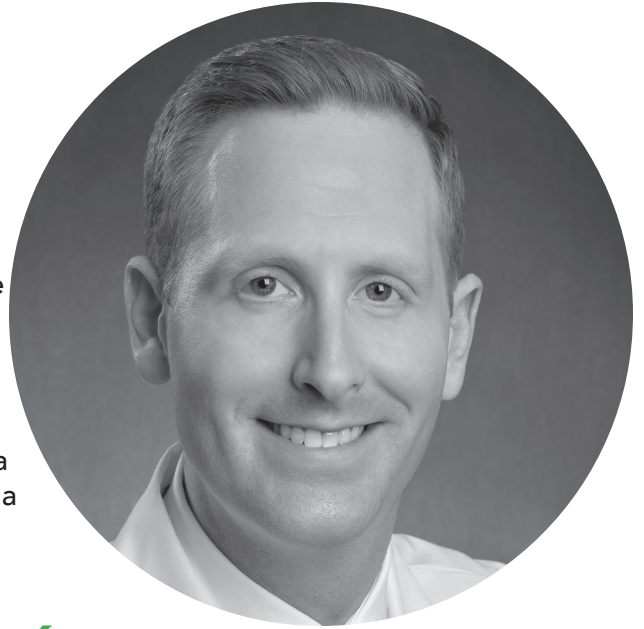


À PROPOS DE L'AUTEUR

Maxwell B. Sauder, M.D., FRCPC

D^r Sauder est actuellement professeur adjoint à la division de dermatologie de l'Université de Toronto. Il est oncologue-dermatologue au Princess Margaret Cancer Centre et directeur de recherche au Toronto Research Centre. Il a obtenu son doctorat en médecine à l'Université McMaster, a fait sa résidence en dermatologie à l'Université d'Ottawa et a suivi une formation complémentaire en oncologie cutanée à la Harvard Medical School.



CARCINOME ÉPIDERMOÏDE CUTANÉ : STRATIFICATION DU RISQUE ET STADIFICATION

Introduction

Le cancer de la peau non-mélanome (CