en a plein.

## Table des matières

<b>Préface .....</b>	<b>17</b>
<b>Première partie : Généralités sur le carcinome épidermoïde cutané et ses précurseurs.....</b>	<b>18</b>
A. Introduction.....	18
B. Rappels histologiques.....	18
C. Epidémiologie.....	21
D. Facteurs de risque de risque de CEC et de leurs précurseurs.....	23
E. Les précurseurs des CEC.....	26
F. Les carcinomes épidermoïdes cutanés invasifs.....	30
G. Les facteurs pronostiques .....	33
<b>Deuxième partie : Prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés.....</b>	<b>43</b>
A. Bilan initial.....	43
B. Traitement chirurgical.....	44
C. Radiothérapie.....	52
D. Chimiothérapie.....	55
E. Prévention .....	56
<b>Troisième partie : Métastases ganglionnaires des carcinomes épidermoïdes cutanés.....</b>	<b>62</b>
A. Généralités et épidémiologie .....	62
B. Localisation des métastases et valeur pronostique .....	63
C. Diagnostic des adénopathies .....	65
D. Classification du statut ganglionnaire .....	68
E. Traitement.....	70
<b>Quatrième partie : Le ganglion sentinelle.....</b>	<b>73</b>
A. Historique et principes .....	73
B. Techniques de repérage.....	74
C. Analyse histologique .....	78
D. Résultat du GS et son impact thérapeutique et pronostique .....	81
E. Avantages et inconvénients .....	82
F. Etat actuel des recommandations du GS dans le CEC.....	85
G. Perspectives .....	86
<b>Cinquième partie : Article scientifique .....</b>	<b>88</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>101</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>102</b>
<b>Bibliographie et références .....</b>	<b>104</b>
A. Bibliographie .....	104
B. Références.....	104

## Préface

Les carcinomes cutanés sont les cancers les plus fréquents de l'homme : leur incidence est d'environ 25 cas par an pour 100 000 habitants en France (1). Ils atteignent majoritairement les zones photo exposées dont l'extrémité céphalique. Le carcinome épidermoïde cutané (CEC) est plus agressif que le carcinome baso-cellulaire, du fait d'un potentiel de dissémination métastatique, préférentiellement lymphophile. Les formes dites à « haut risque » présentent un risque de dissémination ganglionnaire estimé entre 10 et 50% selon les séries (2,3). Ces métastases ganglionnaires sont le plus souvent secondaires à des lésions cervico-faciales, et grèvent sévèrement le pronostic.

Le concept d'identification anatomique et d'analyse histopathologique du premier relais ganglionnaire d'une tumeur par la technique du ganglion sentinelle (GS) a été développé dans le contexte des carcinomes mammaires, mais également en ORL et dans la prise en charge des mélanomes. Cette procédure chirurgicale à visée de stadification pronostique permet une évaluation du statut microscopique des premiers relais ganglionnaires. Elle est précise, sensible, spécifique et surtout moins morbide que le curage ganglionnaire prophylactique. Elle permet une désescalade thérapeutique sans pour autant grever le pronostic de la maladie. Son bénéfice médico-économique est établi, bien que cette procédure n'ait de valeur que pronostique, par une stadification plus précise de la tumeur.

Dans le contexte des carcinomes épidermoïdes cutanés, la pertinence de cette procédure est discutée et ne fait pas l'objet d'évaluations de large échelle qui permettraient de déterminer avec certitude son intérêt. Cette technique y est donc encore à l'étude, et ne fait l'objet d'aucune recommandation officielle, par manque de données factuelles robustes. L'identification précoce de métastases infra-cliniques dans une pathologie radiosensible accessible à un traitement locorégional efficace est cependant d'intérêt.

Cet ouvrage reprend l'état de l'art concernant la prise en charge des CEC, et la technique chirurgicale du GS. Nous nous appuyons également sur les données de la littérature scientifique et sur une étude rétrospective multicentrique afin de mieux définir les indications de la technique du GS dans la prise en charge des CEC.

NB : L'ensemble de cet ouvrage exclut les carcinomes épidermoïdes ano-génitaux, qui ne partagent pas la même physiopathologie, les mêmes facteurs de risque et la même prise en charge.

# Première partie : Généralités sur le carcinome épidermoïde cutané et ses précurseurs

## A. Introduction

Le terme de carcinome épidermoïde cutané (CEC), également appelé carcinome spinocellulaire, désigne des tumeurs malignes épithéliales (= carcinome) développées aux dépens d'un kératinocyte et exprimant une différenciation malpighienne (= épidermoïde). On les distingue des autres carcinomes cutanés, comme les carcinomes basocellulaires (CBC) ou les carcinomes annexiels.

Les carcinomes cutanés (CBC et CEC) sont, de très loin, les cancers humains les plus fréquents. Leur incidence en France est aux alentours de 25 cas par an pour 100 000 habitants (1). Paradoxalement, ils ne sont habituellement pas recensés dans les registres des cancers, et l'on peut considérer que leur importance en termes de santé publique et leur impact économique sur le système de soins sont largement sous-estimés.

## B. Rappels histologiques

La peau est constituée de trois couches superposées, de la surface vers la profondeur du corps : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

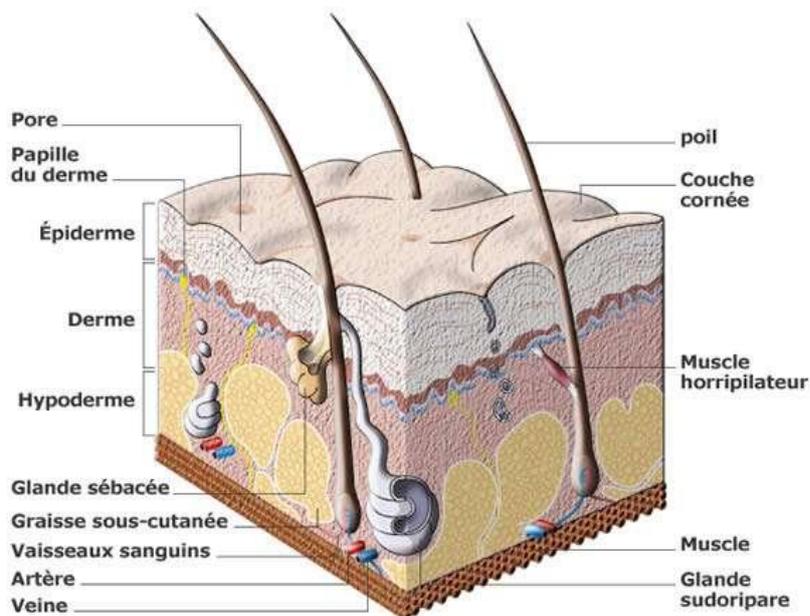


Figure 1. Les 3 couches de la peau (<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-keratinocyte-181/>)

## 1. L'épiderme

L'épiderme, couche la plus superficielle de la peau, est un épithélium pavimenteux stratifié (malpighien) kératinisé dans la constitution duquel entrent 4 populations cellulaires différentes :

- les kératinocytes
- les mélanocytes
- les cellules de Langerhans
- les cellules de Merkel

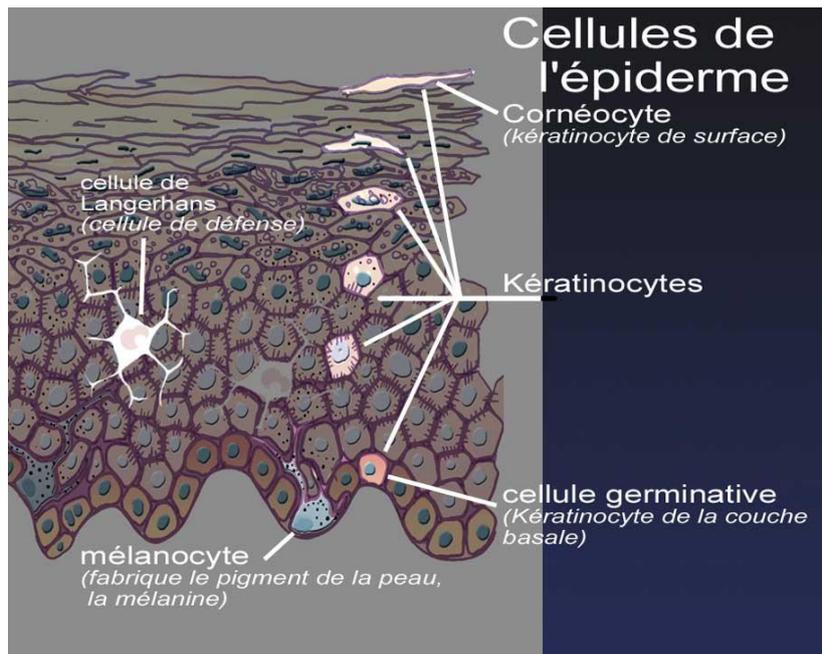


Figure 2. Les cellules de l'épiderme ([http://dermato-info.fr/article/Un\\_organisme\\_multifonction](http://dermato-info.fr/article/Un_organisme_multifonction))

L'épiderme, comme tout épithélium de revêtement, ne contient aucun vaisseau sanguin ni lymphatique, ce qui amène à deux constats :

- une lésion strictement intra-épithéliale n'a aucune capacité de dissémination métastatique par l'absence de voie de dissémination
- son incision n'induit pas de saignement

N'étant pas vascularisé, ses échanges homéostatiques se font par imbibition à partir des réseaux capillaires des papilles dermiques superficielles. L'épiderme renferme en revanche de nombreuses terminaisons nerveuses libres : son incision est donc douloureuse.

### 1.1. Les kératinocytes

Les kératinocytes assurent trois grandes fonctions liées à des structures histologiquement individualisables :

- la cohésion de l'épiderme, grâce à un appareil cytosquelettique composé de filaments intermédiaires de kératine reliés à des complexes protéiques d'adhésion intercellulaire ou à la matrice extra-cellulaire (desmosomes et hémidesmosomes)
- la fonction de barrière mécanique et chimique entre les milieux intérieur et extérieur
- la protection contre les radiations ultra-violettes (grâce aux mélanosomes).

Les kératinocytes subissent en permanence une maturation progressive de la profondeur vers la superficie, avec une kératinisation progressive aboutissant à la couche cornée formée de manière quasi-exclusive d'enveloppes membranaires et d'appareil cytosquelettique. On distingue quatre couches superposées :

- la couche germinative (basale), qui assure par ses mitoses le renouvellement des kératinocytes de tout l'épiderme et qui contient de nombreux grains de mélanine phagocytés
- la couche épineuse (spineuse), qui doit son nom à l'aspect d'épines en vue microscopique conféré par les desmosomes reliant les kératinocytes
- la couche granuleuse, qui est le lieu de densification et de maturation des cytokératines : les kératinocytes se chargent de kératine et leur noyau dégénère progressivement
- la couche cornée, qui contient des kératinocytes aplatis dont les noyaux ont été exclus, qui sont presque exclusivement composés de kératine : les cornéocytes

### **1.2. Les mélanocytes**

Situés principalement dans la couche basale, ils ont un aspect étoilé et leurs prolongements cytoplasmiques s'insinuent entre les kératinocytes. Ils produisent la mélanine, un pigment qui est ensuite transmis aux kératinocytes par exocytose/endocytose de mélanosomes. Chaque mélanocyte s'associe à une trentaine de kératinocytes dans un complexe intercellulaire appelé « unité de kératinisation ». Le nombre de mélanocytes est sensiblement équivalent d'un individu à l'autre ; c'est la quantité et la qualité des pigments de mélanine qui détermine la pigmentation de la peau et sa capacité de protection contre les UV.

### **1.3. Les cellules de Langerhans**

Ce sont des cellules dendritiques dispersées entre les kératinocytes de la couche épineuse de l'épiderme. Dérivées des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse, elles initient et propagent les réponses immunitaires dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Après avoir capté l'antigène, les cellules de Langerhans activées quittent l'épiderme et gagnent les ganglions lymphatiques satellites où elles présentent les antigènes aux lymphocytes T.

### **1.4. Les cellules de Merkel**

Ce sont des cellules neuro-endocrines peu nombreuses dispersées dans la couche basale, au contact d'une terminaison nerveuse. Ce sont des mécanorécepteurs qui participent à la sensibilité tactile fine, et qui auraient également un rôle trophique sur les annexes et les terminaisons nerveuses.

Difficiles à distinguer des kératinocytes au microscope optique, elles expriment de nombreux marqueurs neuronaux et épithéliaux identifiables en immunohistochimie (CK7, CK20, CD56, +/- chromogranine, PS100, NF...).

## **2. Le derme**

Le derme est un tissu conjonctif contenant de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des terminaisons nerveuses sensibles, ainsi que diverses annexes cutanées dérivées de l'épiderme et plongeant dans le derme. Le derme assure une fonction de tissu de soutien, de matrice nutritive et d'environnement immunitaire pour le revêtement cutané.

## **3. L'hypoderme**

Continuant le derme vers la profondeur, l'hypoderme est un tissu conjonctif lâche richement vascularisé qui contient plus ou moins de tissu adipeux selon les conditions de nutrition et les régions de la peau.

### **C. Epidémiologie**

CBC et CEC sont, de très loin, les cancers humains les plus fréquents. La prévalence et l'incidence du CEC en France ne sont connues que de façon parcellaire car il n'y a pas de déclaration systématique du CEC dans les registres de cancers.

Les tumeurs cutanées ont motivé 773 843 actes médicaux en France en 2007 ; ceci souligne l'enjeu qu'ils représentent en termes de santé publique.

Les CEC ne sont toutefois responsables que d'un faible taux de mortalité, inférieur à 1 pour 100 000 habitants par an.

Deux registres départementaux des cancers ont systématiquement recueilli les CEC : le Doubs et le Haut-Rhin (1). On y constate une incidence supérieure chez l'homme (sex-ratio H/F proche de 2), et un âge moyen au diagnostic de 74 ans chez les hommes et 77 ans chez les femmes, supérieur de près de 10 ans à celui des CBC. L'évolution entre 1983 et 2002 montre une augmentation nette de leur incidence, de 18 à 31/100 000 habitants chez l'homme et de 6 à 17/100 000 habitants chez la femme. Cette majoration a été constatée à des degrés divers dans les populations à peau claire (4), en Europe, États-Unis et Australie. Elle est liée à deux facteurs :

- le vieillissement de la population,

- les habitudes d'exposition solaire récréative en hausse constante depuis la deuxième moitié du XX<sup>ème</sup> siècle.

L'incidence du CBC dans la population générale est quatre fois plus importante que celle du CEC.

L'Australie présente les taux les plus élevés du monde pour les carcinomes épidermoïdes (5), avec une incidence de 499/100 000 hommes et 291/100 000 femmes.

La figure 3 présente les chiffres d'incidence disponibles pour diverses populations européennes au cours des années 90 et 2000. L'importante variabilité entre ces populations pourtant géographiquement proches et génétiquement comparables s'explique essentiellement par des différences d'exhaustivité de l'enregistrement des cas. En effet, les obstacles à un recueil de qualité sont nombreux :

- le nombre considérable de cas à collecter (et donc un coût important)
- la diversité des praticiens prenant en charge les CEC (généraliste, dermatologue, ORL, CMF, plasticien...)
- l'utilisation de traitements locaux sans confirmation histologique nécessaire (cryothérapie, topiques)
- les tumeurs sont souvent multiples, et parfois non diagnostiquées ou ignorées car survenant chez des patients très âgés

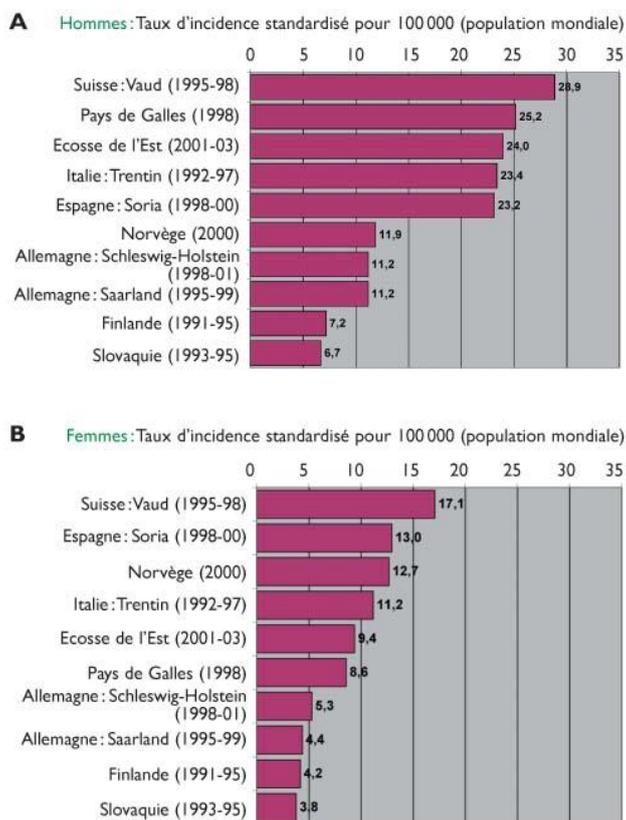


Figure 3. Incidence des carcinomes épidermoïdes cutanés dans divers pays européens (<https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-200/Epidemiologie-des-cancers-epitheliaux-de-la-peau>)

Les localisations les plus fréquentes sont le visage, le dos des mains et les avant-bras. Ces zones représentent 92% des CEC (6).

Quant à la kératose actinique, précurseur principal du CEC, sa prévalence varie de 11 à 25% chez l'adulte de plus de 40 ans dans les populations de l'hémisphère nord. Les chiffres australiens sont plus élevés : 40 à 60% (7).

Points-clés :

- Les carcinomes cutanés sont les cancers humains les plus fréquents, mais leur prévalence est méconnue car leur déclaration n'est pas obligatoire.
- Les CEC surviennent majoritairement chez des personnes âgées, avec un sex-ratio de 2 hommes pour 1 femme.
- La prévalence des CEC est en constante augmentation avec le vieillissement de la population.
- Le rapport incidence / mortalité des CEC est faible, malgré un pronostic très réservé pour les formes métastatiques.

#### **D. Facteurs de risque de CEC et de leurs précurseurs**

##### **1. Facteurs exogènes accessibles à une prévention primaire**

L'exposition solaire est le principal facteur environnemental, notamment du fait de son caractère ubiquitaire. Les preuves de son implication dans la pathogénie sont à la fois clinico-épidémiologiques (apparition des lésions dans les zones cutanées photo-exposées, prévalence plus importante chez les sujets à phototype clair, gradient de latitude pour des populations de même phototype et fréquence accrue chez les travailleurs de plein air) (8) et médico-scientifiques (mutagenèse UV-induite, signatures mutationnelles UV-induites dans les carcinomes cutanés, accélération de la progression tumorale par immunodépression cutanée UV-induite).

L'apparition d'un CEC est liée à la dose totale cumulée d'UV reçus au cours de la vie. En effet, les UVB et à un moindre degré les UVA sont impliqués dans les trois étapes de la carcinogénèse : l'initiation, la promotion et la progression. On retrouve des mutations du gène suppresseur de tumeur p53 dans la majorité des kératoses actiniques et des CEC (9). Les sources artificielles d'UV (10,11) et la PUVA-thérapie sont aussi impliquées.

Notons que d'autres facteurs de risque exogènes existent (12). L'incrimination des métaux lourds (plomb, arsenic, chrome, cadmium) est suspectée depuis de nombreuses années (13) mais fait encore l'objet de publications aujourd'hui (14). Les toxiques chimiques (pesticides, hydrocarbures,

benzène), les radiations ionisantes et les chimiothérapies locales prolongées seraient en cause dans moins de 1% des cancers cutanés. Le tabac dans toutes ses formes est un facteur de risque pour la lèvre inférieure.

## 2. Facteurs constitutionnels

Le principal facteur constitutionnel est le phototype clair qui est déterminé génétiquement : le risque est plus élevé chez les sujets à faible capacité de bronzage (15).

Phototype	Cheveux	Carnation	Taches de rousseur	Coups de soleil	Bronzage
I	roux	laiteuse	+++	constant	0
II	blonds	claire	++	constant	hâle léger
III	châtains/blonds	claire/mate	+	fréquent	hâle/hâle foncé
IV	bruns	mate	0	rare	hâle foncé
V	bruns	mate	0	exceptionnel	très foncé
VI	noirs	noire	0	absent	noir

Figure 4. Différents phototypes et principes de prévention associés (rapport AFSSET 2005)

Le xeroderma pigmentosum est une affection autosomique récessive caractérisée par un déficit en enzymes réparatrices de l'ADN (système « base-excision-repair »), alors que ce dernier subit en permanence des altérations photo-induites par les UV. Les patients atteints ont une hyperpigmentation cutanée sur les zones photo-exposées. Il y a un sur-risque de kératose actinique, de kérato-acanthome et de CEC qui est 4 000 fois plus élevé que dans la population générale. Certaines généodermatoses telles que l'albinisme oculocutané et l'épidermolyse bulleuse dystrophique confèrent également un risque majoré de CEC.

Des déficits immunitaires congénitaux peuvent également être en cause. L'épidermodysplasie verruciforme, de transmission généralement autosomique récessive, prédispose aux cancers cutanés liés à l'HPV (*Human PapillomaVirus*), avec des états pré-cancéreux de type pseudo-pityriasis versicolor, kératose actinique ou maladie de Bowen, le plus souvent en zones photo-exposées. Le pronostic des cancers est alors considéré favorable : l'évolution est lente et les métastases sont rares.

## 3. Facteurs dysimmunitaires (16)

Chez les patients immuno-déficients, le phénomène d'immuno-surveillance est mis en défaut : les cellules immunitaires ont une capacité altérée à reconnaître et éliminer des cellules tumorales. Ce phénomène, peut être illustré par le fait que la diminution d'un traitement immuno-suppresseur peut provoquer la régression partielle voire totale d'un carcinome cutané (17).

Le traitement immunosuppresseur est autant impliqué par ses effets mutagènes directs que par son action pharmacodynamique, en favorisant les infections virales (situation fréquente), mais aussi en facilitant la progression et la diffusion de la maladie tumorale.

Le patient transplanté est le patient le plus à risque de CEC. Il souffre surtout d'un déficit immunitaire T, mais l'émergence récente des rejets humoraux (plus fréquents dans les secondes transplantations) nous tend à ajouter à ce déficit T un déficit B (rituximab). L'incidence des cancers cutanés est donc en nette augmentation (18). Chez les patients traités par anticalcineurines (*ciclosporine et tacrolimus, qui restent une composante majeure du traitement immunosuppresseur d'entretien*), l'incidence de survenue de tumeurs est accrue, et ces dernières sont de gravité plus importante. Les anticalcineurines ont un rôle oncogène à la fois direct, et indirect par une altération de l'immuno-surveillance. Les corticoïdes au long cours ne semblent en revanche pas augmenter le risque de cancers cutanés.

D'une manière générale, chez le patient transplanté (16,19) :

- le risque de CEC est multiplié par 100
- le risque de CBC est multiplié par 10
- les CEC sont donc 4 fois plus nombreux que les CBC (soit l'inverse de la population générale)
- l'incidence des cancers cutanés est proportionnelle à l'âge, la durée et l'intensité de l'immunodépression
- les cancers cutanés ne sont toutefois pas une complication tardive
- les CEC sont par ailleurs plus agressifs

Le patient séropositif pour le HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) a un risque majoré de carcinomes épidermoïdes (20,21). Le risque relatif de cancer est d'autant plus important que la réplication virale n'est pas contrôlée, mais les CEC peuvent survenir chez des patients à la charge virale indétectable. Ceci suggère qu'il existe d'autres éléments que le chiffre de CD4 et la charge virale pour expliquer la survenue de cancers cutanés, et justifie donc que malgré un bon contrôle de l'infection rétrovirale, il faut continuer à considérer les patients séropositifs pour le VIH comme immunodéprimés et les prendre en charge comme tels.

Les déficits immunitaires congénitaux tels que l'épidermodysplasie verruciforme peuvent également être en cause (cf. page 18).

Les déficits immunitaires secondaires peuvent prédisposer à des tumeurs cutanées : les hémopathies lymphoïdes chroniques et certains traitements de ces hémopathies. Les hémopathies lymphoïdes, même de bas grade (leucémie lymphoïde chronique, lymphome de la zone marginale...) et même les

myélomes, prédisposent aux CEC (22). Ce sont cependant surtout les traitements de ces pathologies (*analogues des purines type fludarabine ou leustatine*) qui sont responsables de l'excès de tumeurs cutanées rencontré chez ces patients (23).

#### **4. Autres facteurs acquis**

Les infections à HPV (*Human PapillomaVirus*) sont incriminées dans les régions génitales et anales que nous ne traiterons pas ici, mais on retrouve également des HPV dans les CEC péri-unguéaux et les maladies de Bowen (24,25).

D'autres facteurs sont impliqués dans moins de 1 % des CEC : les inflammations cutanées chroniques (ulcère chronique, lupus érythémateux, maladie de Verneuil, dermite radique...), les cicatrices anciennes (cicatrice de brûlure étendue...). Dans ces cas, le carcinome survient le plus souvent après de nombreuses années d'évolution de la lésion causale (en moyenne 25 ans) (7,26).

### **E. Les précurseurs des CEC**

#### **1. Kératoses actiniques**

##### **1.1. Aspects cliniques**

Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions de dysplasie épidermique fréquentes, en particulier chez les sujets à peau claire, apparaissant en zones photo-exposées et souvent associées à d'autres signes d'héliodermie (rides, lentigos...). De diagnostic habituellement clinique, la KA est à évoquer devant des lésions planes, rugueuses, d'épaisseur variable, parfois plus palpables que visibles, d'un diamètre de l'ordre du centimètre ou inférieur, plus ou moins érythémateuses, parfois pigmentées, revêtues d'une kératine jaunâtre ou brunâtre adhérente.

Elles peuvent être isolées ou multiples, confluant parfois en nappes.



Figure 5. Kératose actinique isolée (<http://www.sante-jc.com/2016/08/keratose-actinique-traitement-taches.html>)



Figure 6. Kératoses actiniques multiples confluentes (<http://www.bestonlinemd.com/actinic-keratosis-keratoses-symptoms-signs-and-treatment/>)

Au niveau de la lèvre inférieure, la chéilite actinique est l'équivalent labial de la KA. Elle se singularise par le rôle du tabac comme facteur carcinogène.

### 1.2. Aspects histologiques

Histologiquement l'aspect d'une KA n'est pas univoque. Le diagnostic repose sur la présence de discrètes et variables anomalies kératinocytaires : perte de la polarité avec modification de l'architecture épidermique, atypies cytonucléaires, cellules dyskératosiques, acantholyse ou

acanthokératolyse. On ne parle de carcinome *in situ* que lorsque ces anomalies sont associées, marquées et intéressent la totalité de l'épaisseur épidermique.

Cockerell et al. (27) soulignent l'analogie entre KA et lésions de dysplasie du col de l'utérus et proposent de rapprocher la nomenclature des lésions épidermiques (KA et maladie de Bowen) de celle de leurs homologues des muqueuses génitales, en introduisant la dénomination de KIN (pour *keratinocyte intraepidermal neoplasia*).

### **1.3. Histoire naturelle**

Une KA peut soit persister, soit régresser spontanément, soit se transformer en un CEC. Le potentiel de régression spontanée de ces lésions est estimé entre 15 et 25% sur une période de 1 an (28). Si la majorité des CEC apparaît sur une KA, le taux de transformation des KA est faible. Dans l'étude de cohorte australienne de Marks et al. (29), il serait inférieur à 1/1000 par an sur un suivi de 5 ans. D'autres études évaluent ce taux entre 5 et 20% sur une période de 10 à 25 ans (30). De ce fait, on choisira préférentiellement un traitement local non invasif dans la majorité des cas.

### **1.4. Notion de champ de cancérisation**

Primitivement décrit autour des carcinomes des voies aéro-digestives supérieures, le champ de cancérisation est défini comme une zone comportant des anomalies pré-néoplasiques et des mutations génétiques infracliniques et multifocales. Cette zone peut être le lit de nouvelles tumeurs primitives et de récurrences locales. On retrouve en effet fréquemment des altérations génétiques et des kératoses actiniques sur les marges d'exérèse d'un CEC (31).

En pratique, ces constatations peuvent inciter à un traitement préventif de toute la surface (photoexposée) de la zone atteinte plutôt qu'à un traitement individuel de chaque lésion.

## **2. Maladie de Bowen**

### **2.1. Aspects cliniques**

La maladie de Bowen (MB) est un carcinome épidermoïde intra-épithélial. Elle atteint des patients du même âge que le CEC, avec cette fois-ci une prédominance chez les femmes (70 % des cas) (32).

Cliniquement, la lésion cutanée a l'aspect d'une plaque discoïde, érythémato-squameuse, souvent kératosique ou croûteuse, bien limitée. Elle siège volontiers sur une zone de peau couverte, souvent au niveau des membres inférieurs.



Figure 7. Maladie de Bowen (<http://nantesorl2.free.fr/Dermato/Lambeau%20en%20LLL/source/bowen.htm>)

## 2.2. Aspects histologiques

Sur le plan anatomopathologique, on retrouve un épiderme hyperplasique, d'architecture désorganisée, avec des anomalies kératinocytaires : perte de la polarité normale, noyaux hyperchromatiques, anisonucléose, mitoses, dyskératose. Par définition, ils ne franchissent pas la membrane basale.

## 2.3. Histoire naturelle

L'évolution de la MB est lente. Le risque de progression en CEC infiltrant serait de 3 à 5% (32). Cela se traduit cliniquement par l'apparition en son sein d'une tumeur souvent ulcérée. Le potentiel métastatique serait alors supérieur à celui de la forme commune du CEC (33).

Points-clés :

- La KA est une dysplasie épidermique associée à l'exposition aux UV.
- La KA a un faible potentiel de transformation maligne et un fort potentiel de régression spontanée.
- La MB est un CEC *in situ* d'évolution lente avec un risque modéré de transformation maligne.

## **F. Les carcinomes épidermoïdes cutanés invasifs**

Le caractère « invasif », synonyme de « infiltrant », désigne un CEC ayant franchi la membrane basale de l'épithélium et envahi le derme. L'infiltration locale se fait de proche en proche le long des fascias, du périoste, du périchondre ou des gaines nerveuses.

La dissémination à distance se fait par voie lymphatique dans 80% des cas, et hémotogène dans les 20% restants. Le risque métastatique global est évalué à 2,3% à 5 ans et à 5,2% après un suivi supérieur à 5 ans. Le faible taux de mortalité, inférieur à 1 pour 100 000 habitants par an, est le plus souvent en rapport avec une prise en charge initiale sous-optimale (34), ou encore avec des formes histologiques agressives. La morbidité et l'altération de la qualité de vie des patients peuvent en revanche être importantes lorsque les lésions sont localisées sur la face.

Le terme de CEC regroupe un nombre important de sous-types, qui diffèrent par leur morphologie et par leur pronostic. L'immunohistochimie, qui n'est pas recommandée de façon systématique, peut aider au diagnostic différentiel dans les rares cas douteux. Les cellules tumorales expriment d'une manière générale la cytokératine (CK) et l'*epithelial membrane antigen* (EMA).

### **1. Forme commune du CEC**

Le CEC commun regroupe la plupart des CEC. La vaste majorité apparaît en zone photo-exposée, à partir d'une KA. Plus rarement, il peut survenir sur une MB, une ulcération chronique, une cicatrice, une inflammation cutanée chronique ou *de novo*.

La lésion peut associer trois composantes : bourgeonnement, ulcération et infiltration.

Le pouvoir métastatique de cette forme est faible, de l'ordre de 0,5% (2).

Histologiquement, la lésion est volontiers en connexion avec l'épiderme et forme des bourgeons irréguliers, infiltrant le derme, faits de kératinocytes atypiques, ayant un degré variable de différenciation épidermoïde. Les kératinocytes sécrètent de la kératine qui s'accumule sous la forme de globes cornés (pointes de flèches).

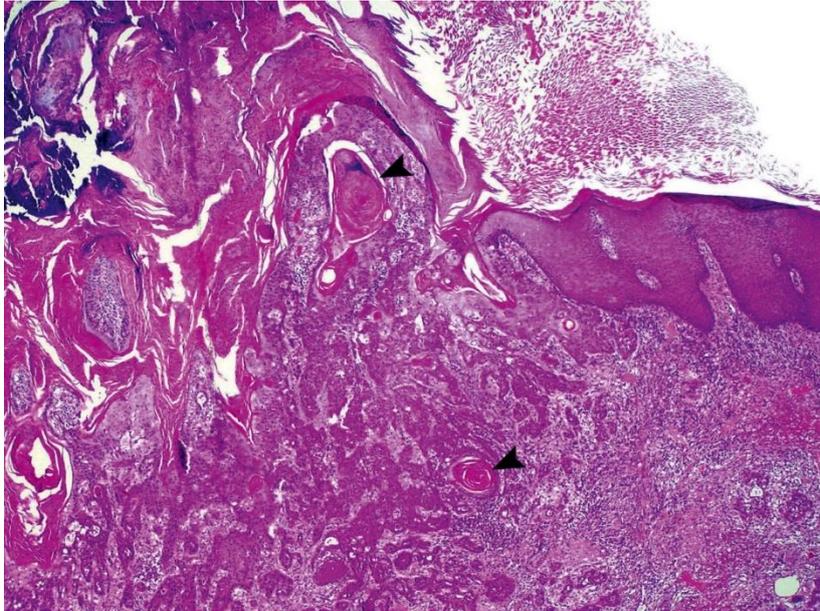


Figure 8. Carcinome épidermoïde cutané de type commun ([http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_55/site/html/5\\_2.html](http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_55/site/html/5_2.html))

## 2. Carcinome épidermoïde verruqueux (35)

Ce sont des tumeurs de bas grade de malignité caractérisées par un aspect végétant, exophytique, d'extension lente et sur un mode peu infiltrant. Elles sont fréquemment en lien avec une infection à HPV.

Histologiquement, ces CEC gardent longtemps l'aspect d'une prolifération bien différenciée, sans anomalies cytologiques ou architecturales. La prolifération semble plus refouler les tissus sous-jacents que les envahir. Le diagnostic différentiel entre carcinome verruqueux et dysplasie est clinique, notamment sur l'aspect et le caractère infiltrant. Le risque d'évolution métastatique est faible.

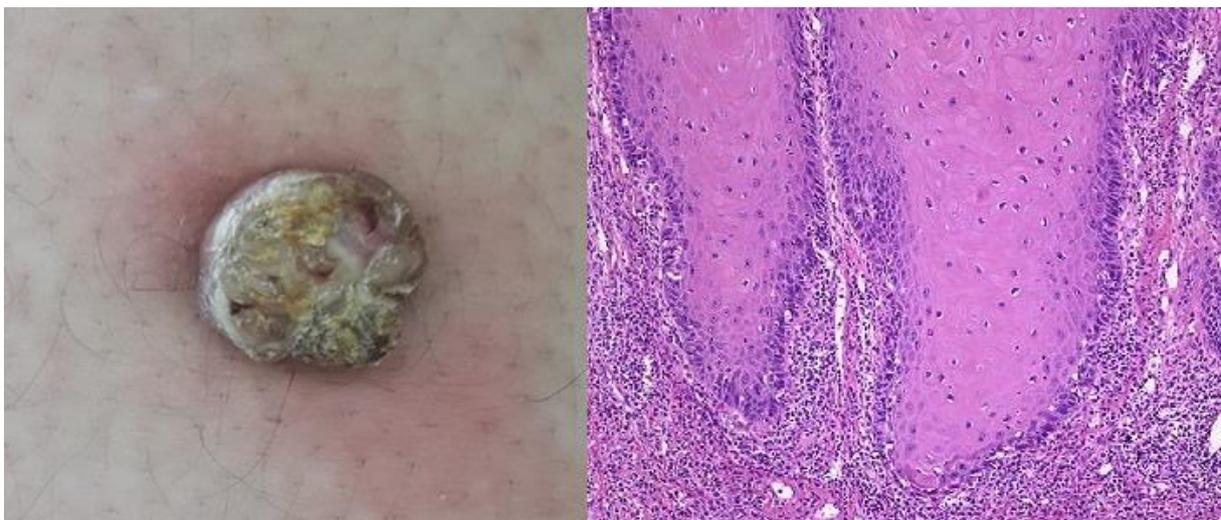


Figure 9. Carcinome épidermoïde verruqueux, aspect clinique et histologique (<http://www.panafrican-med-journal.com/images-in-medicine/ViewImage.php?ImageId=2935>)

### **3. Autres variantes de CEC à faible potentiel métastatique**

#### **3.1. Carcinome métatypique (ou intermédiaire) et carcinome mixte (36)**

Ce sont des tumeurs rares, à mi-chemin entre le CBC et le CEC, qui associent des proliférations basaloïdes et épidermoïdes ayant toutes deux un potentiel métastatique.

#### **3.2. Carcinome épidermoïde à cellules fusiformes (sarcomatoïde) (37)**

Cette forme relativement rare s'observe en zone photo-exposée chez des sujets âgés. Le diagnostic différentiel avec un sarcome ou un mélanome est aisé lorsqu'une partie de la tumeur exprime une différenciation kératinisante. Dans le cas contraire, c'est l'immunohistochimie qui permet de poser le diagnostic. L'évolution est plutôt peu agressive, hormis pour ses formes radio-induites.

### **4. Variantes de CEC à fort potentiel métastatique**

#### **4.1. Carcinome épidermoïde acantholytique**

Cette forme représente 2 à 4% des CEC, et se caractérise par une acantholyse tumorale générant des cavités. La tumeur a donc un aspect pseudo-glandulaire (adénoïde). Le taux de métastases pourrait atteindre 19%, mais les séries sont rares et discordantes (38,39).

#### **4.2. Carcinome muco-épidermoïde (40)**

Cette entité rare se définit par la coexistence d'une prolifération typique du CEC, et de structures tubulaires muco-sécrétantes. Le diagnostic différentiel porte sur les CEC acantholytiques pseudo-glandulaires et les métastases de carcinome muco-épidermoïde salivaire.

#### **4.3. Carcinome épidermoïde « desmoplastique »**

Cette forme rare est caractérisée par la présence d'un stroma fibreux « desmoplastique » occupant au moins 30% de la tumeur. Elle survient sur le même terrain que les CEC communs, mais son taux d'évolution métastatique serait 6 fois plus important (41). Ils sont également associé à un plus fort taux de récurrence locale (42).

Les variantes anatomocliniques de CEC retenues par les recommandations de la Société Française de Dermatologie de 2009 sont :

- Le CEC commun, verruqueux, à cellules fusiformes, métatypique (intermédiaires), et mixte qui ont en commun un faible pouvoir métastatique
- Le CEC acantholytique, muco-épidermoïde et desmoplastique dont le pouvoir métastatique semble plus important

## 5. Le kérato-acanthome : diagnostic différentiel du CEC

Cette tumeur survient sur le même terrain que le CEC : sujets âgés au phototype clair, en zone photo-exposée. Le diagnostic de kérato-acanthome repose sur l'association de critères cliniques et histologiques.

*Cliniquement*, c'est une tumeur d'apparition rapide, centrée par un cratère occupé par de la kératine, avec autour de lui une organisation symétrique de la lésion. Elle se raccorde « en bec » à l'épiderme sain voisin. En règle générale, on observe une régression spontanée de la lésion en 2 à 4 mois, laissant une cicatrice souvent inesthétique.



Figure 10. Kérato-acanthome (<http://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/cancers-de-la-peau/k%C3%A9rato-acanthomes>)

*Histologiquement*, il se caractérise par un index mitotique faible, et des grands kératinocytes à cytoplasme clair. Néanmoins le diagnostic positif de kérato-acanthome ne peut pas être posé sur une biopsie mais seulement sur l'analyse de l'architecture de la totalité de la lésion. Par conséquent, l'exérèse chirurgicale sans marge est recommandée, et permet d'éliminer un CEC.

### G. Les facteurs pronostiques

La majorité des carcinomes épidermoïdes sont de bon pronostic. Cependant, certains facteurs pronostiques peuvent les rendre plus à risque de métastase et de récurrence. Le risque métastatique global est évalué à 2,3% à 5 ans et à 5,2% après un suivi supérieur à 5 ans. Le faible taux de mortalité, inférieur à 1 pour 100 000 habitants par an, est le plus souvent en rapport avec une prise en charge initiale tardive ou inadaptée (34), ou encore avec des formes histologiques agressives.

Les facteurs pronostiques ont donné lieu à de nombreuses études, pour la plupart rétrospectives, qui diffèrent tantôt par la méthode d'analyse et les critères retenus, tantôt par la pratique et le type de recrutement des équipes.

- Les facteurs de risque selon le NCCN (National Comprehensive Cancer Network, société savante américaine) et l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) sont énumérés dans le tableau suivant (43–45) :

	AJCC	NCCN	EDF-EADO-EORTC
<b>Clinical features</b>			
Tumour diameter > 20 mm			X
<b>Size by anatomic location:</b>			
Area H <sup>†</sup>		X	
Area M <sup>‡</sup> risk ≥ 10mm		X	
<b>Anatomic location (no size threshold)</b>			
Primary site ear	X		X
Primary site lip	X		X
Site of prior radiotherapy or chronic inflammatory process		X	X <sup>§</sup>
Non-sun exposed sites (sole of foot)			X
Poorly defined borders		X	
Incomplete excision			X
Recurrent		X	X
Immunosuppression		X	X
Rapidly growing tumour		X	
Neurologic symptoms		X	
<b>Histopathological features</b>			
Degree of differentiation	Poor or undifferentiated	Poor	Moderate or poor
Histological Subtypes		Adenoid (acantholytic), adenosquamous (showing mucin production), desmoplastic, or metaplastic (carcinosarcomatous) subtypes	Acantholytic, spindle, or desmoplastic subtype
Depth/level of invasion	>2 mm thickness; Clark level ≥ IV	≥2mm or Clark levels IV or V	More than 6 mm/invasion beyond subcutaneous fat
Perineural Invasion	X	X	X
Vascular involvement		X	

\* Features from the guidelines that do not pertain to the head and neck were excluded

† Area H = "mask area of face": central face, chin, ear, eyelids, eyebrows, periorbital, lips [cutaneous and vermilion], nose, mandible, preauricular and postauricular skin/sulci, temple.

‡ Area M = cheeks, forehead, neck, scalp

§ Also includes burns and scars

Tableau 1. Facteurs pronostiques des CEC selon les principales sociétés savantes (Skulsky, Samuel Lamarre, et al. "Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology." *Head & neck* 39.3 (2017): 578-594)

- Les facteurs pronostiques selon le NHMRC (National Health and Medical Research Council, société savante australienne) (3) sont au nombre de 7 : les stades de la classification TNM, la présence de métastases lymphatiques locales et/ou de propagation péri-nerveuse, la récurrence locale et/ou le traitement incomplet, le grade histologique et la capacité d'invasion, le site anatomique du primitif (surtout cuir chevelu, oreille et vermillon), les CEC non photo-induits (sur radiodermite, fistule chronique d'ostéomyélite, cicatrice de brûlure), les CEC du patient immunodéprimé.

- Le guide de la BAD (British Association of Dermatologists) (3) ajoute deux critères de mauvais pronostic : l'épaisseur tumorale supérieure à 4 mm et l'indice de Clark de niveau V.

## **1. Facteurs cliniques**

### **1.1. Localisation de la tumeur**

L'évaluation du risque de récurrence est difficile car les études portent sur de petits nombres de cas ou ne sont pas corrélées aux autres facteurs de risque comme l'épaisseur tumorale et la profondeur d'invasion (3,32,46).

Les localisations les plus à risque de récurrence et de métastase sont :

- les zones péri-orificielles (nez, lèvres, oreille externe, paupières) et le cuir chevelu
- les carcinomes naissant en zone non photo-exposée (sacrum, plantes des pieds...) ou sur lésion inflammatoire cutanée chronique sous-jacente.

### **1.2. Taille**

Seul critère pris en compte dans la classification T du TNM des carcinomes cutanés, le plus grand diamètre tumoral est un facteur pronostique approuvé par toutes les sociétés savantes. Plusieurs études appuient ce constat, de manière rétrospective ou prospective.

Les tumeurs de plus de 2 cm ( $\geq T2$ ) auraient deux fois plus de risque de récidiver localement et trois fois plus de risque de métastaser à distance à 5 ans que les tumeurs de moins de 2 cm (T1) (3). On peut donc considérer la taille de 2 cm comme un seuil pronostique significatif.

### **1.3. Récurrence locale**

Elle est le plus souvent la conséquence du non-respect des règles en termes de marges d'exérèse par le chirurgien ou par l'anatomo-pathologiste (non-vérification histologique de ces marges). Plus rarement, ce sont des micro-métastases lymphotropes locales qui seraient en cause.

De nombreuses études, notamment une étude prospective sur presque 200 patients, retrouvent une association statistique significative entre récurrence et métastases ganglionnaires (47). Le taux de métastases après récurrence est élevé : de 25 à 45% selon la région (3,48,49).

### **1.4. Immunodépression**

Chez le patient transplanté, le risque de CEC est multiplié par 100 (16,19,50). L'incidence des cancers cutanés est proportionnelle à l'âge, la durée et l'intensité de l'immunodépression mais les CEC ne sont toutefois pas une complication tardive.

Il est à noter qu'après ajustement pour l'âge et le schéma thérapeutique, les transplantés cardiaques ont un risque quasiment 3 fois supérieur à celui des transplantés rénaux (51,52).

Les CEC du transplanté sont par ailleurs plus agressifs, comme le suggère une étude cas / témoins portant sur 60 CEC chez le transplanté et 40 CEC chez l'immunocompétent (53). Au stade de métastase ganglionnaire, Lam et al. constatent chez le patient immuno-déprimé un taux de rupture

capsulaire très élevé et une survie significativement plus mauvaise, sans pour autant noter de différence quant aux caractéristiques de la tumeur primitive (54).

### 1.5. CEC sur lésion inflammatoire ou cicatricielle

Le risque de métastases sur un CEC en zone irradiée est très important, compris entre 10 et 30% d'après la NHMRC. Le risque de récurrence est lui aussi plus élevé.

Le risque de métastases sur un CEC développé à partir d'une brûlure est aux alentours de 35%.

## 2. Facteurs histologiques

### 2.1. Epaisseur tumorale et profondeur d'invasion

L'épaisseur tumorale est la plus grande dimension verticale de la tumeur (excluant une éventuelle parakératose).

Le nouveau concept de profondeur d'invasion a récemment été introduit dans la 8<sup>ème</sup> classification de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (55,56). Elle est mesurée par une « ligne de plomb » tendue à la verticale depuis le plus proche épithélium sain. Elle est donc plus faible que l'épaisseur tumorale dans les tumeurs bourgeonnantes, mais plus importante dans les tumeurs ulcérées (figure 11 et 12). Ce marqueur est plus précis pour définir l'agressivité d'une tumeur.

Pour illustrer la différence entre ces deux critères, le Breslow est un indice d'épaisseur tumorale alors que l'indice de Clark (figure 13) représente la profondeur d'invasion.

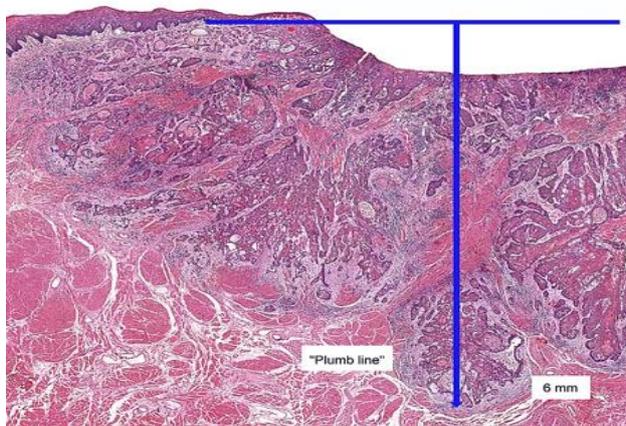


Figure 11. Tumeur ulcérée : épaisseur tumorale < profondeur d'invasion (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389/full>)

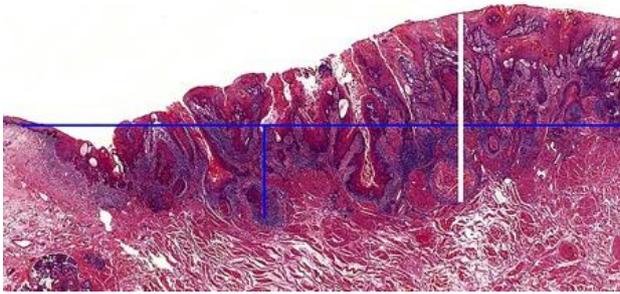


Figure 12. Tumeur bourgeonnante : épaisseur tumorale > profondeur d'invasion (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21389/full>)

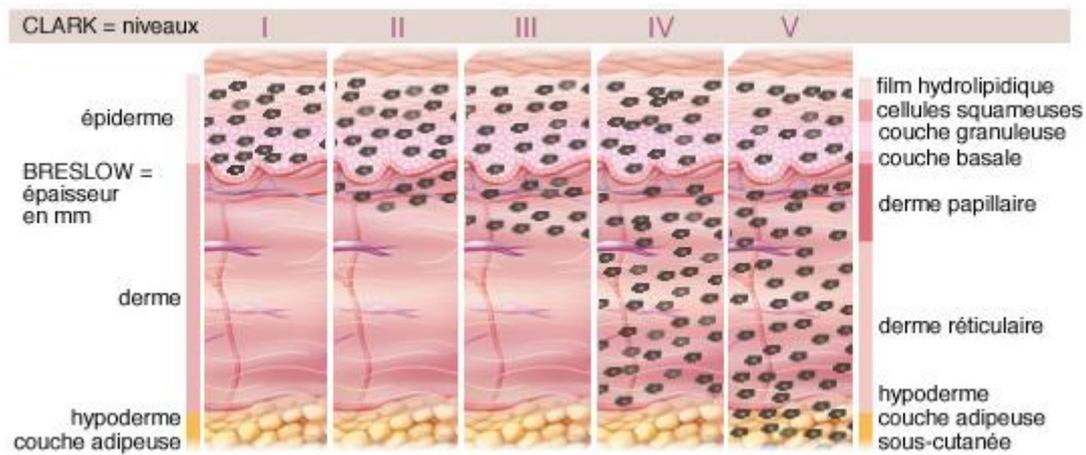


Figure 13. Les 5 niveaux de Clark (<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/autres-cancers/melanome/formes-de-la-maladie/la-stadification.html>)

L'épaisseur de la tumeur et son niveau d'invasion en profondeur semblent avoir la meilleure valeur prédictive, mais leur recueil fait souvent défaut et ils ne sont donc pas pris en compte dans toutes les études.

Par exemple, dans la série rétrospective la plus importante portant sur 673 CEC de la lèvre inférieure (57), aucun CE d'épaisseur <2 mm n'a métastasé après 3 ans de suivi. Pour une épaisseur comprise entre 2 et 6 mm, le taux de métastase était de 4,5%. Au-delà de 6 mm, le taux passait à 12%. Une corrélation équivalente s'établissait avec le niveau d'invasion : aucune métastase lorsque l'invasion n'intéressait que la moitié de l'épaisseur du derme, 4.1% de métastases en cas d'invasion hypodermique, et 12.5% si les plans musculaire ou osseux étaient envahis.

Schématiquement (3,58,59) :

- Les tumeurs d'épaisseur  $\leq 2$  mm ou de niveau de Clark  $\leq$  III métastasent exceptionnellement.
- Les tumeurs de 2 à 5 mm d'épaisseur peuvent être considérées à risque modéré (3 à 5% de métastases).
- Les tumeurs d'épaisseur  $\geq 5$  mm ou de niveau de Clark  $\geq$  V ont un risque métastatique qui peut dépasser 15 à 45%.

Dans la 8<sup>ème</sup> édition du TNM de l'AJCC, une tumeur se classe T3 en cas d'épaisseur tumorale  $> 6$ mm ou d'invasion en profondeur (du fascia, muscle, cartilage ou os au-delà du tissu sous-cutané).

## 2.2. Invasion péri-nerveuse

La prévalence du neurotropisme a été estimée de 2,5 à 14%.

La présence d'invasion péri-nerveuse est associée à une augmentation du nombre de récurrences (8% vs 3,7% ;  $P = .02$ ) (60) et de métastases, ganglionnaires (35% vs 15% ;  $P < 0.0005$ ) ou à distance (15% vs 3% ;  $P < 0.0005$ ) (61).

Dans la 8<sup>ème</sup> édition du TNM de l'AJCC (55), l'invasion péri-nerveuse classe la tumeur T3 si elle est constatée sur des nerfs de diamètre supérieur à 0,1mm, plus profond que le derme, ou bien face à des signes radiologiques ou cliniques évocateurs (paralysie faciale, névralgie trigéminal...).)

## 2.3. Emboles vasculaires

Ce critère histologique est parfois considéré comme un facteur de risque de haut grade, mais le niveau de preuve est faible. Il fait partie des facteurs pronostiques dans les recommandations de la NCCN mais pas dans celles de la BAD, de la NHMRC ou de la SFD. Peu d'études l'ont analysé (62).

## 2.4. Degré de différenciation

Il est défini par Broders en 3 classes en fonction du ratio entre les cellules différenciées ou indifférenciées :

- Grade 1 = bien différencié, si ratio de 3/1 ou plus
- Grade 2 = moyennement différencié, si ratio de 1/1
- Grade 3 = peu différencié, si ratio de 1/3 ou moins

Dans la revue de Rowe, les CEC peu ou non différenciés ont deux fois plus de risques de récurrence locale que les tumeurs bien différenciées et trois fois plus de risques de métastase (3).

## 2.5. Type histologique

Cassarino et al. (2) proposent une répartition en trois groupes :

- CEC à faible risque, avec un risque métastatique  $\leq 2\%$  = forme commune des CEC, carcinomes verruqueux, CE fusiformes, carcinomes mixtes et métatypiques

- CEC à risque intermédiaire, avec 3 à 10% de risque métastatique = CEC acantholytique
- CEC à haut risque, avec un risque métastatique >10% = CEC sur maladie de Bowen, CEC desmoplastique et muco-épidermoïde.

Pour illustrer ce chapitre, voici le retentissement de chaque facteur de risque sur le taux de métastase et le risque relatif de récurrence, selon Rowe <sup>a</sup> (3), Cassarino <sup>b</sup> (2) et Thompson <sup>c</sup> (63) :

Facteur de risque	Taux de métastases	Risque relatif de récurrence
Taille > 2 cm	30,3% <sup>a</sup>	3,22 <sup>c</sup>
Site : oreille, lèvre, nez	11-13,7% <sup>a</sup>	1,28 <sup>c</sup>
Récurrence	30% <sup>a</sup>	-
Immunodépression	12,5% <sup>a</sup>	1,51 <sup>c</sup>
Lésion inflammatoire ou cicatricielle pré-existante	> 10% <sup>b</sup>	-
Epaisseur	45,7% si > 4 mm <sup>a</sup>	7,13 si > 6 mm <sup>c</sup>
Carcinome épidermoïde peu à moyennement différencié	32,8% <sup>a</sup>	2,66 <sup>c</sup>
Type histologique acantholytique	3-10% <sup>b</sup>	-
Type histologique desmoplastique	> 10% <sup>b</sup>	16,11 <sup>c</sup>
Type histologique muco-épidermoïde	> 10% <sup>b</sup>	-
Invasion péri-nerveuse	47,3% <sup>a</sup>	4,30 <sup>c</sup>

### 3. Classifications pronostiques de la tumeur primitive

Il n'existe pas à ce jour de classification pronostique des CEC faisant l'unanimité.

#### 3.1. Classification TNM

Sa dernière version est la 8<sup>ème</sup> édition de l'AJCC parue en 2017 (55). La classification TNM et les stades qui en découlent sont représentés dans le tableau 2.

AJCC TNM Staging Manual for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (Eighth Edition)			
<b>T</b>	TX	Primary tumor cannot be assessed (after curettage...)	
	T0	No evidence of primary tumor	
	Tis	Carcinoma in situ	
	T1	Greatest dimension up to 2 cm	
	T2	Greatest tumor dimension > 2 cm but < 4 cm	
	T3	Greatest tumor dimension ≥ 4 cm or minimal erosion of the bone or perineural invasion or deep invasion <sup>a</sup>	
	T4	Tumor with extensive cortical or medullary bone involvement ( <b>T4a</b> ), invasion of the base of the cranium or invasion through the foramen of the base of the cranium ( <b>T4b</b> )	
<b>N</b>	NX:	Nearby lymph nodes cannot be assessed (prior resection for another reason, body habitus...)	
	N0	No involvement of nearby lymph nodes as determined clinically/radiologically	
	N1	Metastasis in an isolated ipsilateral lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension, ENE (-)	
	N2	N2a: metastasis in an isolated ipsilateral lymph node 3-6 cm in greatest dimension, ENE (-)	
		N2b: metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes less than 6 cm, ENE (-)	
		N2c: metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, less than 6 cm, ENE (-)	
N3	N3a: metastasis in a lymph node greater than 6 cm, ENE (-)		
	N3b: metastasis in any lymph node(s) and ENE (+)		
<b>M</b>	M0	Absence of distant metastasis	
	M1	Distant metastasis	
AJCC TNM Staging System for SCC of Head and Neck (Eighth Edition)			
T1	N0	M0	Stage I
T2	N0	M0	Stage II
T3	N0, N1	M0	Stage III
T1	N1	M0	Stage III
T2	N1	M0	Stage III
T1-T3	N2	M0	Stage IV
Any T	N3	M0	Stage IV
T4	Any N	M0	Stage IV
Any T	Any N	M1	Stage V

Tableau 2. Classification TNM AJCC 8<sup>ème</sup> édition des CEC cervico-faciaux (<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.05.012>). Abbreviations: ENE extranodal extension (rupture capsulaire). SCC squamous cell carcinoma (carcinome épidermoïde). SLNB sentinel lymph node biopsy (technique du ganglion sentinelle).

<sup>a</sup> : L'invasion profonde (classant la tumeur T3) est définie par une épaisseur tumorale > 6mm ou l'invasion du fascia, muscle, cartilage ou os au-delà du tissu sous-cutané. L'invasion péri-nerveuse (classant la tumeur T3) doit être constatée sur des nerfs de diamètre supérieur à 0,1mm, plus profond que le derme, ou bien sur un constat clinique ou radiologique.

Remarques :

- La lèvre inférieure, la paupière et les CEC du tronc et des membres sont exclus. Ils ont une classification TNM propre.
- Le pTNM est strictement superposable au cTNM.
- En cas de tumeurs multiples simultanées, la tumeur classée sera celle qui a le T le plus élevé et le nombre de tumeurs sera entre parenthèses.

D'après une étude récente, la 8<sup>ème</sup> classification a une homogénéité (pronostic similaire dans un stade donné) et une monotonie (pronostic s'aggravant en suivant les stades) supérieures à la classification précédente (64). Néanmoins, la classification T du TNM n'est pas tout à fait adaptée au CEC pour plusieurs raisons :

Tout d'abord, le stade T est le même quelle que soit la localisation de la tumeur, or certaines zones sont nettement plus à risque.

De plus, le stade T utilise la taille de la tumeur dans sa plus grande dimension comme seul critère pour T1 et T2. L'épaisseur tumorale et la profondeur d'invasion n'y sont pas prises en compte. A l'inverse, T3 et T4 sont définis par l'invasion des plans profonds : invasion muscle, cartilage, corticale osseuse minime (T3) puis osseuse franche et base du crâne (T4).

Enfin, le cTNM devrait prendre en compte des facteurs pronostiques cliniques (récidive, survenue sur lésion inflammatoire ou cicatricielle) et le pTNM pourrait inclure les facteurs pronostiques histologiques (niveau de Clark, épaisseur tumorale, ou même type histologique, degré de différenciation...).

### **3.2. Classification SFD**

De nombreuses classifications alternatives ont été proposées, du fait du caractère inadapté de la classification TNM. La plus reconnue en Europe est la classification pronostique suggérée par la SFD dans ses recommandations de 2009 (tableau 3) (65).

Elle distingue 2 groupes de CEC (à risque faible ou significatif de récurrence et/ou métastase) sur la base de critères cliniques et histologiques.

Un élément important est que la taille tumorale et la localisation y sont liées : le seuil de risque pour la taille tumorale est dépendant de la localisation.

- Groupe 1 : CEC à faible risque

Il comprend les CEC n'ayant que des critères de bon pronostic. Le traitement de ces CEC est codifié et on peut se passer de RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire).

- Groupe 2 : CEC à risque significatif

Un seul critère de la colonne "à risque significatif" suffit à le classer dans ce groupe. Mais il faut souligner que ce groupe est très hétérogène en termes de pronostic car le risque induit par chacun de ces critères est variable, et ces derniers peuvent se cumuler. Le traitement doit être discuté en RCP.

Ces facteurs de risque sont au nombre de onze. Cinq d'entre eux ont un caractère intrinsèquement péjoratif : immunodépression, récurrence, adhérence au plan profond, invasion péri-nerveuse histologique ou clinique (symptômes neurologiques). Pour les six autres, le risque induit demande à être évalué au cas par cas : taille de la tumeur, localisation, épaisseur tumorale, niveau d'invasion, degré de différenciation, forme histologique.

<b>Critères</b>	<b>Groupe 1 : à faible risque</b>	<b>Groupe 2 : à risque significatif</b>
<b>Cliniques</b>		
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-**
<b>Anatomo-pathologiques</b>		
Envahissement péri-nerveux	Non	Oui
Degré de différenciation cellulaire	Bon	moyen à indifférencié
Formes histologiques	CEC commun, verruqueux, fusiforme (hors zone irradiée), mixte ou métatypique	CEC desmoplastique > muco-épidermoïde > acantholytique
Profondeur (niveau de Clark) Epaisseur	Niveau ≤ III, Epaisseur ≤ 3 mm	Niveau ≥ IV Epaisseur : > 3 mm

Tableau 3. Classification pronostique des CEC, recommandations SFD 2009 ([http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane\\_rapport-integral.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane_rapport-integral.pdf))

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

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

Une classification pronostique plus précise permettrait de mieux apprécier le niveau de risque pour mieux adapter les choix thérapeutiques. Une telle classification nécessiterait une étude prospective de grande dimension avec analyse multivariée des multiples facteurs pronostiques. En attendant une pareille étude, le recueil systématique des facteurs pronostiques cliniques et histologiques est capital pour des études ultérieures.

## Deuxième partie : Prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés

### A. Bilan initial

#### 1. L'examen clinique

Il comporte systématiquement une inspection de la totalité des téguments à la recherche de lésions synchrones, de précurseurs et de signes d'héliodermie. La mobilisation de la lésion par rapport au plan profond doit être appréciée.

La recherche des facteurs de risque intrinsèques (phototype, immuno-dépression, lésion pré-existante, antécédents d'irradiation...) et extrinsèques (exposition solaire, tabac pour la lèvre) est également importante.

La palpation de toutes les aires ganglionnaires de drainage est dans la majorité des cas suffisante pour apprécier l'extension ganglionnaire.

#### 2. La biopsie

D'après la Société Française de Dermatologie (SFD), la biopsie est recommandée quel que soit le traitement envisagé et surtout si le diagnostic est incertain, si le traitement est non chirurgical ou si le geste chirurgical prévu nécessite une reconstruction importante. Elle est particulièrement utile dans des territoires à enjeu esthétique (65).

Elle permet de guider la thérapeutique à adopter, notamment en termes de marges d'exérèse.

Elle peut être réalisée sous forme d'exérèse complète de la tumeur (« biopsie-exérèse ») devant des lésions cliniquement à bas risque. Cependant cette exérèse cicatrise souvent très vite et pose des problèmes de localisation pour la reprise chirurgicale, d'autant plus si l'opérateur a changé.

Cette biopsie peut aussi se faire à divers endroits de la tumeur afin de la cartographier (zones infiltrantes, zones de carcinome *in situ*). Elle doit toujours être suffisamment profonde pour inclure le derme réticulaire afin d'affirmer la nature infiltrante du CEC.

L'opérateur doit notamment préciser sur le bon d'anatomo-pathologie certains éléments indispensables à l'analyse : orientation de la pièce, notion de récurrence, d'irradiation antérieure, de lésion sous-jacente ou de traitement antérieur.

Le compte-rendu histologique doit être aussi exhaustif que possible (cf. page 43).

#### 3. Imagerie

Dans les cas des tumeurs avec signe d'infiltration profonde, un scanner ou une IRM peuvent être réalisés.

Pour les CEC *in situ* et les CEC à faible risque, aucun examen paraclinique n'est justifié. L'examen clinique suffit à l'évaluation du statut ganglionnaire.

Pour les CEC à haut risque, les recommandations européennes de 2015 (66) proposent la réalisation d'une échographie cervicale.

Ces recommandations ne mentionnent pas l'imagerie thoracique, mais il paraît légitime d'en effectuer une au moins dans les cas de métastase ganglionnaire.

La valeur diagnostique de l'échographie, du scanner, de l'IRM et de la TEP font l'objet d'un chapitre propre (cf. « troisième partie »).

#### **4. Evaluation onco-gériatrique**

Le CEC atteignant principalement les sujets âgés, une évaluation des patients par un oncogériatre est nécessaire avant toute thérapeutique lourde. L'évaluation gériatrique globale (67) est un outil standardisé et validé qui prend en compte la personne dans sa dimension somatique, psychologique et sociale. Elle classe les patients en 3 groupes, en fonction de leurs comorbidités, leur autonomie, leur état nutritionnel et l'existence de troubles cognitifs :

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

#### **B. Traitement chirurgical**

*Ce chapitre concerne le traitement de la tumeur ; le traitement des ganglions fait l'objet d'un chapitre dédié (cf. « troisième partie »).*

C'est le traitement de référence de ces tumeurs, auquel doivent se comparer les études. Il présente l'avantage de fournir une pièce d'exérèse permettant la confirmation histologique du diagnostic et la vérification de la qualité de l'exérèse *in sano*.

Le taux de contrôle local après exérèse primaire bien conduite dépasse 90% et la grande majorité des patients guérit donc sans traitement adjuvant (3). L'obtention d'un résultat esthétique et fonctionnel satisfaisant est également importante, tout particulièrement au niveau de la face et de ses orifices. L'information du patient doit précéder tout acte chirurgical. D'après les recommandations de la SFD de 2009, elle doit porter sur les options thérapeutiques, chirurgicales ou non, les risques (complications ou séquelles éventuelles), les bénéfices et résultats attendus à court et à long terme sur le plan fonctionnel et esthétique. Le patient doit être informé qu'un complément d'exérèse et/ou un traitement adjuvant pourront être nécessaires, notamment en cas d'exérèse incomplète. Les CEC à haut risque doivent être présentés en RCP avant et après la chirurgie.

### **1. Chirurgie conventionnelle**

La chirurgie peut se faire sous anesthésie locale ou générale, en fonction de l'étendue de la perte de substance et de la nécessité d'une reconstruction dans le même temps opératoire. La reconstruction peut se faire par suture directe, lambeau ou greffe de peau. Elle peut être réalisée dans le même temps opératoire pour les CEC à faible risque, et idéalement dans un deuxième temps pour les CEC à haut risque.

Les limites latérales et profondes (degré d'infiltration) de la lésion doivent faire l'objet d'une évaluation clinique soigneuse. Les marges de l'excision doivent être dessinées avant l'injection de l'anesthésique local.

La marge latérale macroscopique de peau saine à enlever pour éradiquer la tumeur est le principal objet de discussion. Le guide de l'association des dermatologues britanniques (BAD 2002) fait référence au travail prospectif de Brodland et Zitelli (68), qui constatent que :

- une marge de 4 mm suffit à éradiquer 95% des tumeurs < 2 cm de diamètre,
- une marge > 6 mm est nécessaire pour éradiquer 95% des tumeurs de diamètre > 2 cm, ou comportant des facteurs de risque.

Les marges conseillées par la BAD sont donc de 4 mm pour les T1 et d'au moins 6 mm à partir du T2. Pour les lésions très volumineuses, des marges plus larges encore ont été proposées.

D'après les recommandations de la SFD de 2009 (65), les marges latérales macroscopiques à emporter sont :

- 4 à 6 mm pour les tumeurs du groupe à faible risque
- $\geq$  6 mm voire 10 mm pour les tumeurs du groupe à haut risque (voire plus en cas de cumul des facteurs de risque)

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

Marges macroscopiques et microscopiques : ce qu'il faut comprendre.

Les recommandations citées ici portent sur les marges macroscopiques, qu'il faut opposer aux marges microscopiques, qui sont mesurées par l'anatomo-pathologiste. Des marges microscopiques de 1 mm sont en règle générale nécessaires et suffisantes pour une équipe anatomo-pathologique entraînée : les faux négatifs sont alors négligeables (exérèse en réalité incomplète, non constatée par l'anatomo-pathologiste). Seules les chirurgies micrographiques autorisent une exérèse sans marges car elles permettent une analyse exhaustive des marges.

L'étude des marges peut se faire de deux manières :

- Analyse extemporanée, qui ne permet l'examen que d'un faible pourcentage des marges, et qui a donc une bonne valeur s'il est orienté par le chirurgien sur une zone à risque
- Analyse définitive, systématique et plus exhaustive. Elle permet un contrôle en paraffine des marges, théoriquement de meilleure qualité que sur les coupes à congélation. Elle est préférable pour l'exérèse des CEC à haut risque.

Aucune étude n'a comparé les 2 approches.

## **2. Chirurgie micrographique**

Les chirurgies micrographiques sont des techniques qui permettent de visualiser la totalité des berges péri-tumorales, ce sont donc les seules à autoriser une exérèse sans marges de sécurité. Elles sont particulièrement utilisées pour les tumeurs à extension dendritique, comme les dermatofibrosarcome de Darier Ferrand.

La technique de chirurgie micrographique a été décrite par F. Mohs pour la première fois en 1941 (69) :

- La tumeur est d'abord réséquée, puis une première recoupe mince (environ 2 mm d'épaisseur) est prélevée sur toute la surface péri-tumorale.
- Cette recoupe est repérée, orientée puis aplatie pour permettre d'être débitée horizontalement sur sa face externe après congélation.
- Toutes les berges péri-tumorales sont ainsi visualisées dans un même plan, lors d'un examen histologique extemporané.

- S'il ne persiste pas de foyer tumoral, les marges sont considérées comme saines. Dans le cas contraire, le résidu tumoral est repéré pour orienter la reprise qui se fera selon la même modalité, en « galettes » successives.

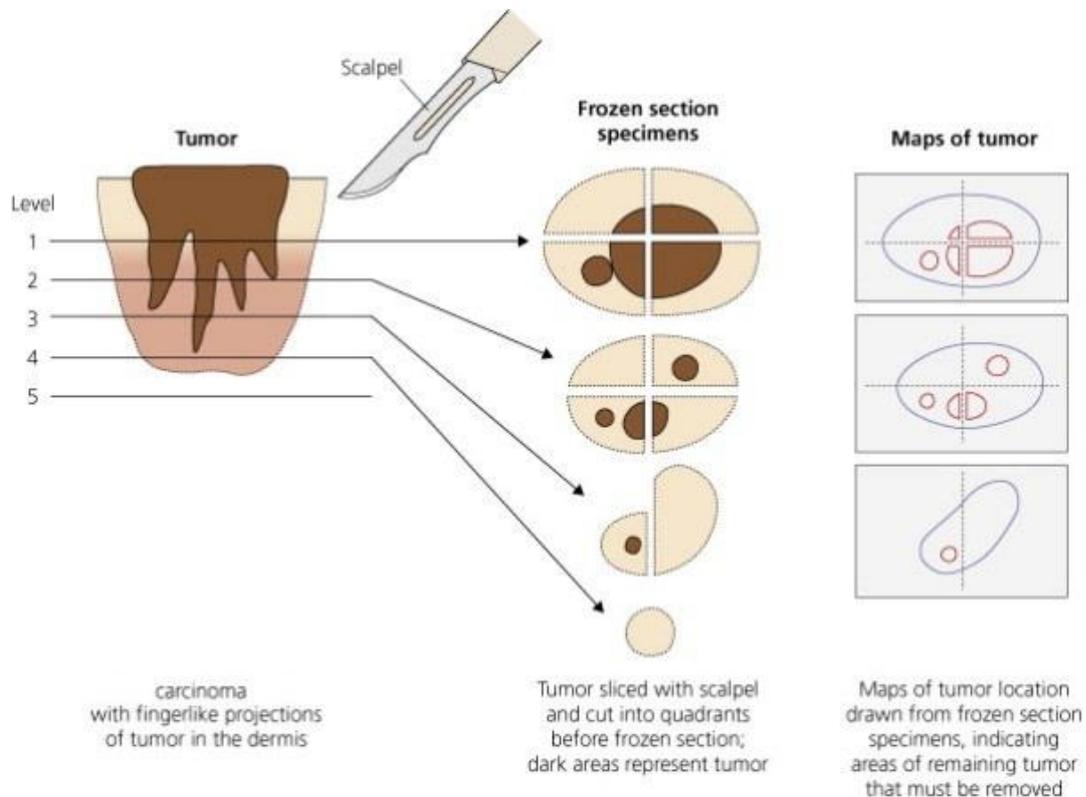


Figure 144. Chirurgie micrographique de Mohs (<https://www.futurederm.com/mohs-surgery-for-skin-cancer/>)

Les avantages de la chirurgie micrographique sont l'économie de tissu sain (ajustement de la perte de substance à l'extension infra clinique), qui est un facteur d'amélioration du pronostic fonctionnel et esthétique, le taux de guérison très élevé, et la certitude de l'exérèse complète permettant une reconstruction sereine.

Elle a pour inconvénient d'allonger la durée de l'intervention, de nécessiter une bonne coopération entre le chirurgien et l'anatomo-pathologiste, qui doivent tous deux être mobilisés, et donc d'augmenter le coût du traitement.

Des variantes ont été décrites, comme le slow Mohs. Les tissus sont inclus en paraffine et le résultat histologique est différé. L'absence d'examen histologique extemporané en réduit le coût mais pas le caractère complexe et la minutie du repérage de la pièce pour l'anatomopathologiste.

Leibovitch et al. (60) rapportent les résultats d'une étude prospective multicentrique qui porte sur 1263 CE (1993-2002) dont 61,1 % primaires et 38,9 % récidivés. Après chirurgie micrographique de

Mohs, le taux de récurrence à 5 ans des 381 sujets suivis est de 2,6 % pour les CE primaires et de 5,9 % les CE récidivés.

Les meilleurs taux de guérison des CEC à haut risque sont rapportés dans les séries de patients traités par chirurgie micrographique de Mohs (3,60), mais aucune étude contrôlée n'a comparé son efficacité à celle des autres techniques chirurgicales

D'après la BAD, le NCCN et le NHMRC, la chirurgie micrographique est particulièrement recommandée quand la réalisation des larges marges nécessaires risque de compromettre le pronostic fonctionnel. Elle doit être pratiquée par une équipe entraînée.

Les indications de chirurgie micrographique sont : les CEC de la région centro-faciale, péri-orificiels, récidivants ou d'exérèse incomplète, avec les caractéristiques cliniques et histologiques de tumeur à haut risque.

Si la chirurgie micrographique de Mohs n'est pas accessible dans ces indications, l'alternative est la technique de slow Mohs.

### **3. Curetage – électrocoagulation**

Cette technique est peu utilisée en France et ne fait pas l'objet de recommandations. Elle est fondée sur la différence de consistance entre le tissu tumoral, friable, et la peau normale adjacente, résistante à la curette. Elle se pratique sous anesthésie locale et consiste à réaliser un grattage avec une curette suivi d'une coagulation au bistouri électrique. Le geste est rapide, peu coûteux, et épargne le tissu cutané sain.

L'analyse anatomo-pathologique des copeaux de curetage ne permet pas le contrôle des marges.

Cette technique est réservée aux tumeurs non infiltrantes : l'hypoderme est fragile et l'opérateur ne peut pas en distinguer la consistance de celle de la tumeur.

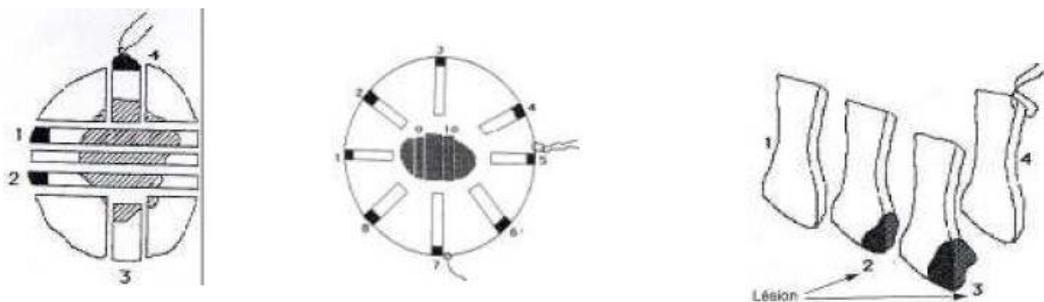
### **4. Aparté : l'analyse histologique**

C'est à l'anatomopathologiste que revient la prise en charge des prélèvements et le diagnostic de certitude. L'étude de pièce opératoire conventionnelle par échantillonnage macroscopique des prélèvements résulte d'un compromis assurant une fiabilité acceptable dans des limites de faisabilité et de coût raisonnables. Aucune recommandation sur ce sujet n'étant disponible dans la littérature, les techniques diffèrent d'une équipe à l'autre.

Le rôle du chirurgien est notamment de préciser sur le bon d'anatomo-pathologie certains éléments indispensables à l'analyse : orientation de la pièce, notion de récurrence, d'irradiation antérieure, de lésion sous-jacente ou de traitement antérieur. La pièce peut être envoyée en frais ou bien fixée dans du formol, toujours dans les plus brefs délais : un phénomène de rétraction et de lyse cellulaire débute dès les 30 minutes qui suivent la dévascularisation de la pièce.

Le rôle de l'anatomopathologiste respectant les bonnes pratiques est tout d'abord de décrire et mesurer la pièce. Il est à noter que les mesures faites après fixation sont toujours inférieures aux dimensions réelles en raison de la rétraction des tissus. La marge de sécurité macroscopique la plus étroite doit être repérée en précisant son siège et mesurée. Les berges doivent être encrées.

La méthode d'échantillonnage macroscopique varie selon la taille et la topographie de la biopsie ou de la pièce d'exérèse (figure 15). Sur les diverses coupes sont alors mesurées les marges microscopiques, opposées aux marges macroscopiques qu'a emportées le chirurgien. En règle générale, des marges microscopiques de 1 mm sont nécessaires et suffisantes pour une équipe anatomo-pathologique entraînée : les faux négatifs sont alors négligeables (exérèse en réalité incomplète, non constatée par l'anatomo-pathologiste).



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

Coupes d'une pièce d'exérèse > 3cm

Coupes d'une lésion située sur un bord libre

Figure 15. Différentes méthodes d'échantillonnage en fonction des lésions ([http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide- cutane\\_rapport-integral.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide- cutane_rapport-integral.pdf))

Les chirurgies micrographiques permettent quant à elles une étude exhaustive des marges par des plans de coupes parallèles à la coupe chirurgicale. Elles sont donc les seules à autoriser une exérèse sans marges. D'après la SFD, le développement de ces chirurgies est souhaitable en France dans les CEC à haut risque, mais cela doit passer par une meilleure valorisation de ces actes.

Les comptes-rendus anatomopathologiques ne comprennent pas toujours tous les éléments nécessaires à l'évaluation pronostique et donc au choix de la thérapeutique (taille, épaisseur, niveau d'invasion, degré de différenciation...) (70). D'après Bonerandi et al. (71), un compte-rendu anatomopathologique standard d'exérèse de CEC doit comprendre tous les éléments listés dans le tableau 4.

Un autre compte-rendu type, proposé par la SFD, est présenté dans le tableau 5 (65).

Basic features included in the histopathological report of a cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) diagnosis

HISTOPATHOLOGIC REPORT		
Histologic subtype:	<input type="checkbox"/> Common <input type="checkbox"/> Verrucous <input type="checkbox"/> Desmoplastic <input type="checkbox"/> Acantholytic	<input type="checkbox"/> Adenosquamous <input type="checkbox"/> Basosquamous <input type="checkbox"/> Other:
Histological grade	<input type="checkbox"/> Well differentiated <input type="checkbox"/> Moderately differentiated <input type="checkbox"/> Poorly differentiated <input type="checkbox"/> Undifferentiated	
Maximum tumour thickness	.....mm	
Clark level	<input type="checkbox"/> <IV (above subcutaneous fat) <input type="checkbox"/> >IV (below subcutaneous fat)	
Perineural invasion	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	
Lymphatic/vascular invasion	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	
Complete excision:	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
Minimum lateral margin:	.....mm	
Minimum deep margin:	.....mm	

Tableau 4. Compte-rendu anatomo-pathologique standard d'exérèse de CEC d'après Bonerandi (Stratigos A. et al., Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline, Eur J Cancer (2015))

- **MACROSCOPIE**

**Prélèvement** : Orienté  fil , liège , **schéma** , autre

Non orienté

Taille du prélèvement :  cm non évaluable

**Lésion** : plane , nodulaire / en relief  verruqueuse , ulcérée  ulcéro-végétante

Taille de la lésion (plus grand diamètre) :  cm

**Marges macroscopiques** : marge latérale minimale :  mm non évaluable

Localisation de la marge minimale (**schéma**) : non évaluable

**Technique d'échantillonnage** macroscopique des berges :

- Classique :

Si oui, nombre de sections transversales / longitudinales (**schéma**) :

- Circonférentielle : type Breuninger :

type « slow Mohs » :

Si oui, y a-t-il eu analyse exhaustive de la profondeur : oui  non  (**schéma**)

- Chirurgie de Mohs

**Congélation en tumorothèque** : oui  non

- **HISTOPATHOLOGIE**

**Description libre** :

**Type histologique** :

Carcinome épidermoïde commun

Verruqueux

Mixte (baso-squameux)

A cellules fusiformes

Acantholytique

Muco-épidermoïde(adénosquameux)

Desmoplastique

**Différenciation** : bien différencié

moyennement différencié

peu différencié

indifférencié

**Epaisseur maximale de la tumeur**  mm

**Niveaux d'invasion** : <4  4  5 ou plus

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

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

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

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

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

**Marges : marge latérale minimale (  ) mm**

marge profonde minimale (  ) mm

**NB : En cas d'échantillonnage macroscopique classique des berges, préciser que la mesure des marges annoncée**

**ne concerne que les plans de coupe examinés.**

- **CONCLUSION :**

Tableau 5. Compte-rendu anatomo-pathologique standard d'exérèse de CEC d'après la SFD ([http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane\\_rapport-integral.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane_rapport-integral.pdf))

## C. Radiothérapie

### 1. Radiothérapie externe

La radiothérapie externe (RTE) peut utiliser des photons de faible énergie (contacto-thérapie), des photons de forte énergie, ou des faisceaux d'électrons (accélérateurs linéaires). Leur choix dépend de la localisation et du degré d'invasion tumorale en profondeur (figure 15).

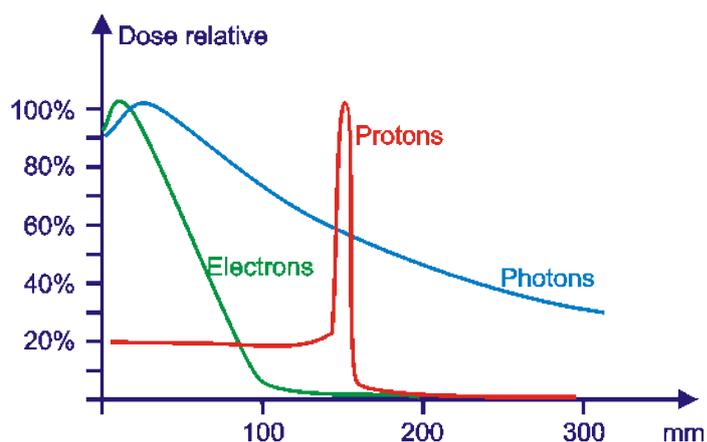


Figure 15. Courbe de répartition de la dose en fonction de la profondeur pour les différentes radiations ionisantes (<https://physics.stackexchange.com/questions/169665/dose-depth-curve-of-photons-vs-protons>)

Les photons peuvent être utilisés selon une technique conformationnelle 3D ou en RCMI (Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité), en fonction de la proximité de structures nobles à préserver.

Les électrons peuvent être employés pour traiter des tumeurs relativement peu infiltrantes, ou à visée hémostatique et palliative en une seule séance (dose unique).

Il est à noter que le fractionnement de la dose permet d'obtenir de meilleurs résultats esthétiques et moins de toxicité aiguë, mais il rallonge le traitement, qui dure souvent 3 à 6 semaines. Chez des personnes âgées parfois géographiquement éloignées, cette donnée doit être prise en compte.

Les effets secondaires aigus à type de dermite surviennent 2 à 3 semaines après le début des séances et sont réversibles en quelques jours ou quelques semaines. Des soins locaux préventifs et curatifs peuvent être mis en place.

Les effets secondaires tardifs surviennent après plusieurs mois ou années et sont irréversibles : atrophie cutanée associant perte de la pilosité et des sécrétions sudorales et sébacées, dyschromie (hypo ou hyperpigmentation), télangiectasies, sclérose dermique et hypodermique, radionécrose (de moins en moins observées grâce aux nouvelles techniques), cancer radio-induit.

Sauf cas exceptionnels, elle est contre-indiquée dans les génodermatoses prédisposant aux carcinomes cutanés.

## **2. Curiethérapie interstitielle**

Elle consiste à implanter au contact de tumeur, généralement sous anesthésie locale, des gaines permettant l'introduction de sources radioactives, selon diverses modalités (à bas ou haut débit de dose). Durant le traitement, le patient est hospitalisé quelques jours dans un service spécialisé.

Elle a pour avantage de pouvoir délivrer 70 Gy à la tumeur, avec quasiment aucune dose à 1 cm de la tumeur (sachant que le meilleur gradient de dose obtainable avec des photons en tomothérapie avoisine 20 Gy/cm). Elle nécessite toutefois un opérateur expérimenté.

## **3. Résultats et indications**

La radiothérapie externe (32,43,46) et la curiethérapie interstitielle (72) donnent des résultats comparables à la chirurgie avec un taux de contrôle local à 5 ans de :

- 92 à 97% pour des tumeurs T1
- 65 à 85% pour les T2
- 50 à 60% pour les T3-4

De nombreuses séries rétrospectives évaluent la curiethérapie interstitielle exclusive dans le traitement des CEC de la lèvre, dont la plus importante concernant 2274 tumeurs. Le taux de contrôle local pour les stades T1-T2-T3 était respectivement de 98.5%, 96.5% et 90% à 5 ans (72).

Une étude toulousaine confirmait ces résultats après 8 ans de suivi, avec un taux de satisfaction des patients de 99% sur le plan fonctionnel et 92% sur le plan cosmétique (73).

En cas de récurrence tumorale non opérable, le taux de contrôle local après irradiation est estimé entre 65 et 80% à 5 ans (32,43).

En cas de métastase ganglionnaire, le quorum peut proposer en RCP une RTE adjuvante après le curage si le patient est opérable, ou bien en traitement exclusif dans le cas contraire. En cas d'envahissement ganglionnaire parotidien, le taux de contrôle local après traitement monomodal (chirurgie ou RTE) est autour de 40%, contre 80% en cas de traitement bimodal (chirurgie + RTE). La survie sans récurrence à 5 ans passe quant à elle de 50% à 70% (74,75).

La radiothérapie peut être utilisée dans un cadre palliatif. Elle permet de diminuer la douleur et les saignements, mais n'influence aucunement la survie (32).

Le NCCN recommande comme modalités de RTE (43) :

- tumeurs classées T1 : marges de sécurité de 5-10 mm, doses de 45 à 50 Gy par fractions de 2,5 à 3 Gy
- tumeurs classées T2 et plus : marges de sécurité de 15-20 mm, doses de 60 à 66 Gy par fractions de 2 Gy ou 50 à 60 Gy par fractions de 2,5 Gy
- radiothérapie tumorale adjuvante : doses de 45 à 55 Gy par fractions de 2,5 à 3 Gy

Par ailleurs, les recommandations NCCN de 2017 proposent, après curage complet :

- pN1 : surveillance active ou radiothérapie adjuvante sur les aires ganglionnaires
- > pN1 : radiothérapie adjuvante sur les aires ganglionnaires

D'après les recommandations SFD de 2009 (65), la radiothérapie peut être proposée dans les cas suivants :

- chirurgie impossible (contre-indication, refus du patient)
- chirurgie très délabrante sur le plan fonctionnel ou esthétique (amputation nasale, résection palpébrale ou labiale importante, CEC facial étendu ou risque de sacrifice du nerf facial), après information détaillée du patient sur l'alternative chirurgicale
- en traitement adjuvant en cas d'exérèse R1 sans possibilité de reprise chirurgicale, de symptomatologie clinique d'engainement péri-nerveux (32,43,76), ou de métastase ganglionnaire (sauf micro-métastases et N1)

## **D. Chimiothérapie**

La chimiothérapie n'a qu'une place limitée, réduite aux échecs de la chirurgie et de la radiothérapie. Dans le guide du NHMRC, le cisplatine est la chimiothérapie de référence. La littérature sur ce sujet est très pauvre, réduite à quelques séries de petite taille et à des cas isolés. On peut distinguer plusieurs modalités de chimiothérapie.

### **1. Chimiothérapie néo-adjuvante**

Elle a fait l'objet d'essais cliniques dans des tumeurs très volumineuses dans l'espoir de les rendre accessibles à la chirurgie. La plupart des essais n'ayant montré aucune amélioration du contrôle tumoral ni de la survie, elle est très peu utilisée.

La thermo-chimiothérapie néo-adjuvante en perfusion régionale repose sur la synergie anti-tumorale entre la chimiothérapie et l'hyperthermie. C'est une technique assez lourde utilisable dans les carcinomes des membres évolués qui peut permettre d'éviter l'amputation, mais sans amélioration de la survie globale (77). Les produits utilisés sont le melphalan, la doxorubicine, le cisplatine, le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$ . Elle comporte des risques régionaux parfois graves (dissection artérielle, nécrose cutanée, infection).

### **2. Chimiothérapie adjuvante**

Elle peut s'utiliser en association à la radiothérapie adjuvante. Les essais de traitements combinés ont abouti à des résultats discordants et la littérature est pauvre sur le sujet. Par analogie avec les carcinomes épidermoïdes des VADS, elle est couramment associée à la radiothérapie en cas de rupture capsulaire, et même recommandée dans cette indication par les guidelines NCCN de 2016 (43).

La chimiothérapie concomitante à la radiothérapie adjuvante est recommandée en cas d'adénopathie avec rupture capsulaire.

### **3. Chimiothérapie palliative**

Les molécules réputées actives sont les sels de platine, la bléomycine, le 5-fluoro-uracile (5-FU), le méthotrexate, l'adriamycine, de taxanes, de gemcitabine ou d'ifosfamide. Les taux de réponse les plus élevés (de l'ordre de 80%) sont obtenus par des traitements combinés comme l'association cisplatine, 5-FU et bléomycine, mais aucune étude n'a démontré l'augmentation de survie par une

poly-chimiothérapie comparativement au cisplatine seul. Les rémissions complètes sont rares et souvent transitoires.

#### **4. Nouvelles thérapeutiques**

Des thérapies ciblées ont récemment émergé, notamment en cancérologie des VADS.

Le cetuximab se fixe sur l'EGFR et inhibe la maturation cellulaire. Il est relativement bien toléré. Son efficacité ne semble pas dépendre de la surexpression de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), connue pour assombrir le pronostic.

Un essai de phase II utilisant le cetuximab en monothérapie et en première ligne chez 36 patients présentant un CEC de la tête et du cou localement évolué ou métastatique. Le taux de contrôle de la maladie à 6 semaines était de 69% et la tolérance correcte (78).

Le cetuximab peut représenter une option thérapeutique intéressante, en particulier chez les sujets trop fragiles pour être éligibles à une chimiothérapie.

L'immunothérapie, dont l'avènement est incontestable dans les mélanomes, est également à l'essai dans les CEC. L'IFN- $\gamma$  et le pembrolizumab montrent des résultats prometteurs. Des études de phase II sont en cours et une étude de phase III est à venir.

Dans ses recommandations de 2016 (43), le NCCN déplore le manque d'essais cliniques concernant les CEC métastatiques. Il mentionne la possible utilisation du cisplatine en monothérapie, du cisplatine associé au 5-FU, du cetuximab et des immunothérapies en spécifiant que les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de l'immunothérapie dans le traitement des CEC.

### **E. Prévention**

#### **1. Prévention primaire**

L'étude des immigrants australiens a démontré que l'exposition solaire pendant l'enfance et l'adolescence joue un rôle important dans la genèse des CEC. Les campagnes de prévention devraient donc s'adresser particulièrement aux établissements, en insistant à la fois sur le risque de cancer et sur les dommages causés à la peau.

Les recommandations consensuelles sont :

- Eviter le soleil entre 11 heures et 15 heures.
- Rester le plus possible à l'ombre.
- Privilégier la protection vestimentaire : chapeau à larges bords, tee-shirt, lunettes...
- Appliquer un écran solaire d'indice supérieur à 20, à large spectre d'efficacité, renouvelé toutes les 2 heures, résistant à l'eau.
- Limiter l'utilisation des cabines de bronzage.

Il est à noter que l'utilisation d'un écran solaire ne permet pas d'augmenter la durée d'exposition. Le dépistage généralisé n'a pas fait la preuve de la réduction de la morbi-mortalité. Néanmoins les recommandations de la SFD de 2009 proposent un dépistage chez les sujets à risque : âge > 50 ans, peau claire, signes d'héliodermie, exposition solaire cumulée importante (65).

Les médecins généralistes doivent être capables de savoir diagnostiquer un carcinome cutané ou un de ses précurseurs. En effet, le traitement des précurseurs est un élément important de la prévention des CEC (cf. page 52).

## **2. Prévention secondaire et suivi**

En plus des recommandations habituelles, un dépistage individuel est à proposer. Ces patients doivent systématiquement être éduqués à l'auto-examen à la recherche de lésions cutanées suspectes. 95% des récurrences locales et des métastases sont détectées dans les 5 ans (3,46). Par ailleurs, 52% des patients qui ont eu un CEC auront un autre cancer cutané dans les 5 ans (79). Une surveillance pendant 5 ans paraît donc logique, mais le dépistage de nouvelles lésions justifie souvent un suivi annuel à vie.

Les dernières recommandations de 2016 par le NCCN (43) ont proposé un schéma de suivi :

- Pour les maladies localisées : examen clinique complet tous les 3 à 12 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 à 12 mois pendant 3 ans, puis tous les ans à vie (à adapter en fonction du niveau de risque du CEC).
- Pour les maladies métastatiques ganglionnaires : examen clinique complet tous les 1 à 3 mois pendant 1 an, puis tous les 2 à 4 mois pendant 1 an, puis tous les 4 à 6 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 à 12 mois à vie.
- L'indication d'une imagerie scanographique peut être posée en RCP ou sur une suspicion d'évolutivité clinique.

Les recommandations SFD de 2009 proposent quant à elles (65) :

- Pour les CEC à faible risque : examen clinique annuel à vie.

- Pour les CEC à haut risque : examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, puis à vie. Echographie de la zone de drainage tous les 6 mois pendant 5 ans. Autres examens d'imagerie si suspicion d'évolutivité clinique.
- Pour les maladies métastatiques ganglionnaires : le rythme de surveillance et des imageries sera précisé au cas par cas en RCP.

### **3. Traitement des précurseurs**

#### **3.1. Chirurgie**

Théoriquement envisageable, elle n'est à privilégier qu'en cas de doute diagnostique sur de petites lésions. Elle doit emporter toute la lésion sans marge de sécurité.

#### **3.2. Cryothérapie**

C'est une méthode de destruction tissulaire par le froid. Elle consiste à vaporiser de l'azote liquide sur une lésion dans le but d'obtenir une congélation et donc une destruction tissulaire superficielle. C'est une méthode simple, rapide, peu coûteuse, et très efficace : c'est le traitement de référence de la KA. Son seul effet secondaire est le risque de cicatrice dépigmentée ; on l'évite donc dans les zones cicatrisant mal. Elle nécessite parfois plusieurs séances, et toujours un contrôle de son efficacité à distance. Or l'accès au dermatologue est parfois difficile.

La cryochirurgie en est une variante, consistant en l'application d'une électrode (cryode) à l'intérieur de la lésion, sous anesthésie locale.

#### **3.3. Curetage – électrocoagulation**

Cette technique, déjà décrite plus haut, est peu utilisée en France.

#### **3.4. Laser CO<sub>2</sub>**

Le laser CO<sub>2</sub> provoque une destruction des tissus par vaporisation thermique. C'est une méthode coûteuse et peu accessible.

#### **3.5. 5-fluoro-uracile (5-FU)**

Cet anti-métabolite est un agent cytotoxique, sous forme de crème à 5% (Efudix®). Il a l'AMM pour le traitement des KA et de la MB. La crème doit être appliquée 1 à 2 fois par jour sur les lésions, durant 3 à 4 semaines en moyenne. La réponse thérapeutique se manifeste par une réaction inflammatoire, puis par une phase squameuse ou croûteuse, précédant la ré-épithélialisation. C'est un traitement efficace et peu coûteux.

#### **3.6. Imiquimod**

C'est un immunostimulant induisant la synthèse et la libération de cytokines, sous forme de crème à 5% (Aldara®). Elle doit être appliquée 3 fois par semaine pendant 4 semaines en moyenne, avec un contrôle de son efficacité à 1 mois. Les réactions inflammatoires locales sont fréquentes. C'est un traitement au moins aussi efficace que le 5-FU dans le traitement des KA, mais plus coûteux.

### **3.7. Diclofénac disodique**

Le Solaraze® est un gel anti-inflammatoire non stéroïdien qui réduit la synthèse de substances impliquées dans la croissance des carcinomes (prostaglandines et acide arachidonique). La posologie pour le traitement des KA est de 2 applications par jour pendant 2 à 3 mois. Il est bien toléré et peu coûteux mais semble moins efficace que les autres topiques dans le traitement de la KA.

### **3.8. Photothérapie dynamique**

Elle repose sur l'administration d'un produit photo-sensibilisant par voie topique suivie d'une exposition à une source lumineuse adaptée. Le mécanisme est l'accumulation dans les cellules tumorales de porphyrines photo-réactives, secondairement photo-activées par la source lumineuse, entraînant la mort cellulaire. Elle traite avec une grande efficacité les KA en une séance, et les MB en deux séances. C'est un traitement onéreux et souvent douloureux qui n'est actuellement réalisable qu'en milieu hospitalier.

### **3.9. Résultats et indications**

- La prise en charge des KA ne nécessite pas de preuve histologique dans les cas typiques. L'intérêt de traiter systématiquement toutes les KA n'est pas démontré en termes de morbi-mortalité. Le traitement doit être décidé après information du patient, en fonction de son souhait et des modalités thérapeutiques accessibles. L'abstention est donc licite. La cryothérapie est le traitement de première intention. Les autres traitements topiques (5-FU, imiquimod et photothérapie dynamique) sont surtout envisagés pour traiter des KA multiples ou situées sur des zones cutanées cicatrisant mal.

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

Tableau 5. Récapitulatif des indications de traitement de la kératose actinique ([http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane\\_rapport-integral.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane_rapport-integral.pdf))

- La prise en charge des MB nécessite toujours une preuve histologique. Pour les MB de petite taille, le traitement chirurgical est à privilégier. En cas de MB multiples ou étendues peuvent se discuter les traitements locaux par 5-FU, imiquimod, cryothérapie ou photothérapie dynamique.

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

Tableau 6. Récapitulatif des indications de traitement de la maladie de Bowen ([http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane\\_rapport-integral.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/58347/531952/file/carcinome-epidermoide-cutane_rapport-integral.pdf))

## Troisième partie : Métastases ganglionnaires des carcinomes épidermoïdes cutanés

### A. Généralités et épidémiologie

La dissémination par voie lymphatique est responsable de 80% des localisations métastatiques. Les métastases surviennent majoritairement sur des CEC cervico-faciaux, avec un délai moyen de 12 à 24 mois après traitement initial. Ce délai dépasse rarement 8 ans (46).

Aparté : le concept de métastases intra-lymphatiques regroupe deux entités distinctes.

- Les métastases intra-lymphatiques locales : embolies microscopiques parfois observés sur les pièces opératoires à proximité de la tumeur primitive, pouvant être la cause des récives locales et de métastases.
- Les métastases en transit, c'est-à-dire situées avant le premier relais ganglionnaire, qui ont un pronostic similaire à celui des métastases ganglionnaires (32).

L'incidence des métastases du CEC est faible. Dans la revue de la littérature de Rowe (3), le taux de métastases était de 2,6% pour les études dont la durée de suivi était inférieure à 5 ans et de 5,2% pour celles dont le suivi était supérieur à 5ans. Des chiffres plus élevés, respectivement de 7,4% et 9,9%, sont affichés par certaines équipes chirurgicales de recours (70,80) et s'expliquent par le fait que ces équipes prennent en charge des patients particulièrement à risque.

Dans le cadre d'une tumeur primitive sans facteur de risque, le taux de métastases est aux alentours de 2%. Les tumeurs à haut niveau de risque peuvent atteindre un risque métastatique de 50%, comme le montrent les chiffres de Rowe <sup>a</sup> (3) et Cassarino <sup>b</sup> (2) :

Facteur de risque	Taux de métastases
Taille > 2 cm	30,3% <sup>a</sup>
Site : oreille, lèvre, nez	11-13,7% <sup>a</sup>
Récidive	30% <sup>a</sup>
Immunodépression	12,5% <sup>a</sup>
Lésion inflammatoire ou cicatricielle pré-existante	> 10% <sup>b</sup>
Epaisseur	45,7% si > 4 mm <sup>a</sup>
Carcinome épidermoïde peu à moyennement différencié	32,8% <sup>a</sup>
Type histologique acantholytique	3-10% <sup>b</sup>
Type histologique desmoplastique	> 10% <sup>b</sup>
Type histologique muco-épidermoïde	> 10% <sup>b</sup>
Invasion péri-nerveuse	47,3% <sup>a</sup>

La survenue de métastases à distance est rare mais a un pronostic fatal à court ou moyen terme. Les sites privilégiés sont les poumons, le cerveau et le foie.

## B. Localisation des métastases et valeur pronostique

La grande majorité des stades métastatiques ganglionnaires étant le fait de CEC cervico-faciaux, les aires cervico-faciales sont les plus concernées et les seules traitées ici. Pour rappel, les aires ganglionnaires cervicales sont représentées dans la figure 16.

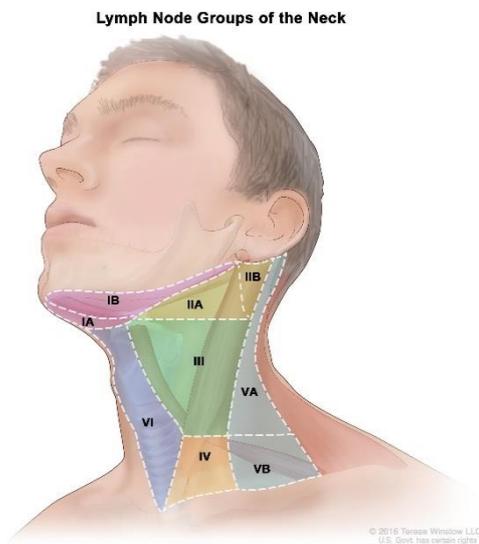


Figure 156. Aires ganglionnaires cervicales (<https://www.cancer.gov/images/cdr/live/CDR779438.jpg>)

Cette classification n'est pas exhaustive, et il ne faut pas oublier les aires « hors classification » :

- Ganglions occipitaux
- Ganglions mastoïdiens / rétro-auriculaires
- Ganglions parotidiens / pré-tragiens
- Ganglions du pédicule facial
- Ganglions de la veine jugulaire externe
- Ganglions rétro-pharyngés

Elles ont une importance toute particulière en onco-dermatologie, car ces ganglions superficiels ont un rôle de drainage cutané (à l'exception de l'aire rétro-pharyngée, qui est une aire profonde ayant un drainage muqueux).

Plusieurs séries (47,75,81,82) s'accordent sur un taux de répartition des métastases d'environ :

- 50% au niveau parotidien

- 40% au niveau cervical
- 10% dans les deux sites

En cas de métastase parotidienne, on retrouve un taux important de métastases cervicales occultes : de 16 à 42% en fonction des séries (47,75,83). En pratique, ceci justifie de réaliser un curage cervical en plus de la parotidectomie chez les patients N+ au niveau de la parotide.

O'Brien (83) et Ch'ng (81,84,85) ont étudié la valeur pronostique des métastases cervicales et parotidiennes, et conclu que :

- Les patients porteurs à la fois de métastases cervicales et parotidiennes ont un plus mauvais pronostic que ceux chez qui les métastases parotidiennes sont isolées.
- La présence de métastases parotidiennes est un facteur prédictif indépendant de récurrence locale.
- La présence de métastases cervicales et parotidiennes sont deux facteurs péjoratifs indépendants pour la survie.
- Le niveau de risque de la tumeur primitive n'a que peu d'impact pronostique sur la maladie ganglionnaire lorsqu'elle est établie.

Le « lymph node ratio » (nombre de ganglions positifs divisé par le nombre de ganglions prélevés sur un curage cervical ou cervico-parotidien) est un facteur pronostique indépendant de survie sans récurrence et de survie globale, identifié récemment. Le seuil de 6% a récemment été suggéré afin de séparer en risque faible et élevé (86).

D'après une étude nantaise (87), le pronostic des CEC avec métastase parotidienne est influencé par plusieurs facteurs indépendants : l'immuno-dépression, l'âge, l'exérèse de la tumeur primitive en marges non saines, l'invasion macroscopique du nerf facial, et la présence de métastases cervicales associées.

Vauterin et al. (88) ont étudié le drainage lymphatique cutané de la face sur 209 patients avec atteinte ganglionnaire. Les constats suivants ont été formulés :

- L'aire II est la plus fréquemment atteinte (79%).
- L'aire V est à emporter par le curage ou à irradier en cas de métastase ganglionnaire, ou de lésion postérieure de la tête.
- Les ganglions accompagnant la veine jugulaire externe sont souvent envahis et devraient toujours être traités (réséqués ou irradiés).

- Les autres aires superficielles hors classification sont rarement envahies (ganglions du pédicule facial, occipitales, mastoïdiennes / rétro-auriculaires).

Drainage lymphatique simplifié de la face (88) :

- Front, scalp antérieur et partie latérale de la face (tempe, péri-auriculaire, joue) : parotide et aire II.
- Scalp postérieur : parotide et aire V.
- Région antéro-inférieure de la face (nez, bouche, menton) : aires IA, IB, II et III.



Figure 17. Drainage lymphatique de la face (Vauterin TJ, Veness MJ, Morgan GJ, Poulsen MG, O'Brien CJ. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Head & neck. 2006 Sep 1;28(9):785-91)

### C. Diagnostic des adénopathies

L'enjeu est la détection précoce des métastases ganglionnaires. Plusieurs méthodes sont disponibles dans l'arsenal du clinicien : l'examen clinique, l'échographie, le scanner, l'IRM, la TEP, et la technique du ganglion sentinelle.

La performance de l'examen clinique dans la détection des métastases ganglionnaires est limitée : la sensibilité de la clinique est de 71,7% (89) alors qu'elle dépasse 90% avec l'apport de l'imagerie.

L'échographie est l'examen le moins coûteux, mais ses performances sont étroitement dépendantes de l'opérateur et du matériel.

Les 5 principaux critères échographiques de malignité d'une adénopathie cervicale sont :

- taille > 8 mm
- perte de la forme oblongue (adénopathie ronde)
- perte du hile graisseux hyperéchogène (hile hypoéchogène ou absent)
- vascularisation périphérique au doppler (et non hilaire)
- dédifférenciation cortico-médullaire

D'autres signes peuvent aider au diagnostic :

- contours irréguliers en cas de rupture capsulaire
- caractère asymétrique de l'adénopathie (absente en controlatéral)
- présence de nombreux ganglions dans la même aire ganglionnaire
- caractère évolutif d'une échographie à l'autre
- présence de micro-calcifications (en faveur d'un primitif thyroïdien)

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

Certaines études considèrent l'échographie comme supérieure à la TDM et à l'IRM dans la détection d'adénopathies cervicales. Sa spécificité peut atteindre 97%, et sa valeur prédictive positive 93%. Elle peut détecter des ganglions métastatiques superficiels de 3 à 4 mm (90).

La TDM semble meilleure que l'IRM pour déceler la nécrose centrale ganglionnaire, l'extension-extra capsulaire, l'invasion de la base du crâne ou l'atteinte cartilagineuse, tandis que l'IRM est plus performante dans la recherche d'un neurotropisme et dans la distinction des plans tissulaires atteints (91).

La méta-analyse de Liao et al. en 2012 a comparé les index de performance diagnostique de chaque examen radiologique chez des patients au cou N0 clinique dans la détection des métastases de carcinome épidermoïde (92). Elle n'a pas retrouvé de différence significative en termes de sensibilité et spécificité entre l'échographie, le scanner, l'IRM et la TEP, hormis une meilleure spécificité du scanner comparé à l'échographie.

Modalities	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	LR + (95%CI)	LR- (95%CI)
<b>CT</b>	0.52 (0.39 ~ 0.65)	0.93 (0.87 ~ 0.97)	7.9 (3.6 ~ 17.4)	0.51 (0.38 ~ 0.68)
<b>MRI</b>	0.65 (0.34 ~ 0.87)	0.81 (0.64 ~ 0.91)	3.4 (1.8 ~ 6.2)	0.44 (0.21 ~ 0.93)
<b>PET</b>	0.66 (0.47 ~ 0.80)	0.87 (0.77 ~ 0.93)	5.2 (2.6 ~ 10.4)	0.39 (0.24 ~ 0.65)
<b>US</b>	0.66 (0.54 ~ 0.77)	0.78 (0.71 ~ 0.83)	3.0 (2.1 ~ 4.2)	0.44 (0.3 ~ 0.64)

LR+: likelihood ratio positive; LR-: likelihood ratio negative.

Figure 18. Index de performance diagnostique des examens d'imagerie chez des patients NO cliniques selon la méta-analyse de Liao et al. (<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/236>)

Une étude prospective a même été réalisée selon le schéma suivant : bilan d'imagerie complet (échographie, scanner, IRM et TEP) puis curage cervical systématique (93), pour des carcinomes épidermoïdes. La TEP avait un avantage significatif en sensibilité (90%) et spécificité (94%) et détectait de plus petites métastases que les autres examens.

La TEP permettrait en revanche de mieux détecter des métastases au sein de zones préalablement traitées (fibrose cicatricielle ou radique) (94).

La technique de repérage et biopsie du ganglion sentinelle est un examen à visée diagnostique et non un geste thérapeutique. Une revue de la littérature a retrouvé de très bons indices de performance diagnostique : sensibilité 77%, spécificité 100%, valeur prédictive négative de 95,2% (95), et 4,76% de faux négatifs (métastase ganglionnaire après GS négatif). Son intérêt en termes de survie n'est en revanche pas démontré. La technique du GS est pratiquée dans de nombreux centres mais aucune société savante n'a émis de recommandations à son sujet. Elle fait l'objet d'un chapitre dédié (cf. « quatrième partie »).

Bilan d'extension ganglionnaire proposé par les recommandations européennes de 2015 (66) et de la SFD (65) :

- aucun examen d'imagerie pour les CEC *in situ* et les CEC à faible risque
- échographie ou scanner cervical pour les CEC à haut risque
- pas d'imagerie thoracique

Les autres examens (TDM, IRM, TEP) peuvent être indiqués par la RCP du fait du cumul des facteurs de risque.

Par ailleurs, ces recommandations ne mentionnent pas l'imagerie thoracique, mais il paraît légitime d'en effectuer une au moins dans les cas métastatiques ganglionnaires.

#### **D. Classification du statut ganglionnaire**

La littérature avait tendance à récuser la classification N du TNM des CEC, qui ne tenait initialement pas compte du nombre d'adénopathies métastatiques (AJCC 6<sup>ème</sup> édition) ou de la notion de rupture capsulaire (AJCC 7<sup>ème</sup> édition).

En effet, la survie à 5 ans est très variable en fonction de ces deux éléments (32) :

- 1N+ : 49%
- 2N+ : 30%
- ≥ 3N+ : 13%
- Absence de rupture capsulaire : 47%
- Rupture capsulaire : 23%

La rupture capsulaire peut se définir cliniquement (infiltration cutanée, fistulisation, fixation au plan profond), radiologiquement (envahissement musculaire, osseux, vasculaire) ou sur l'analyse histologique de la pièce opératoire.

Ces défauts ont été corrigés en 2017 avec la 8<sup>ème</sup> édition de l'AJCC (55), présentée dans le tableau 2.

Toute rupture capsulaire classe N3b d'emblée.

Certains auteurs déplorent le fait que les métastases en transit ne soient pas intégrées à la classification (96), car elles ont une valeur pronostique équivalente à celle des métastases ganglionnaires.

AJCC TNM Staging Manual for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (Eighth Edition)			
<b>T</b>	<b>TX</b>	Primary tumor cannot be assessed (after curettage...)	
	<b>T0</b>	No evidence of primary tumor	
	<b>Tis</b>	Carcinoma in situ	
	<b>T1</b>	Greatest dimension up to 2 cm	
	<b>T2</b>	Greatest tumor dimension > 2 cm but < 4 cm	
	<b>T3</b>	Greatest tumor dimension ≥ 4 cm or minimal erosion of the bone or perineural invasion or deep invasion <sup>a</sup>	
	<b>T4</b>	Tumor with extensive cortical or medullary bone involvement ( <b>T4a</b> ), invasion of the base of the cranium or invasion through the foramen of the base of the cranium ( <b>T4b</b> )	
<b>N</b>	<b>NX:</b>	Nearby lymph nodes cannot be assessed (prior resection for another reason, body habitus...)	
	<b>N0</b>	No involvement of nearby lymph nodes as determined clinically/radiologically	
	<b>N1</b>	Metastasis in an isolated ipsilateral lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension, ENE (-)	
	<b>N2</b>	N2a: metastasis in an isolated ipsilateral lymph node 3-6 cm in greatest dimension, ENE (-)	
		N2b: metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes less than 6 cm, ENE (-)	
		N2c: metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, less than 6 cm, ENE (-)	
<b>N3</b>	N3a: metastasis in a lymph node greater than 6 cm, ENE (-)		
	N3b: metastasis in any lymph node(s) and ENE (+)		
<b>M</b>	<b>M0</b>	Absence of distant metastasis	
	<b>M1</b>	Distant metastasis	
AJCC TNM Staging System for SCC of Head and Neck (Eighth Edition)			
T1	N0	M0	Stage I
T2	N0	M0	Stage II
T3	N0, N1	M0	Stage III
T1	N1	M0	Stage III
T2	N1	M0	Stage III
T1-T3	N2	M0	Stage IV
Any T	N3	M0	Stage IV
T4	Any N	M0	Stage IV
Any T	Any N	M1	Stage V

Tableau 7. Classification TNM AJCC 8ème édition des CEC cervico-faciaux (<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.05.012>). Abbreviations: ENE extranodal extension (rupture capsulaire). SCC squamous cell carcinoma (carcinome épidermoïde). SLNB sentinel lymph node biopsy (technique du ganglion sentinelle).

Remarque : le pTNM est strictement superposable au cTNM.

O'Brien (83) tient compte de la valeur pronostique propre des métastases parotidiennes (cf. page 58) en proposant une classification alternative, dissociation le statut de la glande parotide (P) et du cou (N) :

- P1 : ganglion métastatique ≤ 3 cm de diamètre
- P2 : 3cm < ganglion métastatique ≤ 6 cm de diamètre
- P3 : ganglion métastatique > 6 cm, paralysie du nerf VII, ou invasion de la base du crane
- N0 : pas de localisation cervicale
- N1 : ganglion métastatique homolatéral ≤ 3 cm de diamètre
- N2 : ganglion métastatique > 3 cm de diamètre ou multiples, ou controlatéraux

## E. Traitement

### 1. Traitement prophylactique des patients classés cN0

Ce traitement, qu'il soit effectué par curage ou par radiothérapie, est une évidence dans les carcinomes épidermoïdes des VADS, dont le taux de métastases occultes avoisine les 20%. Il est néanmoins en train d'être abandonné dans les petites tumeurs orales et oropharyngées accessibles à la réalisation d'un ganglion sentinelle (GS) (97), lorsque ce dernier revient négatif.

Ces données ne peuvent toutefois pas être transposées aux carcinomes épidermoïdes cutanés qui bénéficient d'un meilleur pronostic et d'un risque métastatique largement inférieur (autour de 5%).

Ce traitement n'est donc recommandé par aucune société savante à l'heure actuelle.

**Sachant que le taux de métastases des CEC de haut risque peut varier de 10 à 50%, un traitement ganglionnaire systématique ou la réalisation d'un GS sont parfois justifiables. L'enjeu est donc à la sélection des patients.**

Dans le cadre des CEC à haut risque classés cN0, quatre attitudes peuvent donc être proposées :

- Une surveillance active.
- Un curage fonctionnel complet, cervical ou cervico-parotidien.
- Un curage sélectif, qui est un curage limité au site ganglionnaire de drainage théorique du CEC (46).
- Un curage sélectif par technique du GS, dont le résultat détermine l'attitude à adopter : curage fonctionnel complet si N+ ou surveillance si N-.

Plusieurs équipes ont proposé un curage ganglionnaire sélectif (98) ou complet fonctionnel (47,99–101) voire une irradiation. Lorsque la parotide drainait le territoire cutané de la lésion, une parotidectomie exofaciale était réalisée (99). Weiss a proposé un système d'intégration des facteurs pronostiques des CEC calculant leur risque métastatique, et suggère un traitement prophylactique ganglionnaire si ce risque dépasse 20% (102).

Martinez et al. (103) ont effectué une revue de la littérature sur le sujet en 2007, et concluent que le curage cervical prophylactique n'a pas fait la preuve de son intérêt en termes de survie. En effet, le curage prophylactique n'apporte pas de bénéfice de survie par rapport au curage effectué lors de l'apparition d'une adénopathie métastatique.

## 2. Chirurgie des métastases

### 2.1. Métastases en transit

La présence de métastases en transit justifie une exérèse chirurgicale si le nombre, la taille, l'extension et la localisation des lésions sont compatibles avec l'obtention de marges macroscopiques cliniques saines. Une radiothérapie adjuvante complémentaire est souhaitable (46).

### 2.2. Métastases ganglionnaires

La grande majorité sont des métastases cervicales et parotidiennes, provenant de CEC cervico-faciaux.

Le traitement chirurgical est toujours indiqué en cas d'adénopathie confirmée histologiquement, et procure *a priori* les mêmes résultats en termes de survie que si la chirurgie avait été menée de manière prophylactique (55). Il peut consister en un curage complet (fonctionnel ou radical), possiblement accompagné d'une parotidectomie (exofaciale ou totale).

#### - Patient N+ en cervical :

Un curage cervical est indiqué, et peut être fonctionnel ou radical en cas de rupture capsulaire. L'intérêt d'y ajouter une parotidectomie prophylactique ne fait l'objet d'aucune étude concluante ; il est contre-balançé par la morbidité du geste. La parotidectomie (exofaciale ou totale selon les équipes) peut logiquement s'envisager en cas de lésion du front, du scalp et de la partie latérale de la face (tempe, péri-auriculaire, joue).

#### - Patient N+ au niveau de la parotide :

Les recommandations du NCCN sont clairement en faveur d'une parotidectomie exofaciale tant que l'adénopathie se situe dans le "lobe" superficiel (la parotide exofaciale) (43). Or, la parotide endofaciale est réputée contenir un quart des ganglions intra-parotidiens (104). Thom et al. ont recensé 42 patients porteurs de CEC métastatiques à la parotide exofaciale et opérés d'une parotidectomie totale. 26% des patients avaient une métastase occulte dans la parotide endofaciale (105). En analyse uni-variée, les facteurs de risque d'atteinte endofaciale occulte ajoutée à l'atteinte exofaciale étaient le caractère N2 et la présence de métastases cervicales.

Bien que la littérature ne soit pas unanime, la réalisation d'une parotidectomie totale en cas de métastase intra-parotidienne paraît justifiée.

On rappelle que la parotidectomie doit toujours s'accompagner d'un curage cervical du fait du taux important de métastases cervicales occultes : de 16 à 42% (83).

### 3. Radiochimiothérapie

En cas de métastase ganglionnaire, la RCP peut proposer une RTE adjuvante après le curage si le patient est opérable, ou bien en traitement exclusif dans le cas contraire. En cas d'envahissement ganglionnaire parotidien, le taux de contrôle local après traitement monomodal (chirurgie ou RTE) est autour de 40%, contre 80% en cas de traitement bimodal (chirurgie + RTE). La survie sans récurrence à 5 ans passe quant à elle de 50% à 70% (74,75).

Les recommandations de la SFD (65) proposent de se passer de radiothérapie adjuvante au curage complet si l'envahissement métastatique est modéré (micro-métastase ou macro-métastase unique, sans rupture capsulaire).

Les recommandations NCCN de 2016 (43) proposent, après curage complet :

- pN1 : surveillance active ou radiothérapie adjuvante sur les aires ganglionnaires
- > pN1 : radiothérapie adjuvante sur les aires ganglionnaires
- Rupture capsulaire : chimiothérapie en association à la radiothérapie

Le cetuximab est également une alternative envisageable à la chimiothérapie mais ne fait pas encore l'objet de recommandations officielles (cf. page 50).

La radiothérapie peut être utilisée dans un cadre palliatif, comme la chimiothérapie. Elle permet de diminuer la douleur et les saignements, mais n'influence aucunement la survie (43).

## Quatrième partie : Le ganglion sentinelle

Les tumeurs donnent des métastases par voie hématogène ou lymphatique. Le ganglion dit « sentinelle » (GS) est le premier ganglion lymphatique traversé par le drainage lymphatique d'une tumeur. Toute extension par voie lymphatique cheminera donc en premier lieu par ce ganglion.

La technique du GS est une procédure diagnostique consistant à prélever le ou les ganglions sentinelles pour analyse histologique quasi-exhaustive (ultra-stadification). C'est un standard en oncodermatologie (mélanomes, tumeurs de Merkel), en cancérologie des VADS et en sénologie. Toute la difficulté de cette technique est d'identifier les ganglions sentinelles au milieu de tous les ganglions du bassin de drainage.

L'hypothèse dont découle tout l'intérêt de la technique du ganglion sentinelle est la suivante : si le ganglion sentinelle est dépourvu d'invasion carcinomateuse, la chaîne ganglionnaire en aval l'est également. On considère que les cellules tumorales n'ont pas encore migré, du moins pas par voie lymphatique. On peut alors se passer d'un curage ganglionnaire, geste morbide et inutile dans ce contexte de cancer classé N0(sn).

### A. Historique et principes

La première apparition du terme de ganglion dit « sentinelle » remonte en 1960, quand Gould et al. (106) proposaient, lors d'une parotidectomie, d'analyser en extemporané ce ganglion qu'ils repéraient anatomiquement. Ils procédaient à un curage cervical s'il était envahi. Le concept était né, mais le repérage clinique anatomique était trop hasardeux.

En 1977, Cabanas (107) développe le repérage pré-opératoire par lymphangiographie. Il réalise une injection péri-lésionnelle de produit radio-opaque, puis une radiographie permettant de repérer le premier ganglion lymphatique de drainage du dos de la verge, dans le cadre de la prise en charge d'un carcinome épidermoïde du pénis. Là aussi, le curage était effectué en cas d'envahissement du ganglion sentinelle. La technique fut controversée, car l'identification per-opératoire du ganglion sentinelle était tout aussi hasardeuse.

Le repérage per-opératoire par injection péri-lésionnelle de colorations vitales (108) puis de radio-traceurs (109) est développé au début des années 90. Ces améliorations techniques permettent des repérages plus sensibles et plus spécifiques. La technique du ganglion sentinelle est alors proposée

dans le mélanome en 1992 par Morton (108), puis en sénologie en 1994 par Giuliano (110). En plus de l'oncodermatologie, la sénologie et la cancérologie des VADS, elle a été évaluée pour bien d'autres organes : larynx, pharynx, thyroïde, orbite, col de l'utérus, estomac, colon, rectum...

Cette technique a pour ambition de diminuer les complications post-thérapeutiques (morbidité du curage) sans compromettre le résultat carcinologique. C'est un examen diagnostique dont l'intérêt peut varier en fonction des organes :

- Dans le mélanome, il ne s'agit que d'une procédure de stadification permettant d'évaluer le pronostic. La réalisation du curage chez les patients présentant un GS positif n'améliore pas la survie et ne modifie pas le traitement à l'heure actuelle (111) ; certaines équipes ne réalisent donc même pas de curage en cas de GS positif (112).
- Dans les CE des VADS, le résultat du GS impacte fortement la prise en charge : indication à un curage cervical, une radiothérapie, voire une chimiothérapie.

Cette technique peut être utile pour toute tumeur à risque de dissémination lymphatique et accessible à une injection, comme les CEC. L'enjeu est donc uniquement à la sélection des patients.

## **B. Techniques de repérage**

La détection du GS peut se faire à l'aide de différentes méthodes, qui peuvent être utilisées individuellement ou conjointement : le repérage colorimétrique ou isotopique.

### **1. Technique de repérage colorimétrique**

C'est la première technique qui fut utilisée pour le repérage per-opératoire de GS. On injecte en péri-tumoral un colorant lymphotrope (bleu patenté, bleu isosulfan) (113), qui va colorer le premier relais ganglionnaire au bout de 10 minutes. Ensuite, on recherche les ganglions colorés de bleu lors d'une incision exploratrice.



Figure 19. Exérèse de ganglion sentinelle prenant le bleu (<http://www.blog-elsevier-masson.fr/2016/03/lymphoedemes-secondaires-du-membre-superieur-apres-cancer-du-sein-2/>)

Les facteurs d'échecs sont bien connus (114) :

- Injection insuffisante ou excessive de colorant,
- Incision péri-tumorale trop précoce (section des canaux lymphatiques avant migration),
- Incision cervicale trop tardive (coloration ayant quitté le premier relais ganglionnaire et marquant les relais suivants),
- Défaut de mise en évidence d'un drainage atypique (controlatéral, aire ganglionnaire inhabituelle) donc non exploré par la cervicotomie exploratrice.

Les avantages principaux de la technique colorimétrique sont le coût, la rapidité et l'autonomie totale du chirurgien dans la réalisation du geste. Cette technique manque malheureusement de sensibilité. Ses principaux inconvénients sont :

- l'absence de repérage à la peau pour guider l'incision qui est donc « probabiliste »,
- un marquage fugace (nécessité de réinjecter toutes les quinze minutes),
- une diffusion per-opératoire excessive ayant tendance à s'étendre à tous les tissus,
- un tatouage des zones injectées gênant l'exérèse de la tumeur primitive,
- un risque allergique non négligeable pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique (115).

D'après une revue de la littérature récente (116), dans le cancer du sein, l'ajout de la détection colorimétrique à la détection isotopique permet de détecter plus de GS, sans pour autant diminuer le taux de faux-négatifs.

## **2. Technique de repérage isotopique : le rôle du médecin nucléaire**

C'est rapidement devenu la méthode de référence. Elle permet à la fois le repérage pré-opératoire du GS par la lymphoscintigraphie, et per-opératoire à l'aide de la gamma-caméra. La réalisation optimale du GS nécessite une collaboration étroite entre le chirurgien et le médecin nucléaire pour cette étape, et une courbe d'apprentissage d'au moins 30 patients (117).

### **2.1. Le choix du traceur**

Les radiotraceurs comportent deux parties : un élément radioactif, et un vecteur permettant d'acheminer le traceur dans le ganglion. L'élément radioactif est aujourd'hui quasiment toujours du Technetium-99m (99mTc). Sa demi-vie est de 6h. Le vecteur peut différer en fonction des laboratoires (dextran, hydroxy-éthyl-amidon, albumine, colloïdes). La vitesse de diffusion dépend de la taille du vecteur : plus la molécule est grosse, plus elle est inerte. Les produits les plus utilisés sont le Nanocis® (99mTc Sulfure colloïde) et le Nanocoll® 99mTc Albumine colloïde.

Idéalement, le radiotraceur doit avoir un transport rapide vers les ganglions de drainage et une rétention persistante au niveau de ces ganglions. Il existe peu d'études évaluant les radiotraceurs (118), mais une revue de la littérature conclut à l'absence de supériorité de l'un par rapport aux autres (119).

### **2.2. Les modalités d'injection du radiopharmaceutique**

L'injection peut être réalisée par le médecin nucléaire, ou bien par le chirurgien. L'accessibilité de la lésion pour l'injection du traceur est un prérequis important en pratique, bien que cette technique soit effectuée dans des organes d'accès difficile dans le cadre de la recherche, comme le pharyngo-larynx depuis 2002 (120), l'estomac, le colon, le rectum...

Différentes techniques d'injection ont été proposées : superficielle, profonde, ou intra-tumorale (121). Classiquement, en oncodermatologie, l'injection est réalisée en intra-dermique et en sous-cutané, aux quatre points cardinaux (122). Si la lésion a déjà été réséquée, on peut aussi injecter en péri-cicatriciel.

Les volumes injectés peuvent varier de 0,4 à 6 mL, avec des résultats semblables (123).

La dose de radioactivité injectée peut également beaucoup varier d'une équipe à l'autre : de 0,037 à 111Mq d'après une méta-analyse (124), qui conclut à l'absence de relation entre la dose injectée et le taux de détection ou le nombre de GS repérés.

Le moment d'injection est également discuté : la chirurgie doit être programmée 4 à 24h après. Une étude montre qu'il n'y a pas de différence entre une détection le jour-même ou 24h après (125), mais elle concerne le sein qui, contrairement à la face, présente un drainage lent. L'idéal serait une injection, une détection et une exérèse le jour-même.

### **2.3. La lymphoscintigraphie**

Après injection, le radiotraceur va rapidement migrer dans les lymphatiques et arriver dans les premiers relais ganglionnaires. La plupart des équipes réalisent alors une imagerie scintigraphique (détecte les photons gamma émis par le radiotraceur par rotation d'une gamma-caméra autour du patient). L'image tridimensionnelle est reconstituée par ordinateur, c'est la tomographie par émission mono-photonique ou SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography). En 2002, Hasegawa et al. (126) ont proposé de coupler cette image au scanner : c'est la SPECT-CT. Cette

technique a également été évaluée par des équipes toulousaines en 2004 (127). Grâce à un système de contention identique sur les deux machines, la superposition (« fusion ») des imageries permet un repérage anatomique précis des spots hyperfixants. Depuis 2007 sont commercialisées des caméras hybrides SPECT-CT qui permettent l'acquisition du scanner et de la lymphoscintigraphie dans le même temps. La fusion permettrait de repérer plus de GS cervicaux pour certains (128). En pratique, grâce au guidage per-opératoire par la gamma-caméra, la différence est négligeable (129). Dans tous les cas, le médecin nucléaire a aussi pour rôle de marquer à la peau la localisation des ganglions.

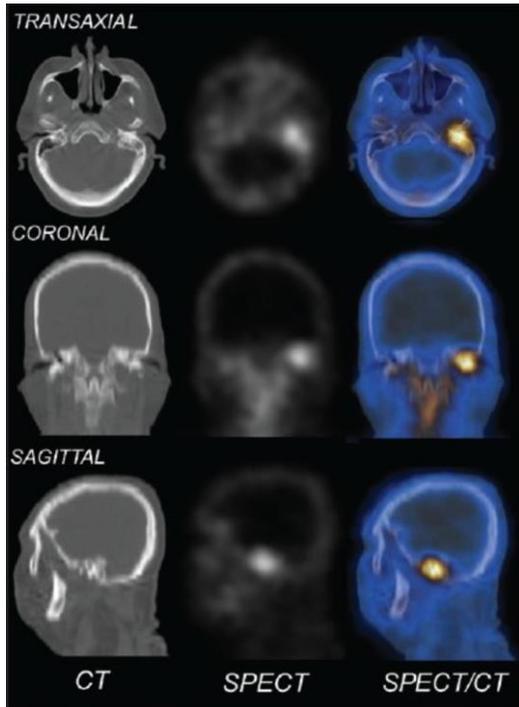


Figure 20. Exemple de fusion entre un scanner (CT) et une tomographie par émission mono-photonique (SPECT) (<https://www.researchgate.net/publication/258104234/figure/fig3/AS:202872936505347@1425380085194/Computed-tomography-CT-single-photon-emission-computed-tomography-SPECT-and-SPECT-CT.png>)

Il est à noter qu'aucune mesure de radioprotection n'est nécessaire car les niveaux d'activité mis en jeu sont très faibles, au bloc opératoire comme au laboratoire d'anatomopathologie. Une lymphoscintigraphie délivre aux alentours de 1 mSv, quand on sait que l'irradiation naturelle en France est de 2 à 3 mSv/an. La dose reçue par le chirurgien est estimée à 1 µSv.

### 3. Déroulement per-opératoire : le rôle du chirurgien

Le temps chirurgical se déroule au bloc opératoire, 4 à 24h après la lymphoscintigraphie.

Le repérage pré-opératoire (marquage cutané et aide de la lymphoscintigraphie) aide à déterminer l'incision et à planifier le geste chirurgical. L'incision cutanée est souvent brève, parfois multiple, et doit anticiper le tracé de l'incision du curage tout en tenant compte de la localisation des GS.

Le geste ganglionnaire peut précéder ou faire suite à l'exérèse tumorale. La recherche du GS après l'exérèse tumorale a l'avantage d'annihiler les signaux radioactifs parasites provenant du site d'injection. Des caches peuvent également être employés à cet effet.

Le repérage peropératoire se fait ensuite par la gamma-caméra, qui est un capteur détectant des photons gamma émis par le traceur. Elle possède un collimateur permettant de sélectionner l'orientation du repérage (uniquement dans l'axe de la caméra).



Figure 21. Utilisation per-opératoire de la gamma-caméra (<http://www.blog-elsevier-masson.fr/2016/03/lymphoedemes-secondaires-du-membre-superieur-apres-cancer-du-sein-2/>)

Emballée dans une housse stérile, la gamma-caméra peut être appliquée sur le site opératoire pour orienter la dissection vers la cible radioactive, à l'aide d'un signal sonore et visuel. Elle affiche en effet l'activité instantanée détectée. Lorsqu'un ganglion est repéré, son activité est contrôlée par la gamma-caméra : on le prélève en cas de ganglion « chaud » (radioactif), et on le laisse en place dans le cas contraire. Si le ganglion « froid » (non radioactif) est macroscopiquement suspect, on le prélève et on l'envoie en anatomopathologie en précisant « ganglion non sentinelle ». L'exploration cervicale s'achève une fois qu'il n'y a plus d'activité radioactive résiduelle dans le cou, ou une activité inférieure à 10% de l'activité du GS (130).

Les critères de définition du GS selon son niveau de radioactivité per-opératoire ne sont pas consensuels :

- Ganglion ayant la plus forte activité,
- Ganglions dont l'activité est supérieure à 50% de celle du ganglion le plus actif,
- Définition selon le rapport signal/bruit : rapport de 2/1 ou de 3/1.

### **C. Analyse histologique**

L'analyse anatomopathologique du ganglion sentinelle est une étape essentielle de cette procédure. De la qualité de l'analyse va dépendre la sensibilité de la méthode : cette analyse doit être la plus

rigoureuse possible afin de n'omettre aucune métastase, aussi petite soit-elle. En effet, un faux négatif conduirait à une sous-évaluation du stade de la maladie, et un traitement insuffisant.

L'analyse histologique commence toujours par un examen macroscopique, rarement contributif car les ganglions n'étaient pas suspects radiologiquement chez ces patients cN0.

Le ganglion est alors inclus en paraffine, et entièrement débité en coupes sériées de 100 à 200µm. L'analyse au microscope se fait après coloration par hématoxyline éosine, à la recherche de macro-métastases (>2 mm) et de micro-métastases (entre 0,2 et 2 mm). Le ganglion est donc analysé de manière quasi-exhaustive, c'est le concept d'ultra-stadification. Dans un curage ganglionnaire par exemple, seules quelques coupes sont réalisées par ganglion, le risque de méconnaître une micro-métastase est donc plus important.

Pour compléter l'ultra-stadification, une analyse en immunohistochimie et en biologie moléculaire est parfois effectuée :

- L'immunohistochimie est une méthode qualitative et quantitative utilisant des anticorps dirigés contre des antigènes épithéliaux (notamment la cytokératine).
- La RT-PCR (Reverse Transcriptase Polymérase Chain Reaction) est une technique qualitative qui consiste à amplifier l'ARN messager codant pour une protéine surexprimée par les cellules tumorales. Très employée dans le cancer du sein, elle est encore à l'étude pour les CE : aucun marqueur idéal n'a été découvert à ce jour.

Les cellules tumorales isolées ou les amas cellulaires isolés  $\leq 0,2$  mm (donc en-dessous du seuil de micro-métastase) mis en évidence par immunohistochimie sont notés i+, ceux mis en évidence par biologie moléculaire sont notés mol+. Leur impact clinique n'est pas encore connu. Pour les carcinomes mammaires, les GS pN (i+) ou pN (mol+) sont considérés négatifs.

De même, les micro-métastases font l'objet de controverse. Pour les CE des VADS, elles auraient tout de même une valeur pronostique péjorative (131).

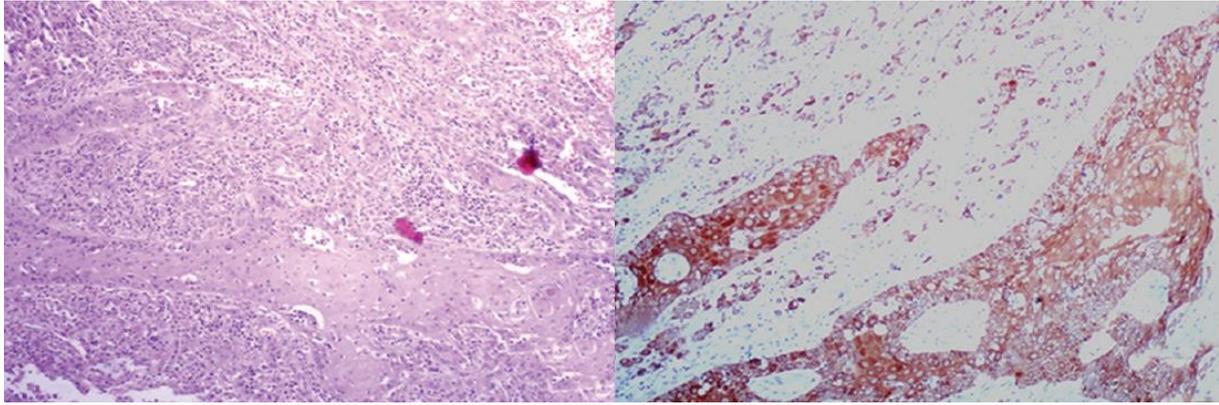


Figure 22. Métastase franche de carcinome épidermoïde confirmée en immunohistochimie (grossissement x100). ([http://www.jomfp.in/articles/2016/20/3/images/JOOralMaxillofacPathol\\_2016\\_20\\_3\\_436\\_190946\\_f1.jpg](http://www.jomfp.in/articles/2016/20/3/images/JOOralMaxillofacPathol_2016_20_3_436_190946_f1.jpg))

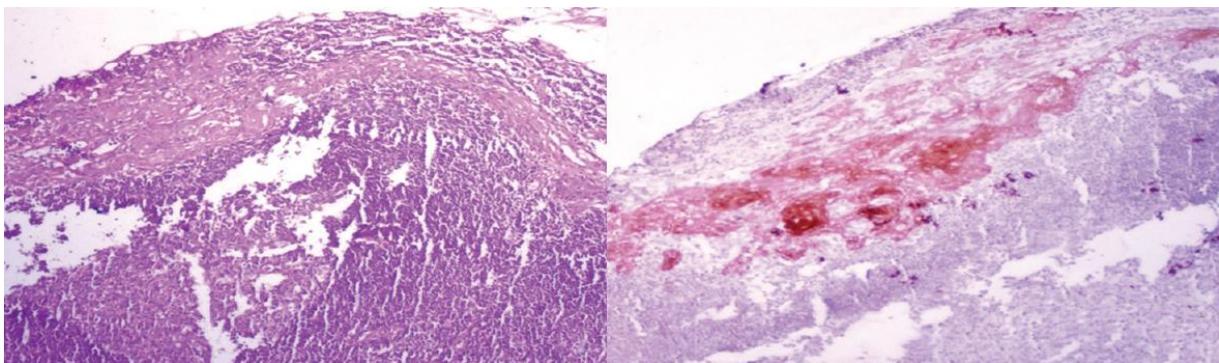


Figure 23. Micro-métastase de carcinome épidermoïde non visible en microscopie optique standard, révélée par l'immunohistochimie (grossissement x100). ([http://www.jomfp.in/articles/2016/20/3/images/JOOralMaxillofacPathol\\_2016\\_20\\_3\\_436\\_190946\\_f2.jpg](http://www.jomfp.in/articles/2016/20/3/images/JOOralMaxillofacPathol_2016_20_3_436_190946_f2.jpg))

Aparté : l'apport de l'analyse extemporanée.

Certains auteurs recommandent une analyse extemporanée, afin de procéder au curage cervical dans le même temps en cas de positivité du GS. Cette méthode éviterait une deuxième anesthésie générale et peut donc paraître séduisante, mais les résultats sont moins fiables que ceux d'un examen anatomopathologique définitif avec ultra-stadification. Selon les séries, on retrouve jusqu'à 50% de faux négatifs (métastases retrouvées après inclusion en paraffine et immunohistochimie) notamment lorsque la métastase se situe en périphérie du ganglion (132,133). De plus, la congélation nécessaire à l'examen extemporané crée des altérations tissulaires empêchant un diagnostic plus précis en paraffine.

Certains auteurs ont alors cherché à augmenter cette sensibilité en réalisant une étude immunohistochimique et moléculaire rapide lors de l'examen extemporané. Ces techniques ne sont cependant pas à la portée de tous les laboratoires et la sensibilité reste trop faible (134).

D'autres auteurs proposent une simplification de la technique histologique qui pourrait rendre l'analyse extemporanée plus fiable : 4 coupes péri-hilaires pourraient détecter 90% des métastases

ganglionnaires (135). En effet, les métastases se situent préférentiellement dans la région péri-hilaire.

#### **D. Résultat du GS et son impact thérapeutique et pronostique**

Une fois la tumeur primitive retirée, le résultat du GS définit le statut cervical. La décision de la RCP donnera la suite du traitement, dont les grandes lignes sont présentées ici.

##### **1. GS négatif**

La maladie est classée N0(sn). Aucun traitement adjuvant n'est indiqué ; une surveillance ganglionnaire active s'impose.

##### **2. GS positif**

Cette situation représente 14% des procédures de GS d'après les dernières revues de la littérature de 2018 (136,137). La maladie est classée N+(sn). En fonction de la localisation de la tumeur primitive et de l'adénopathie peuvent se discuter : un curage cervical unilatéral, bilatéral, et/ou une parotidectomie. Ce geste aura un intérêt à la fois diagnostique et thérapeutique. Un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou chimiothérapie sera également discuté.

Ahadiat et al. (138) constatent dans leur revue de la littérature que la positivité du GS est associée à un pronostic significativement plus mauvais. En revanche, l'intérêt de la procédure sur la survie n'a à ce jour pas été prouvé. Lhote et al. (136) concluent même leur revue de la littérature en affirmant que le statut du GS ne modifie pas significativement la survie sans récurrence et la survie globale : l'utilité du GS est ouvertement contestée.

##### **3. Echec de la procédure**

En cas d'absence de ganglion sentinelle prélevé par le chirurgien, la technique du GS est considérée non contributive. Les causes potentielles sont nombreuses (cf. page 77). Cette situation concerne environ 4% des procédures de GS en cancérologie des VADS (139,140). Le taux d'échec a très peu été décrit dans le domaine des CEC.

En fonction du risque métastatique, la RCP pourra proposer soit un curage soit une surveillance ganglionnaire.

## **E. Avantages et inconvénients**

### **1. Avantages**

L'avantage essentiel du GS est d'éviter la morbidité du curage ganglionnaire. Un curage cervical ou cervico-parotidien implique, outre la rançon esthétique d'une large cicatrice cervicale, un risque d'hématome, d'abcès, de lésion vasculaire et surtout nerveuse (plexus cervical superficiel et profond, nerf facial, vague, accessoire, hypoglosse et lingual). Les douleurs d'épaules et les séquelles trophiques (lymphœdème) sont fréquentes.

Lors de l'adénectomie du GS, les mêmes complications peuvent survenir, mais il est démontré que le caractère peu étendu de la dissection limite le risque de lésion des éléments vasculo-nerveux (141,142). De plus, la durée opératoire est plus brève, et la rançon esthétique est acceptable : incision(s) cutanée(s) courte(s), moins de troubles trophiques.

Dans les CE des VADS, une étude médico-économique de 2016 retrouve un coût moindre du GS par rapport au curage cervical prophylactique, pour un pronostic similaire (143).

Tous ces avantages ne se semblent donc pas se faire au détriment du contrôle de la maladie.

### **2. Inconvénients et limites**

Cette procédure ne présente en pratique pas d'inconvénient majeur, mais on peut citer :

- Le risque d'échec de la procédure et de faux négatifs (cf. page 77).
- La nécessité d'une équipe entraînée (médecin nucléaire, chirurgien et anatomopathologiste).
- La nécessité d'un équipement coûteux : traceur radioactif, table de lymphoscintigraphie, gamma-caméra portative (> 10.000€ à l'achat).
- Le coût de chaque procédure (lymphoscintigraphie aux alentours de 200€, examen anatomopathologique avec immunohistochimie > 100€...), mais on rappelle que le GS semble apporter un bénéfice médico-économique sur le long terme (143) par rapport au curage cervical prophylactique.
- La nécessité d'une deuxième anesthésie générale en cas de GS positif, avec un curage légèrement plus complexe dans l'aire déjà disséquée.
- L'irradiation du patient, en fait négligeable.

#### **2.1. La problématique des GS intra-parotidiens**

En oncodermatologie, la présence d'un GS intra-parotidien est une situation fréquente et délicate qui doit faire réévaluer la balance bénéfices / risques. Les ganglions sont souvent petits, recouverts d'une capsule fibreuse, parfois profonds et proches du nerf facial. Cette situation peut, dans certains

cas, faire préférer une surveillance à une dissection du nerf facial, compromettant une éventuelle reprise pour curage cervico-parotidien.

Dans les GS pour mélanome, l'attitude interventionniste paraît légitime. Certaines équipes préconisent une adénectomie épargnant la parotide (144) alors que d'autres préfèrent une parotidectomie superficielle, partielle ou totale (145).

Cette situation ne fait pas l'objet de publications à ce jour concernant les CEC.

## **2.2. Le concept de « skip métastases »**

Une autre limite au principe du GS est celle du concept controversé de « skip métastase » (146,147), source potentielle de faux négatifs. Ce concept, validé en oncologie thyroïdienne, est actuellement débattu en oncologie des VADS. Il se définit par l'envahissement d'une aire ganglionnaire atypique (éloignée voire controlatérale) sans envahissement de l'aire de drainage habituelle. Certains évoquent des shunts, des blocages circulatoires dans des ganglions envahis, ou des particularités immunologiques de certaines cellules tumorales. Les skip métastases pourraient n'être que la conséquence d'aires de drainage atypiques, sans véritable « saut » de relais. Certains auteurs proposent même de repérer et prélever les ganglions sentinelles de deuxième ordre, en injectant un traceur colorimétrique dans le(s) ganglion(s) de premier ordre (148).

## **2.3. Echecs de la procédure**

Un inconvénient important de cette procédure est le risque d'échec. Les causes peuvent provenir de la technique, de la tumeur et/ou du patient. Le taux d'échec avoisine les 4% en oncologie des VADS, d'après des méta-analyses récentes (139,140). Il a en revanche très peu été décrit dans le domaine des CEC.

### **• Echecs liés à la technique**

Ils sont directement liés à l'expérience des équipes, et diminueraient proportionnellement au nombre de procédures réalisées par mois, d'après une étude portant sur les cancers du sein (149). En oncodermatologie, la courbe d'apprentissage du chirurgien nécessite 30 procédures pour atteindre un taux de détection de 90%. Elle peut atteindre 97% après 60 procédures, et avec l'utilisation combinée du repérage colorimétrique et isotopique (116,117). D'après une étude récente, un protocole standardisé et une meilleure formation affranchirait d'une courbe d'apprentissage (150).

La source du problème peut provenir du protocole pré-opératoire :

- Difficultés de repérage (petite lésion, cicatrice d'exérèse antérieure) ou d'accès (lésion profonde) de la tumeur lors de l'injection par le médecin nucléaire,
- Défaut de migration (chirurgie trop précoce, vecteur trop gros),
- Migration excessive, avec marquage du deuxième relais ganglionnaire (chirurgie trop tardive, vecteur trop petit),

- Défaut de concordance anatomique de la fusion entre scanner et SPECT (problème résolu par l'apparition des caméras hybrides SPECT-CT).

Le protocole per-opératoire peut également être en cause :

- Dysfonctionnement de la gamma-caméra, ou défaut du réglage de la fourchette d'énergie des photons détectés,
- Défaut de repérage des GS, notamment s'il est trop proche de la tumeur (ganglion de l'aire IA et tumeur du plancher buccal, ganglion parotidien et tumeur sous-auriculaire) ou en cas d'excès de bruit de fond (classique accumulation de traceur dans les glandes salivaires)
- Absence d'exérèse de tous les ganglions radioactifs, souvent par défaut de contrôle de l'absence d'activité résiduelle : si l'on ne prélève que le ganglion le plus hyperfixant, on obtiendrait 39% de faux négatifs pour certains (151), quand d'autres estiment suffisant de ne prélever que les 3 ganglions les plus radioactifs (152).

- **Echecs liés à la tumeur**

Certaines localisations tumorales semblent être plus à risque d'échec, possiblement par proximité de leur aire de drainage et donc difficulté de repérage du GS. Le plancher buccal en est un bon exemple (153).

On peut également considérer comme un échec de procédure le cas particulier d'une tumeur se drainant dans un GS intra-parotidien profond, pour lequel on estime que le bénéfice de la résection est inférieur au risque.

On sait qu'un ganglion totalement envahi ne capte pas les radiotraceurs (154), probablement par obstruction tumorale du hile ganglionnaire, modifiant le flux lymphatique (155). Le traceur migrerait alors vers un relais ganglionnaire secondaire. En effet, le taux d'échec augmente avec le nombre de ganglions envahis (156).

- **Echecs liés au patient**

Un antécédent de radiothérapie ou de chirurgie modifie grandement le drainage lymphatique. En toute logique, la technique du GS devrait théoriquement permettre d'évaluer le nouveau drainage de la tumeur, puisque le traceur suit le flux lymphatique. Ces situations restent néanmoins des contre-indications relatives au GS. Seules deux équipes ont étudié le sujet en cancérologie des VADS, sur un petit nombre de patients, suggérant une efficacité préservée (157,158).

### **3. Indices de performance diagnostique**

Ce sujet fait régulièrement l'objet de méta-analyses en cancérologie des VADS. Plusieurs revues de la littérature récentes se sont focalisées sur le sujet des CEC (95,136–138,159–161) :

- Ahmed et al. (95) en 2014 : 11 séries, soit 73 patients atteints de CEC cervico-faciaux,
- Navarrete et al. (159) en 2015 : 16 séries, soit 231 patients atteints de CEC,

- Ahadiat et al. (138) en 2017 : 14 séries, soit 260 patients atteints de CEC,
- Lhote et al. (136) en 2018 : 18 séries, soit 327 patients atteints de CEC.

Par définition, la spécificité et la valeur prédictive positive sont de 100% car l'analyse anatomopathologique est la référence.

Concernant les CEC, la revue de la littérature d'Ahmed et al. retrouve une sensibilité de 77%, une valeur prédictive négative de 95,2% et 4,76% de faux négatifs (métastase ganglionnaire après GS négatif) (95).

Concernant les CE des VADS, la dernière méta-analyse en date de 2017 affiche une sensibilité de 87%, une valeur prédictive négative de 94%, pour 13% de faux négatifs (140).

#### **F. Etat actuel des recommandations du GS dans le CEC**

Cette technique n'est bien sûr employable que chez des patients classés cN0 après un bilan radiologique adapté.

D'après les recommandations de la SFD de 2009 (65) :

« Les curages lymphatiques sélectifs par technique du GS n'ont pas fait la preuve de leur intérêt et ne sont pas actuellement recommandés. La technique du GS peut être envisagée dans le cas de CEC à très haut risque, dans le cadre d'essais contrôlés (niveau de preuve = accord professionnel. »

D'après les recommandations européennes de 2015 (66) :

« Bien que l'utilisation de la technique du GS ait fait l'objet de plusieurs études, il n'y a pas de données concluantes sur son bénéfice pronostique ou sa possible valeur thérapeutique dans le traitement des CEC à haut risque. Comme pour les patients atteints de mélanome, la tendance actuelle est favorable à l'usage de la technique du GS pour compléter la stadification du patient atteint d'un CEC à haut risque. »

Les guidelines du NCCN de 2016 ne prononcent pas de réelle recommandation (43) :

« Pour certains CEC à haut risque, la technique du GS peut être considérée. Le bénéfice en termes de survie et ses indications restent à préciser. »

Le GS est donc une technique encore à l'étude, qui n'a aucune recommandation officielle, par manque de données. Les recommandations européennes de 2015 évoquent néanmoins une « tendance favorable à l'usage du GS pour compléter la stadification des CEC à haut risque ».

En France, une demande de PHRC (Projet Hospitalier de Recherche Clinique) est régulièrement renouvelée depuis plus de 5 ans par l'équipe niçoise du Docteur Poissonnet, proposant de réaliser un GS chez les patients classés T2-T3 avec au moins deux facteurs de risque de la classification de la SFD. On peut également noter qu'un STIC (Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuses) est mené depuis 2008 par l'équipe montpelliéraine du Professeur Garrel sur 12 centres français, avec pour but d'évaluer l'intérêt médico-économique du GS par rapport au curage cervical prophylactique dans les CE des VADS (Senti-MER ORL).

## **G. Perspectives**

### **1. Repérage**

L'enjeu actuel consiste à trouver une méthode de repérage moins coûteuse que les traceurs radioactifs, idéalement non irradiante et aussi sensible.

- Repérage pré-opératoire

Il pourrait se faire de manière très sensible par une lymphographie par résonance magnétique (IRM après injection péri-tumorale de gadolinium). Cet examen est beaucoup moins coûteux, et non irradiant (162).

D'autres équipes ont étudié l'intérêt d'une scintigraphie tardive, qui révélerait des GS occultés par la scintigraphie précoce dans 15% des cas (163).

- Repérage per-opératoire

La technique la plus étudiée est le repérage par fluorescence. Les marqueurs fluorescents peuvent être utilisés seuls (164–166), selon un protocole proche de la méthode colorimétrique, ou associés à la méthode isotopique (167) afin d'en améliorer la sensibilité. Le vert d'indocyanine est le marqueur le plus utilisé ; il est repéré à l'aide d'une caméra infrarouge à fluorescence. Ces méthodes sont plus fiables que les méthodes colorimétriques et seraient surtout utiles pour repérer des GS proches de la tumeur primitive. Leur diffusion rapide pourrait même permettre de les injecter autour d'une lésion profonde lors d'une pan-endoscopie, puis de pratiquer l'exérèse du GS dans le même temps opératoire. Malheureusement, l'incision du chirurgien est mal guidée : il n'y a pas d'imagerie de repérage et la fluorescence des cibles profondes (> 2 cm) est difficile à détecter.

Un repérage magnétique a également été développé en sénologie (sentiMAG®), sans publication à ce jour en cancérologie des VADS ou en oncodermatologie. Un traceur magnétique est utilisé : l'oxyde de fer superparamagnétique, qui colore également les GS en noir. Le repérage per-opératoire est assuré par une sonde magnétométrique. Une méta-analyse récente prouve la non-infériorité de cette technique par rapport aux techniques isotopiques (168). Les défauts de cette technique sont l'absence d'imagerie de repérage (élément moins péjoratif dans un creux axillaire que dans un cou), et une nécessité d'adapter le matériel du bloc opératoire, avec des instruments non ferromagnétiques (169).

## **2. Obtention du matériel pour l'analyse :**

L'adénectomie cervicale n'étant pas dénuée de risques et d'inconvénients, certaines équipes essaient d'y trouver une alternative.

Dans l'ère de la chirurgie minimale invasive, les techniques endoscopiques se développent en chirurgie cervicale, notamment en Asie où le préjudice social causé par une cicatrice cervicale est conséquent. Décrite pour la première fois en 2004 (170), cette technique a plus récemment été couplée à la détection par fluorescence (171).

Depuis 2002, des équipes proposent une alternative par ponction échoguidée du GS, après son repérage lymphoscintigraphique (172). Cette méthode est très discutable en termes de fiabilité car le repérage échographique du ganglion sentinelle visualisé à la lymphoscintigraphie est peu sensible, et il y a une forte probabilité de ponctionner dans une zone saine d'un ganglion pourtant focalement envahi. Par ailleurs, l'analyse cytologique est moins performante que l'analyse histologique. *In fine*, la méthode semble manquer de sensibilité (173,174).

## **3. Analyse histologique :**

Les progrès actuels de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire promettent une détection de métastases de plus en plus petites, voire d'amas cellulaires tumoraux isolés ( $\leq 0,2$  mm). Leur implication thérapeutique et pronostique reste toutefois à évaluer.

Ces techniques sont en règle générale coûteuses, mais si elles venaient à permettre une analyse rapide et fiable en extemporanée, elles pourraient devenir rentables en évitant d'avoir à réaliser le curage cervical dans un second temps.

## Cinquième partie : Article scientifique

**Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: our clinical experience.**

Emilien Chabrilac<sup>1,2</sup> (resident), Raphaël Lopez<sup>3</sup> (MD,PhD), Amélie Lusque<sup>4</sup> (MSc), Thomas Filleron<sup>4</sup> (PhD), Jérôme Sarini<sup>2</sup> (MD), Nicolas Meyer<sup>5\*</sup> (MD,PhD), Sébastien Vergez<sup>1,2\*</sup> (MD,PhD).

Corresponding author: Sébastien Vergez, 24 Chemin de Pouvoirville, 31400 Toulouse, vergez.s@chu-toulouse.fr, +33567771730.

<sup>1</sup> Department of ENT-Head and Neck Surgery, University Cancer Institute Toulouse and Toulouse University Hospital, Hôpital Larrey, 24 Chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse, France

<sup>2</sup> Department of Surgery, University Cancer Institute Toulouse – Oncopole, 1 Avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

<sup>3</sup> Department of Maxillofacial and Facial Plastic Surgery, University Cancer Institute Toulouse and CHU Purpan, Allée Jean Dausset, 31300 Toulouse, France

<sup>4</sup> Department of biostatistics, Institut Claudius Regaud, University Cancer Institute Toulouse – Oncopole, 1 Avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

<sup>5</sup> Department of dermatology, University Cancer Institute Toulouse and Toulouse University Hospital, Hôpital Larrey, 24 Chemin de Pouvoirville, 31059 Toulouse, France

\* Both authors contributed equally to this manuscript.

Key words: high risk cutaneous squamous cell carcinoma, sentinel lymph node biopsy, case series, risk factor, head and neck.

Acknowledgments: none.

Disclosure policy: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

## **Abstract**

*Background:* Ten to fifty percent of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma may potentially metastasize. As cSCC mortality usually results from an uncontrolled regional metastasis, nodal invasion should be tracked down. However, the concept of sentinel lymph node biopsy (SLNB), universally accepted for several cancers, remains controversial for cSCC.

*Methods:* A bicentric retrospective analysis was conducted in two French centers between January 2006 and January 2018. All patients undergoing a SLNB for high-risk cSCC were included, according to the criteria of the prognostic classification of the French Society of Dermatology.

*Results:* A total of 75 patients were included. Six (8%) procedures failed. Among 69 patients evaluated, positive SLNB rate was 11.6% (n=8) and false negative rate was 5.7% (n=4). The positivity of SLNB was correlated with tumor size ( $p = 0.0194$ ). This series is, to our knowledge, the largest ever published concerning SLNB and non ano-genital high-risk cSCC.

*Conclusion:* SLNB is an effective staging procedure for clinically N0 high-risk cSCC, with an acceptable morbidity. To date, two risk factors of positivity of SLN have been identified with a statistical significance: tumor size and poor differentiation of the tumor.

## Introduction

The cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC) is the second most common cancer in human. Its incidence varies worldwide and is estimated about 25/100,000 inhabitants in France (1). Indeed, the highest incidence is 499/100,000 for Australian men and 291/100,000 for Australian women (2). A proportion of 75% of them occur on sun-exposed area of the head and the neck (3,4). The lifetime risk ranges from 4 to 14% (3), and is currently increasing as the population ages (5).

Most of the cSCC have a favorable prognosis and can be cured by a surgical excision when treated at an early stage. However, when a cSCC shows some high-risk features, its potential to metastasize increases up to 10 to 50% (6,7). Small metastases can be clinically and radiologically occult. The cSCC mortality usually results from an uncontrolled regional metastasis (8,9), that should therefore be tracked down. Distant metastases are rare and occur lately in the course of the disease, after regional nodal involvement.

The sentinel lymph node biopsy (SLNB) allows the identification and pathological analysis of the first tumor-draining lymph nodes. This concept was first used in breast cancers, and more recently in cutaneous melanoma and oral cavity squamous cell carcinomas. The value of the SLNB is well-established in these indications: this staging procedure allows for better sensitivity and specificity than the imaging work-up (10–12), lower morbidity than the prophylactic lymph node dissection (13,14), and medico-economic benefit (15).

However, SLNB is still not routinely recommended in the work-up of clinically NO high-risk cSCC because of a lack of high-level evidence, not in terms of efficiency (16,17) but in terms of patients' selection. Although the literature on this topic is growing, the biggest series reported to our knowledge included 57 patients with high-risk cSCC (18) and the procedure remains controversial.

We herein present the experience of two teams in Toulouse regarding SLNB for cSCC. The aim of this study was to identify prognostic factors associated with positivity of SLN.

## **Patients and Methods**

This bicentric retrospective analysis was conducted between January 2006 and January 2018. We included all patients that underwent a SLNB for a cN0 high-risk cSCC in the ENT, maxillo-facial or plastic surgery department of two French tertiary referral centers in Toulouse. The high-risk criteria were defined according to the prognostic classification of the French Society of Dermatology: immunodeficiency, recurrent tumor, size  $\geq 20$  mm (or  $\geq 10$  mm if nose, lip, eyelid, external ear...), thickness  $\geq 4$  mm, Clark's level  $\geq$  IV, perineural invasion, medium or poor level of differentiation (19). Vermilion SCC were included if their origin was not behind the wet/dry line. Anogenital SCC were excluded. Additional data collected were the following: the patients' characteristics (age, gender, relevant comorbidities including immunodeficiency), preoperative work-up, previous treatment [if applicable], tumor location and histopathologic characteristics (level of differentiation, tumor size, T staging according to the eighth American Joint Committee on Cancer classification (20), tumor thickness, Clark's level, tumor embolism, perineural invasion), intra and postoperative assessments (modality of detection, procedure failure and complications), sequelae, sentinel lymph node histopathologic analysis (including for some cases immunohistochemical staining), adjuvant therapy, recurrences and survival.

## **Statistical analysis**

Qualitative variables were summarized as frequency and percentage and quantitative variables were summarized as median with range (min-max). The comparisons between the positive SLN group (SN+) and negative SLN group (SN-) were assessed using the chi-squared test or Fisher's exact test for qualitative variables and the Mann-Whitney test for quantitative variables. Tests were two-sided and p-values  $< 0.05$  were considered significant. Statistical analyses were performed using STATA version 13.1.

## Results

A total of 75 patients realized the procedure and met inclusion criteria: 66 men and 9 women (gender M/F ratio 7.3:1). Median age at surgery was 72 years (range 39-92). Six procedures failed (8%). These six patients were excluded of further statistical analyses.

Among the 69 patients undergoing a successful procedure, two groups were compared: positive SLN (n = 8; 11.6%) or negative SLN (n = 61; 88.4%). The main characteristics of patients and tumors are shown in Table 1. cSCC was recurrent for 21.7% of patients.

Some patients had a past medical history of cutaneous carcinoma (40.6%), diabetes (13%), or immunodeficiency (17.3%): HIV-infection (2.9%), solid organ transplantation (7.2%), hematologic malignancy (7.2%). The strongest association with positivity of SLN was met with transplantation ( $p = 0.099$ ) but remained statistically insignificant.

Preoperative work-up could include ultrasonography (17.5% of patients), loco-regional CT-scan (80.7%), and systemic CT-scan (36.8%). Three  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT were performed before surgery, only in patients of the SN+ group, who remained cN0. For 10.4% of patients, operative management required two steps: tumor excision first then SLNB, with a median interval of four weeks. Of the total, 10.4% of procedures were performed using both radioisotope and blue dye. 5.8% of patients encountered early local complications: two surgical-site infections, one hematoma, and one transient facial nerve palsy. None of them required surgical treatment or had definitive sequelae.

The most common tumor location was the lip (34.8%), then the external ear (14.5%) and the peri-auricular area (10.1%). 92.8% of cSCC were located in the head and neck. The median size of the tumor was 25 mm: 20 mm in the SN- group and 30 mm in the SN+ group. There was a significant relationship between tumor size and positivity of SLN ( $p = 0.0194$ ). The median tumor thickness was 6 mm in the SN- group and 12.5 mm in the SN+ group, but the difference was not statistically significant. There was no link between the histologic subtypes or the level of differentiation and the positivity of the SLN. In the SN+ group, the Clark's level was always V. The histopathological analyses

reported tumor embolism and perineural invasion respectively in 40% and 60% of SN+ patients. In the other group, no tumor embolism was found, but 37.8% of patients showed pictures of perineural invasion.

**Table 2. Main characteristics of patients and tumors**

*NB: The 6 procedure failures were excluded of the statistical analyses.*

Parameters	All procedures (n = 69)	SN- (n = 61)	SN+ (n = 8)	Missing	
Age: median (range)	72 (39-89)	72 (39-89)	70 (39-79)		
Gender: male	61 (88.4%)	54 (88.5%)	7 (87.5%)		
Diabetes	9 (13%)	7 (11.5%)	2 (25%)		<i>p</i> = 0.278
Immunodeficiency	12 (17.3%)	9 (14.8%)	3 (37.5%)		
<i>HIV-infection</i>	2 (2.9%)	2 (3.3%)	0		
<i>Transplantation</i>	5 (7.2%)	3 (4.9%)	2 (25%)		<i>p</i> = 0.099
<i>Hematological malignancy</i>	5 (7.2%)	4 (6.6%)	1 (12.5%)		<i>p</i> = 0.471
Recurrent cSCC	15 (21.7%)	13 (21.3%)	2 (25%)		
Tumor size (mm): median (range)	25 (4-110)	20 (4-110)	30 (20-60)	4	<b><i>p</i> = 0.019</b>
Tumor thickness (mm): median (range)	6.5 (2-20)	6 (2-20)	12.5 (3-20)	37	
Clark's level				36	
<i>II</i>	1 (3%)	1 (3.4%)	0 (0%)		
<i>III</i>	1 (3%)	1 (3.4%)	0 (0%)		
<i>IV</i>	3 (9.1%)	3 (10.3%)	0 (0%)		
<i>V</i>	28 (84.8%)	24 (82.8%)	4 (100%)		
Level of differentiation				7	
<i>High</i>	37 (59.7%)	32 (59.3%)	5 (62.5%)		
<i>Medium</i>	15 (24.2%)	14 (25.9%)	1 (12.5%)		
<i>Poor</i>	8 (12.9%)	7 (13%)	1 (12.5%)		
<i>Sarcomatoid</i>	2 (3.2%)	1 (1.9%)	1 (12.5%)		
Perineural invasion [missing]	17 (41.5%) [28]	14 (38.9%) [25]	3 (60%) [3]	28	<i>p</i> = 0.379
Tumor embolism [missing]	2 (4.9%) [29]	0 (0%) [26]	2 (40%) [3]	29	

Median number of harvested lymph nodes was 2 (range: 1-7), for a median of 3 detected lymph nodes (range: 1-7). Half of lymph node involvements were micrometastases (< 0.2 mm), including one case with two micrometastases in two different SLN. The rest of them were macrometastases. The median size of the metastatic lymph node was 18 mm (range: 9-20 mm).

After a median follow-up of 23.9 months [95% CI: 12.9–39.7], 7 (10.1%) patients died (6 in the SN- group and 1 in the SN+ group) and 4 (5.8%) patients had an uncontrolled disease or died due to the cSCC.

Among the SN+ group (n = 8): three patients were immunosuppressed (one liver transplantation, one kidney transplantation, one chronic lymphocytic leukemia), two other patients had a genetic disorder favoring the occurrence of cutaneous carcinoma (1 KID syndrome and 1 Lynch syndrome), and the three last patients presented a tumor of the lip with involvement of the vermilion. All of them received adjuvant therapy. Seven underwent radical lymph node dissection (six neck dissections, one axillary dissection), and two among them received additional radiation therapy (dose of 54 Gy). One patient received an exclusive radiation therapy dose of 70 Gy. Two nodal recurrences occurred (25%) despite the adjuvant therapy (lymph node dissection for both patients and radiation therapy for one patient). No distant metastasis was observed.

Within the SN- group (n=61), four nodal recurrences as first event were observed that were considered as false negatives SLN procedures (rate = 5.7%). One of these four patients eventually showed a distant metastatic spread and died.

## **Discussion**

This series is, to our knowledge, the largest ever published concerning SLNB and non anogenital high-risk cSCC. Its positivity rate of 11.6% matches with the latest literature reviews, reporting rates from 8% (21) to 14.6% (17). Only one systematic review (22) reported on a predictor of SLN positivity in cSCC, which was the poor differentiation of the tumor. It was also correlated with recurrence in the SN- group.

The literature suggests the importance of tumor size, mentioning a cut-off of 2 cm in diameter (10,23) associated to a three-times greater power to metastasize (24). However, our case series is the first study showing a significant association between tumor size and positivity of SLN ( $p = 0.019$ ). So, to this day, tumor size and poor differentiation are the two only predictive factors of infra-clinical nodal disease described in the literature. Besides, using an alternative TNM system

based on the number of risk factors (25), Schmitt et al. (26) found a significant association between T2a (one risk factor) and T2b cases (two or three risk factors) and positive SLN.

We know that cSCC mortality usually results from an uncontrolled regional evolution (8,9). In addition, nodal involvement of cSCC can be efficiently treated with additional surgery and/or radiation therapy. As a consequence, early detection of nodal disease is important and may improve the prognosis of the disease in selected patients. Identifying patients with an increased risk of occult nodal metastasis is then necessary. However, the superiority of SLNB over active surveillance or prophylactic lymph node dissection remains controversial. On one hand, there is no data showing that diagnosis of microscopic lymph node metastasis in cSCC is of better prognosis than when diagnosed at the macroscopic stage (21,22). On the other hand, a literature review among 260 procedures from 14 studies (17) found that patients with confirmed subclinical node metastasis still had a significantly higher mortality rate than SLNB negative patients ( $p = 0.008$ ), despite appropriate adjuvant therapy.

Risk cut-off threshold and indications are still to be decided: no academic society proposed clear-cut guidelines for SLNB (19,20,27–29). This lack can be explained by various issues. Firstly, the available studies are not large enough to reliably identify predictors of SLN positivity or its consequence on disease-free survival. Secondly, criteria for recommending SLNB for cSCC vary considerably from study to study. Indeed, there are currently four main definitions of a “high-risk” cSCC presented by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (27), American Joint Committee on Cancer (AJCC) (20), Brigham and Women’s Hospital (BWH) (30) and ours, by the French Society of Dermatology (19). Finally, the inclusion of vermilion cSCC is a recurrent bias as the risk of nodal metastasis is five times greater compared with those on the hair-bearing lip (31). Some authors suggest that we encourage SLNB (or radiotherapy to nodal basin) for patients with BWH stage T3 cSCC and consider it for T2b patients (32,33). They also recommend a loco-regional imaging work-up for these patients only. As the neck is a region where clinically occult nodal metastases are

more frequent in cutaneous tumors (34), it is suitable to perform a loco-regional imaging work-up before each SLNB for a high-risk cSCC of the head and neck. Besides, high-risk cSCC should be discussed at a tumor multidisciplinary board to validate the indication of SLNB.

The false negative rate in our study (n=4; 5.7%) matches approximately with a recent review of the literature reporting a rate of 4.8%. In each of those four cases, immunohistochemical staining was performed. One of them had a negative SLN but a positive non-sentinel lymph node harvested by the surgeon, reminding that a bulk lymph node metastasis can alter the diffusion of a radiotracer (35). These results suggest either a fail in lymphoscintigraphic or surgical identification of SLN, an anatomic variation in patients, or a role for the delay between initial tumor excision and SLNB procedure by tissue fibrosis and reorganization of lymphatic drainage. Multiple cSCC can also create a confusion about which tumor caused the nodal spread. The concept of skip metastases remains very controversial (36).

Another flaw of SLNB procedure is its failure rate of 8% in our series, poorly described in the oncodermatology literature. This rate is close to 4% in upper aero-digestive tract SCC (37,38), but this disparity can be explained by the differences between mucosal and skin draining patterns.

Our study confirms the low rate of complications already reported in previous studies (13,14), including allergic reaction to the dye, surgical-site infection or hematoma, seroma, lymphedema, wound dehiscence, vessel or nerve injury.

Limitations of this study are the absence of consensual definition of high-risk factors, the small number of patients, the missing data, and some care disparities such as the optional use of blue dye, the recently increased access to immunohistochemistry, or the differed tumoral and nodal surgeries. Regarding the disease-free survival, there is a lack of perspective as late recurrences may still occur. An important bias of this study is the inclusion of vermilion tumors, more aggressive than strictly cutaneous SCC. Another issue is that the clinical signification of the pN+ (i+) disease (positive SLN only after immunohistochemical staining) still remains uncertain.

## **Conclusion**

SLNB is a very effective staging procedure for clinically N0 non ano-genital high-risk cSCC, with an acceptable morbidity. To date, two risk factors of positivity of SLN have been identified with a statistical significance: tumor size and poor differentiation of the tumor.

Consensual definition of high-risk factors, randomized controlled trials, and larger series are expected to define more precisely the associated risk factors and confirm its benefits in terms of prognosis. This will eventually result in clear-cut indications and guidelines from academic societies. Additionally, SLN status could help define the indications of novel targeted therapy and immunotherapy in cSCC (39).

## References

1. Grange F. *Épidémiologie des cancers cutanés en France Dépistage et cancers cutanés* Paris: Springer (2008). 9-20.
2. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006;184(1):6–10.
3. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2001 Mar 29;344(13):975-83.
4. Revenga Arranz F, Paricio Rubio JF, Mar Vázquez Salvado M, del Villar Sordo V. Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998–2000: a hospital-based survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(2):137–141.
5. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069–1080.
6. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. *J Cutan Pathol.* 2006;33(4):261–279.
7. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6):976–990.
8. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *The Laryngoscope.* 2005;115(5):870–875.
9. Schmults CD, Karia PS, Carter JB, Han J, Qureshi AA. Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):541–547.
10. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):127–137.
11. Ross G, Shoaib T, Scott J, Soutar DS, Gray H, Mackie R. The learning curve for sentinel node biopsy in malignant melanoma. *Br J Plast Surg.* 2002;55(4):298–301.
12. Mansel RE, MacNeill F, Horgan K, Goyal A, Britten A, Townson J, et al. Results of a national training programme in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Br J Surg.* 2013;100(5):654–661.
13. Hernando J, Villarreal P, Álvarez-Marcos F, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera L. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014;43(11):1307–1312.
14. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2011;33(9):1260–1264.

15. Hernando J, Villarreal P, Álvarez-Marcos F, García-Consuegra L, Gallego L, Junquera L. Sentinel node biopsy versus elective neck dissection. Which is more cost-effective? A prospective observational study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(5):550–556.
16. Allen JE, Stolle LB. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(2):197–200.
17. Ahadiat O, Higgins S, Sutton A, Ly A, Wysong A. SLNB in cutaneous SCC: A review of the current state of literature and the direction for the future. *J Surg Oncol.* 2017;
18. Gore SM, Shaw D, Martin RC, Kelder W, Roth K, Uren R, et al. Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2016;38(S1):E884–E889.
19. Carcinome épidermoïde cutané : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Société Française de Dermatologie. 27/05/2009.
20. Cañueto J, Román-Curto C. Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* 2017;108(9):818–826.
21. Tejera-Vaquerizo A, García-Doval I, Llombart B, Cañueto J, Martorell-Calatayud A, Descalzo-Gallego MA, et al. Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol.* 2018;
22. Lhote R, Lambert J, Lejeune J, Gottlieb J, Badaoui A, Battistella M, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Series of 37 Cases and Systematic Review of the Literature. *Acta Derm Venereol.* 2018;
23. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. Cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a review. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2018;
24. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):419–428.
25. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, Hwang W-T, Gelfand JM, Whalen FM, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. *JAMA Dermatol.* 2013;149(4):402–410.
26. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol.* 2014;150(1):19–24.
27. Bichakjian CK, Farma JM, Schmultz CD. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) squamous cell skin cancer. *Natl Compr Cancer Netw Year.* 2016;
28. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51(14):1989–2007.

29. Bejar C, Basset-Seguín N, Faure F, Fieschi C, Frances C, Guenne C, et al. French ENT Society (SFORL) guidelines for the management of immunodeficient patients with head and neck cancer of cutaneous origin. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131(2):121–129.
30. Karia PS, Jambusaria-Pahlajani A, Harrington DP, Murphy GF, Qureshi AA, Schmullts CD. Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women’s Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014 Feb 1;32(4):327–34.
31. Wang DM, Kraft S, Rohani P, Murphy GF, Besaw RJ, Karia PS, et al. Association of Nodal Metastasis and Mortality With Vermilion vs Cutaneous Lip Location in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Lip. *JAMA Dermatol.* 2018 Jun 1;154(6):701–7.
32. Baum CL, Wright AC, Martínez J-C, Arpey CJ, Brewer JD, Roenigk RK, et al. A new evidence-based risk stratification system for cutaneous squamous cell carcinoma into low, intermediate, and high risk groups with implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):141–147.
33. Que SKT, Zwald FO, Schmullts CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):249–261.
34. Hafström A, Silfverschiöld M, Persson SS, Kanne M, Ingvar C, Wahlberg P, et al. Benefits of initial CT staging before sentinel lymph node biopsy in patients with head and neck cutaneous melanoma. *Head Neck.* 2017;39(11):2301–2310.
35. THOMAS JC. Lymphatic dissemination of radiogold in the presence of lymph node metastases. *Surg Gynecol Obstet.* 1956;103(1):51–56.
36. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, Pellitteri PK, Mondin V, Byers RM. “Skip Metastases” from Head and Neck Cancers. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2002;122(7):788–791.
37. Yamauchi K, Kogashiwa Y, Nakamura T, Moro Y, Nagafuji H, Kohno N. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy in early head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Head Neck.* 2015;37(1):127–133.
38. Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis of 66 studies. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170322.
39. Ribero S, Stucci LS, Daniels GA, Borradori L. Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence? *Curr Opin Oncol.* 2017 Mar;29(2):129–35.

## Conclusion

La technique du ganglion sentinelle est une procédure possédant d'excellents index de performance diagnostique pour la stadification ganglionnaire des carcinomes épidermoïdes cutanés de haut risque non ano-génitaux classés cN0. Elle a l'avantage d'une morbidité faible, mais ses taux d'échec et de faux négatifs ne sont pas négligeables. De plus, son bénéfice sur le pronostic de la maladie n'est pas encore prouvé. Notre étude permet de préciser les facteurs prédictifs de positivité du ganglion sentinelle : la dimension tumorale et son caractère peu différencié. La place du ganglion sentinelle dans la prise en charge du carcinome épidermoïde cutané reste à définir, à l'aide d'une définition plus consensuelle des facteurs classant les tumeurs à haut risque, et d'études prospectives randomisées sur de larges cohortes. L'enjeu médico-économique est éminent du fait de l'incidence forte et croissante de cette pathologie.

*Bon jour impression*  
*23.07.2018*

**Professeur E. SERRANO**  
Chef de Service  
SERVICE D'ORL ET DE CHIRURGIE CERVICO-FACIALE  
N° RPPS : 10003858429  
C.H.U. - Hôpital LARREY  
24, chemin de Pouvoirville  
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
De Médecine Rangueil

*E. SERRANO*  
23.07.2018

## Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AHNS : American Head & Neck Society

AJCC : American Joint Committee on Cancer

ARN : acide ribonucléique

BAD : British Association of Dermatologists

CBC : carcinome baso-cellulaire

CE : carcinome épidermoïde

CEC : carcinome épidermoïde cutané

CMF : chirurgie maxillo-faciale

EGFR : epidermal growth factor receptor

FU : fluoro-uracile

GS : (technique du) ganglion sentinelle

HAS : Haute Autorité de Santé

HIV : human immunodeficiency virus

HPV : human papillomavirus

IFN- $\gamma$  : interféron gamma

INCa : Institut National du Cancer

IRM : imagerie par résonance magnétique

KA : kératose actinique

MB : maladie de Bowen

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NHMRC : National Health and Medical Research Council

ORL & CCF : oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale

PHRC : programme hospitalier de recherche clinique

RCMI : radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RTE : radiothérapie externe

RT-PCR : reverse transcriptase polymérase chain reaction

SFD : Société Française de Dermatologie

SPECT-CT : single photon emission computed tomography - computed tomography

TDM : tomodensitométrie

TEP : tomographie par émission de positons

TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor alpha

TNM : tumor - node - metastasis

UV : ultra-violets

VADS : voies aéro-digestives supérieures

## Bibliographie et références

### A. Bibliographie

- Bonerandi, J. J., and S. Monestier. *Carcinome épidermoïde (spinocellulaire) et ses précurseurs*. EMC 98-625-A-10. 2011 Elsevier Masson SAS
- Intérêt de la recherche du ganglion sentinelle dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés cN0 de haut grade de la face, thèse de médecine, Dr Laure Frison, 2010
- Bulliard JL, Panizzon RG, Levi F. Epidemiologie des cancers epitheliaux de la peau. Revue médicale suisse. 2009 Apr 22(200):882
- Recommandations SFD - HAS - INCa de 2009 sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs
- Ganglion sentinelle et cancers de la cavité buccale, vers une prise en charge consensuelle ?, thèse de médecine, Dr Franck Delanoë, 2014
- La technique du ganglion sentinelle : intérêt dans la prise en charge des tumeurs de la tête et du cou, thèse de médecine, Dr Martin Pénicaud, 2011
- <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html>
- [http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/5699/MS\\_2006\\_2\\_131.html](http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/5699/MS_2006_2_131.html)

### B. Références

1. Grange F. Épidémiologie des cancers cutanés en France. *Dépist Cancers Cutanés*. 2008;9–20.
2. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. *J Cutan Pathol*. 2006;33(4):261–279.
3. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(6):976–990.
4. Karagas MR, Weinstock MA, Nelson HH. Keratinocyte carcinomas (basal and squamous cell carcinomas of the skin). In: *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford University Press; 2009.
5. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006;184(1):6–10.
6. Revenga Arranz F, Paricio Rubio JF, Mar Vázquez Salvado M, del Villar Sordo V. Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998–2000: a hospital-based survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(2):137–141.
7. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994;131(4):455–464.
8. Freeman RG. Carcinogenic effects of solar radiation and prevention measures. *Cancer*. 1968;21(6):1114–1120.

9. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*. 1994;372(6508):773.
10. Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill GB, Fincham S, McLean DI. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer*. 1996;73(12):1612.
11. Roest MAB, Keane FM, Agnew K, Hawk JLM, Griffiths WAD. Multiple squamous skin carcinomas following excess sunbed use. *J R Soc Med*. 2001;94(12):636–637.
12. Baudouin C, Charveron M, Tarroux R, Gall Y. Environmental pollutants and skin cancer. *Cell Biol Toxicol*. 2002;18(5):341–348.
13. Cancer IA for R on. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 59. International Agency for Research on Cancer; 1994.
14. Kim T-H, Seo J-W, Hong Y-S, Song K-H. A Case-Control Study of Skin Cancer and Exposure of Toxic Heavy Metals. *Ann Dermatol*. 2018 Apr;30(2):238–40.
15. Marks R, Staples M, Giles GG. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: The second national survey. *Int J Cancer*. 1993;53(4):585–590.
16. Bejar C, Basset-Seguín N, Faure F, Fieschi C, Frances C, Guenne C, et al. French ENT Society (SFORL) guidelines for the management of immunodeficient patients with head and neck cancer of cutaneous origin. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014;131(2):121–129.
17. Otley CC, Maragh SL. Reduction of Immunosuppression for Transplant-Associated Skin Cancer: Rationale and Evidence of Efficacy. *Dermatol Surg*. 2005;31(2):163–168.
18. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004;4(6):905–913.
19. Andres A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1):71–85.
20. Lanoy E, Spano J-P, Bonnet F, Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer*. 2011;129(2):467–475.
21. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Satter E, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, et al. Cutaneous malignancies among HIV-infected persons. *Arch Intern Med*. 2009;169(12):1130–1138.
22. Agnew KL, Ruchlemer R, Catovsky D, Matutes E, Bunker CB. Cutaneous findings in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Dermatol*. 2004;150(6):1129–1135.
23. Larsen CR, Hansen PB, Clausen NT. Aggressive growth of epithelial carcinomas following treatment with nucleoside analogues. *Am J Hematol*. 2002;70(1):48–50.
24. Dubina M, Goldenberg G. Viral-associated nonmelanoma skin cancers: a review. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(6):561–573.
25. Barr BBB, McLaren K, Smith IW, Benton EC, Bunney MH, Blessing K, et al. Human papilloma virus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *The Lancet*. 1989;333(8630):124–129.

26. Combemale P, Bousquet M, Kanitakis J, Bernard P, Dermatology A group of the FS of. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(7):935–941.
27. Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol JDD.* 2005;4(4):462–467.
28. Marks R, Foley P, Goodman G, HAGE BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986;115(6):649–655.
29. Marks R, Rennie G, Selwood T. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *The Lancet.* 1988;331(8589):795–797.
30. De Berker D, McGregor JM, Hughes BR, Guidelines BA of DT, Subcommittee A. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):222–230.
31. Ulrich M, Maltusch A, Röwert-Huber J, González S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol.* 2007;156(s3):13–17.
32. Health N, Council MR. *Non-Melanoma Skin Cancer: Guidelines for Treatment and Management in Australia.* 2002;
33. Kao GF. Carcinoma arising in Bowen's disease. *Arch Dermatol.* 1986;122(10):1124–1126.
34. Deilhaes F, Boulinguez S, Rolland M, Pages C, Riffaud L, Sibaud V, Paul C, Meyer N. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma is associated with suboptimal initial management in a cohort of 109 patients. Article currently in publishing process, 2018.
35. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(1):1–21.
36. Martin RC, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma. *Cancer.* 2000;88(6):1365–1369.
37. Evans HL, Smith JL. Spindle cell squamous carcinomas and sarcoma-like tumors of the skin. A comparative study of 38 cases. *Cancer.* 1980;45(10):2687–2697.
38. Johnson WC, Helwig EB. Adenoid squamous cell carcinoma (adenoacanthoma): a clinicopathologic study of 155 patients. *Cancer.* 1966;19(11):1639–1650.
39. Nappi O, Wick MR, Pettinato G, Ghiselli RW, Swanson PE. Pseudovascular adenoid squamous cell carcinoma of the skin. A neoplasm that may be mistaken for angiosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(5):429–438.
40. Azorín D, López-Ríos F, Ballestín C, Barrientos N, Rodríguez-Peralto JL. Primary cutaneous adenosquamous carcinoma: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2001;28(10):542–545.
41. Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny H-P. Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface. *Cancer.* 1997;79(5):915–919.

42. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9(8):713–720.
43. Bichakjian CK, Farma JM, Schmultz CD. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) squamous cell skin cancer. *Natl Compr Cancer Netw Year.* 2016;
44. Skulsky SL, O'sullivan B, McArdle O, Leader M, Roche M, Conlon PJ, et al. Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. *Head Neck.* 2017;39(3):578–594.
45. Farasat S, Siegrid SY, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1051–1059.
46. Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):18–25.
47. Moore BA, Weber RS, Prieto V, El-Naggar A, Holsinger FC, Zhou X, et al. Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope.* 2005;115(9):1561–1567.
48. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg.* 2002;28(3):268–273.
49. Dinehart SM, Pollack SV. Metastases from squamous cell carcinoma of the skin and lip: an analysis of twenty-seven cases. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(2):241–248.
50. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol.* 2000;143(3):513–519.
51. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(2):177–186.
52. Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(1):27–34.
53. Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):290–300.
54. Lam JKS, Sundaresan P, GebSKI V, Veness MJ. Immunocompromised patients with metastatic cutaneous nodal squamous cell carcinoma of the head and neck: Poor outcome unrelated to the index lesion. *Head Neck.* 2018 May;40(5):985–92.
55. Cañueto J, Román-Curto C. Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* 2017;108(9):818–826.

56. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122–137.
57. Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94(5):624–627.
58. Griffiths RW, Suvarna SK, Feeley K. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery. *Br J Plast Surg.* 2002;55(4):287–292.
59. Nolan RC, Chan MT-L, Heenan PJ. A clinicopathologic review of lethal nonmelanoma skin cancers in Western Australia. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):101–108.
60. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):458–463.
61. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg.* 1984;148(4):542–547.
62. Saywell MS, Weedon D. Histological correlates of metastasis in primary invasive squamous cell carcinoma of the lip. *Australas J Dermatol.* 1996;37(4):193–195.
63. Thompson AK, Kelley BF, Prokop LJ, Murad MH, Baum CL. Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):419–428.
64. Karia PS, Morgan FC, Califano JA, Schmultz CD. Comparison of tumor classifications for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck in the 7th vs 8th edition of the AJCC cancer staging manual. *JAMA Dermatol.* 2018;154(2):175–181.
65. Carcinome épidermoïde cutané : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Société Française de Dermatologie.* 27/05/2009.
66. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51(14):1989–2007.
67. Chaïbi P, Tagzirt M, Piette F. L'évaluation gérontologique des patients âgés atteints d'affections malignes: une démarche graduée. *Oncologie.* 2007;9(3):209–213.
68. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(2):241–248.
69. MOHS FE. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg.* 1941;42(2):279–295.
70. Khanna M, Fortier-Riberdy G, Dinehart SM, Smoller B. Histopathologic evaluation of cutaneous squamous cell carcinoma: results of a survey among dermatopathologists. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):721–726.

71. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavère P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1–51.
72. Mazon JJ, Richaud P. Results of ionizing radiation treatment of 2274 epidermoid epitheliomas of the lips. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1983;84(5):305–306.
73. Guibert M, David I, Vergez S, Rives M, Filleron T, Bonnet J, et al. Brachytherapy in lip carcinoma: long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):e839–e843.
74. Andruchow JL, Veness MJ, Morgan GJ, Gao K, Clifford A, Shannon KF, et al. Implications for clinical staging of metastatic cutaneous squamous carcinoma of the head and neck based on a multicenter study of treatment outcomes. *Cancer*. 2006;106(5):1078–1083.
75. Veness MJ, Porceddu S, Palme CE, Morgan GJ. Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to parotid and cervical lymph nodes. *Head Neck*. 2007;29(7):621–631.
76. Han A, Ratner D. What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion? *Cancer*. 2007;109(6):1053–1059.
77. Olieman AF, Liénard D, Eggermont AM, Kroon BB, Lejeune FJ, Hoekstra HJ, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor  $\alpha$ , interferon gamma, and melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. *Arch Surg*. 1999;134(3):303–307.
78. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senjarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, 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*. 2011;29(25):3419–3426.
79. Trakatelli M, Ulrich C, Del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol*. 2007;156(s3):1–7.
80. Tavin E, Persky M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck region. *The Laryngoscope*. 1996;106(2):156–158.
81. Ch'ng S, Maitra A, Allison RS, Chaplin JM, Gregor RT, Lea R, et al. Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2008;98(2):101–105.
82. Kraus DH, Carew JF, Harrison LB. Regional lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1998;124(5):582–587.
83. O'Brien CJ, McNeil EB, McMahon JD, Pathak I, Lauer CS, Jackson MA. Significance of clinical stage, extent of surgery, and pathologic findings in metastatic cutaneous squamous carcinoma of the parotid gland. *Head Neck*. 2002;24(5):417–422.
84. Ch'ng S, Maitra A, Lea R, Brasch H, Tan ST. Parotid metastasis—an independent prognostic factor for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(12):1288–1293.

85. Ch'ng S, Clark JR, Brunner M, Palme CE, Morgan GJ, Veness MJ. Relevance of the primary lesion in the prognosis of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2013;35(2):190–194.
86. Vasan K, Low T-HH, Gupta R, Ashford B, Asher R, Gao K, et al. Lymph node ratio as a prognostic factor in metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2018 May;40(5):993–9.
87. Bobin C, Ingrand P, Dréno B, Rio E, Malard O, Espitalier F. Prognostic factors for parotid metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017;
88. Vauterin TJ, Veness MJ, Morgan GJ, Poulsen MG, O'Brien CJ. Patterns of lymph node spread of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2006;28(9):785–791.
89. Friedman M, Mafee MF, Pacella BL, Strorigl TL, Dew LL, Toriumi DM. Rationale for elective neck dissection in 1990. *The Laryngoscope*. 1990;100(1):54–59.
90. Richards PS, Peacock TE. The role of ultrasound in the detection of cervical lymph node metastases in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2007 Nov 19;7:167–78.
91. Ginsberg LE. MR imaging of perineural tumor spread. *Neuroimaging Clin*. 2004;14(4):663–677.
92. Liao L-J, Lo W-C, Hsu W-L, Wang C-T, Lai M-S. Detection of cervical lymph node metastasis in head and neck cancer patients with clinically N0 neck-a meta-analysis comparing different imaging modalities. *BMC Cancer*. 2012 Jun 12;12:236.
93. Akoğlu E, Dutipek M, Bekiş R, Değirmenci B, Ada E, Güneri A. Assessment of cervical lymph node metastasis with different imaging methods in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol*. 2005 Dec;34(6):384–94.
94. Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *The Laryngoscope*. 1992 Mar;102(3):281–8.
95. Ahmed MM, Moore BA, Schmalbach CE. Utility of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma sentinel node biopsy: a systematic review. *Otolaryngol Neck Surg*. 2014;150(2):180–187.
96. Xu MJ, Lazar AA, Garsa AA, Arron ST, Ryan WR, El-Sayed IH, et al. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated with multimodality therapy. *Head Neck*. 2018;
97. Burcia V, Costes V, Faillie JL, Gardiner Q, de Verbizier D, Cartier C, et al. Neck restaging with sentinel node biopsy in T1-T2N0 oral and oropharyngeal cancer: Why and how? *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2010 Apr;142(4):592-597.e1.
98. Vartanian JG, Carvalho AL, de Araújo Filho MJ, Junior MH, Magrin J, Kowalski LP. Predictive factors and distribution of lymph node metastasis in lip cancer patients and their implications on the treatment of the neck. *Oral Oncol*. 2004 Feb;40(2):223–7.

99. Yoon M, Chougule P, Dufresne R, Wanebo HJ. Localized carcinoma of the external ear is an unrecognized aggressive disease with a high propensity for local regional recurrence. *Am J Surg.* 1992 Dec;164(6):574–7.
100. Afzelius LE, Gunnarsson M, Nordgren H. Guidelines for prophylactic radical lymph node dissection in cases of carcinoma of the external ear. *Head Neck Surg.* 1980 Jun;2(5):361–5.
101. Zitsch RP, Lee BW, Smith RB. Cervical lymph node metastases and squamous cell carcinoma of the lip. *Head Neck.* 1999 Aug;21(5):447–53.
102. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Jul;120(7):699–702.
103. MARTINEZ J-C, Cook JL. High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma without Palpable Lymphadenopathy: Is There a Therapeutic Role for Elective Neck Dissection? *Dermatol Surg.* 2007;33(4):410–420.
104. Pisani P, Ramponi A, Pia F. The deep parotid lymph nodes: an anatomical and oncological study. *J Laryngol Otol.* 1996 Feb;110(2):148–50.
105. Thom JJ, Moore EJ, Price DL, Kasperbauer JL, Starkman SJ, Olsen KD. The Role of Total Parotidectomy for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma and Malignant Melanoma. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 2014 Jun;140(6):548–54.
106. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a “sentinel node” in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960 Feb;13:77–8.
107. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977 Feb;39(2):456–66.
108. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1992 Apr;127(4):392–9.
109. Uren RF, Howman-Giles RB, Shaw HM, Thompson JF, McCarthy WH. Lymphoscintigraphy in high-risk melanoma of the trunk: predicting draining node groups, defining lymphatic channels and locating the sentinel node. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1993 Sep;34(9):1435–40.
110. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391–8; discussion 398-401.
111. van der Ploeg APT, van Akkooi ACJ, Rutkowski P, Cook M, Nieweg OE, Rossi CR, et al. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection. *Br J Surg.* 2012 Oct;99(10):1396–405.
112. Nagaraja V, Eslick GD. Is complete lymph node dissection after a positive sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma always necessary? A meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2013 Jul;39(7):669–80.
113. Masannat Y, Shenoy H, Speirs V, Hanby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(4):381–384.

114. Rodier J, Janser J. Surgical technical details improving sentinel node identification in breast cancer. *Oncol Rep.* 1997 Apr;4(2):281–3.
115. Cimmino VM, Brown AC, Szocik JF, Pass HA, Moline S, De SK, et al. Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy--a common event. *Surgery.* 2001 Sep;130(3):439–42.
116. He P-S, Li F, Li G-H, Guo C, Chen T-J. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2016;16(1):107.
117. Ross GL, Shoaib T, Scott J, Soutar DS, Gray HW, MacKie R. The learning curve for sentinel node biopsy in malignant melanoma. *Br J Plast Surg.* 2002 Jun;55(4):298–301.
118. Glass EC, Essner R, Morton DL. Kinetics of three lymphoscintigraphic agents in patients with cutaneous melanoma. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1998 Jul;39(7):1185–90.
119. Wilhelm AJ, Mijnhout GS, Franssen EJ. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection—an overview. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(1):S36–S42.
120. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Folz BJ, Lippert BM, Moll R, et al. Sentinel node detection in N0 cancer of the pharynx and larynx. *Br J Cancer.* 2002;87(7):711.
121. Frati A, Delpech Y, Bricou A, Barranger E. Détection du ganglion sentinelle chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce: quel site d'injection en 2011? *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2011;39(11):620–623.
122. Mariani G, Erba P, Manca G, Villa G, Gipponi M, Boni G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with malignant cutaneous melanoma: the nuclear medicine contribution. *J Surg Oncol.* 2004;85(3):141–151.
123. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Folz BJ, Brandt D, Kùlkens C, et al. Number and location of radiolabeled, intraoperatively identified sentinel nodes in 48 head and neck cancer patients with clinically staged N0 and N1 neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259(2):91–96.
124. Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishman S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: A diagnostic meta-analysis. *Head Neck.* 2005;27(9):739–747.
125. Jangjoo A, Forghani MN, Mehrabibahar M, Rezapanah A, Kakhki VRD, Zakavi SR, et al. Comparison of early and delayed lymphoscintigraphy images of early breast cancer patients undergoing sentinel node mapping. *Nucl Med Commun.* 2010;31(6):521–525.
126. Hasegawa BH, Wong KH, Iwata K, Barber WC, Hwang AB, Sakdinawat AE, et al. Dual-modality imaging of cancer with SPECT/CT. *Technol Cancer Res Treat.* 2002;1(6):449–458.
127. Lopez R, Payoux P, Gantet P, Esquerré JP, Boutault F, Paoli JR. Multimodal image registration for localization of sentinel nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(12):1497–1504.
128. Bilde A, Von Buchwald C, Mortensen J, Marving J, Hamilton Therkildsen M, Kirkegaard J, et al. The role of SPECT-CT in the lymphoscintigraphic identification of sentinel nodes in patients with oral cancer. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2006;126(10):1096–1103.

129. Haerle SK, Hany TF, Strobel K, Sidler D, Stoeckli SJ. Is there an additional value of SPECT/CT over planar lymphoscintigraphy for sentinel node mapping in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma? *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3118.
130. Girod A, Salmon R, Rodriguez J. Cutaneous melanoma and sentinel lymph node biopsy: where are we today? *Bull Cancer (Paris)*. 2007;94(7):687–691.
131. Cho J-H, Lee Y-S, Sun D-I, Kim M-S, Cho K-J, Nam I-C, et al. Prognostic impact of lymph node micrometastasis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2016;38(S1).
132. Trivedi NP, Ravindran HK, Sundram S, Iyer S, Kekatpure V, Durah S, et al. Pathologic evaluation of sentinel lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2010;32(11):1437–1443.
133. Vorburger MS, Broglie MA, Soltermann A, Haerle SK, Haile SR, Huber GF, et al. Validity of frozen section in sentinel lymph node biopsy for the staging in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2012;106(7):816–819.
134. Blaheta H-J, Schittek B, Breuninger H, Sotlar K, Ellwanger U, Thelen MH, et al. Detection of melanoma micrometastasis in sentinel nodes by reverse transcription-polymerase chain reaction correlates with tumor thickness and is predictive of micrometastatic disease in the lymph node basin. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(7):822.
135. Denoth S, Broglie MA, Haerle SK, Huber GF, Haile SR, Soltermann A, et al. Histopathological mapping of metastatic tumor cells in sentinel lymph nodes of oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2015;37(10):1477–1482.
136. Lhote R, Lambert J, Lejeune J, Gottlieb J, Badaoui A, Battistella M, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Series of 37 Cases and Systematic Review of the Literature. *Acta Derm Venereol*. 2018;
137. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. Cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a review. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2018;
138. Ahadiat O, Higgins S, Sutton A, Ly A, Wysong A. SLNB in cutaneous SCC: A review of the current state of literature and the direction for the future. *J Surg Oncol*. 2017;
139. Yamauchi K, Kogashiwa Y, Nakamura T, Moro Y, Nagafuji H, Kohno N. Diagnostic evaluation of sentinel lymph node biopsy in early head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Head Neck*. 2015;37(1):127–133.
140. Liu M, Wang SJ, Yang X, Peng H. Diagnostic efficacy of sentinel lymph node biopsy in early oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis of 66 studies. *PloS One*. 2017;12(1):e0170322.
141. Hernando J, Villarreal P, Álvarez-Marcos F, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera L. Comparison of related complications: sentinel node biopsy versus elective neck dissection. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(11):1307–1312.
142. Murer K, Huber GF, Haile SR, Stoeckli SJ. Comparison of morbidity between sentinel node biopsy and elective neck dissection for treatment of the n0 neck in patients with oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2011;33(9):1260–1264.

143. Hernando J, Villarreal P, Álvarez-Marcos F, García-Consuegra L, Gallego L, Junquera L. Sentinel node biopsy versus elective neck dissection. Which is more cost-effective? A prospective observational study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(5):550–556.
144. Picon AI, Coit DG, Shaha AR, Brady MS, Boyle JO, Singh BB, et al. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous head and neck melanoma: mapping the parotid gland. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):9001–9009.
145. Hayashi T, Furukawa H, Tsutsumida A, Yoshida T. A false-negative sentinel lymph node in the parotid gland of a melanoma patient: a new algorithm for SLN biopsy in the parotid gland. *Int J Clin Oncol.* 2010;15(5):504–507.
146. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A, Pellitteri PK, Mondin V, Byers RM. “Skip Metastases” from Head and Neck Cancers. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2002;122(7):788–791.
147. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, Farias TP, Soares JRN, Manfro G, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Neck Surg.* 2006;134(3):460–465.
148. Bassi KK, Srivastava A, Seenu V, Kumar R, Parshad R, Chumber S, et al. The first and second echelon sentinel lymph node evaluation in oral cancer. *Indian J Surg.* 2013;75(5):377–382.
149. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, Bass SS, Peltz ES, Ebert MD, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis1. *J Am Coll Surg.* 2001;193(6):593–600.
150. Mansel RE, MacNeill F, Horgan K, Goyal A, Britten A, Townson J, et al. Results of a national training programme in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Br J Surg.* 2013;100(5):654–661.
151. Werner JA, Dünne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, et al. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the N0 neck? *Head Neck.* 2004;26(7):603–611.
152. Atula T, Shoaib T, Ross GL, Gray HW, Soutar DS. How many sentinel nodes should be harvested in oral squamous cell carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(1):19–23.
153. Hornstra MT, Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS. Predictive factors for failure to identify sentinel nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2008;30(7):858–862.
154. THOMAS JC. Lymphatic dissemination of radiogold in the presence of lymph node metastases. *Surg Gynecol Obstet.* 1956;103(1):51–56.
155. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 1999;21(8):728–733.
156. Ross GL, Shoaib T. Role of sentinel node biopsy in the management and staging of the N0 neck. *Odontology.* 2005;93(1):1–6.

157. Hart RD, Henry E, Nasser JG, Trites JR, Taylor SM, Bullock M, et al. Sentinel node biopsy in NO squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx in patients previously treated with surgery or radiation therapy: a pilot study. *Arch Otolaryngol Neck Surg.* 2007;133(8):806–809.
158. Flach GB, Broglie MA, van Schie A, Bloemena E, Leemans CR, de Bree R, et al. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in the previously treated neck. *Oral Oncol.* 2012 Jan;48(1):85–9.
159. Navarrete-Dechent C, Veness MJ, Droppelmann N, Uribe P. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma and the emerging role of sentinel lymph node biopsy: a literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(1):127–137.
160. Allen JE, Stolle LB. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(2):197–200.
161. Tejera-Vaquerizo A, García-Doval I, Llombart B, Cañueto J, Martorell-Calatayud A, Descalzo-Gallego MA, et al. Systematic review of the prevalence of nodal metastases and the prognostic utility of sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dermatol.* 2018;
162. Bae S, Lee H-J, Nam W, Koh YW, Choi EC, Kim J. MR lymphography for sentinel lymph node detection in patients with oral cavity cancer: Preliminary clinical study. *Head Neck.* 2018;
163. Heuveling DA, Flach GB, van Schie A, van Weert S, Karagozoglu KH, Bloemena E, et al. Visualization of the sentinel node in early-stage oral cancer: limited value of late static lymphoscintigraphy. *Nucl Med Commun.* 2012;33(10):1065–1069.
164. Fujiwara M, Mizukami T, Suzuki A, Fukamizu H. Sentinel lymph node detection in skin cancer patients using real-time fluorescence navigation with indocyanine green: preliminary experience. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(10):e373–e378.
165. van der Vorst JR, Schaafsma BE, Verbeek FP, Keereweer S, Jansen JC, van der Velden L-A, et al. Near-infrared fluorescence sentinel lymph node mapping of the oral cavity in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2013;49(1):15–19.
166. Heuveling DA, Visser GW, de Groot M, de Boer JF, Baclayon M, Roos WH, et al. Nanocolloidal albumin-IRDye 800CW: a near-infrared fluorescent tracer with optimal retention in the sentinel lymph node. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(7):1161–1168.
167. van den Berg NS, Brouwer OR, Klop WMC, Karakullukcu B, Zuur CL, Tan IB, et al. Concomitant radio-and fluorescence-guided sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oral cavity using ICG-99m Tc-nanocolloid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(7):1128–1136.
168. Teshome M, Wei C, Hunt KK, Thompson A, Rodriguez K, Mittendorf EA. Use of a magnetic tracer for sentinel lymph node detection in early-stage breast cancer patients: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1508–1514.
169. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *The breast.* 2014;23(2):175–179.

170. Werner JA, Sapundzhiev NR, Teymoortash A, Dünne AA, Behr T, Folz BJ. Endoscopic sentinel lymphadenectomy as a new diagnostic approach in the N0 neck. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Head Neck*. 2004;261(9):463–468.
171. Park YM, Quan YH, Kwon KH, Cho J-G, Woo J-S, Kim B-M, et al. Endoscopic sentinel lymph node biopsy using indocyanine green-neomannosyl human serum albumin. *The Laryngoscope*. 2018;128(4):E135–E140.
172. Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, van den Brekel MW, Brakenhoff RH, van der Waal I, et al. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: Is there a role for identification of the sentinel node? *Head Neck*. 2002;24(3):282–289.
173. De Bree R, Pouw B, Heuveling DA, Castelijns JA. Fusion of freehand SPECT and ultrasound to perform ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of sentinel nodes in head and neck cancer. *Am J Neuroradiol*. 2015;36(11):2153–2158.
174. Voit CA, Gooskens SL, Siegel P, Schaefer G, Schoengen A, Röwert J, et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. *Eur J Cancer*. 2014;50(13):2280–2288.

**AUTEUR** : Emilien Chabrillac

**TITRE** : Intérêt de la technique du ganglion sentinelle dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes cutanés de haut risque

**DIRECTEUR DE THESE** : Pr Sébastien Vergez, Pr Nicolas Meyer

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE** : 6 septembre 2018 à la faculté de médecine de Jules Guesde

---

**Titre et résumé de l'article :**

**Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: our clinical experience.**

*Background:* Ten to fifty percent of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma may potentially metastasize. As cSCC mortality usually results from an uncontrolled regional metastasis, nodal invasion should be tracked down. However, the concept of sentinel lymph node biopsy (SLNB), universally accepted for several cancers, remains controversial for cSCC.

*Methods:* A bicentric retrospective analysis was conducted in two French centers between January 2006 and January 2018. All patients undergoing a SLNB for high-risk cSCC were included, according to the criteria of the prognostic classification of the French Society of Dermatology.

*Results:* A total of 75 patients were included. Six (8%) procedures failed. Among 69 patients evaluated, positive SLNB rate was 11.6% (n=8) and false negative rate was 5.7% (n=4). The positivity of SLNB was correlated with tumor size ( $p = 0.0194$ ). This series is, to our knowledge, the largest ever published concerning SLNB and non ano-genital high-risk cSCC.

*Conclusion:* SLNB is an effective staging procedure for clinically NO high-risk cSCC, with an acceptable morbidity. To date, two risk factors of positivity of SLN have been identified with a statistical significance: tumor size and poor differentiation of the tumor.

---

**Mots-clés** : high risk cutaneous squamous cell carcinoma, sentinel lymph node biopsy, case series, risk factor, head and neck.

---

**Discipline administrative** : OTORHINOLARYNGOLOGIE ET CHIRURGIE CERVICO-FACIALE

---

Faculté de Médecine Purpan – 37 Allée Jules Guesde – 31000 Toulouse – France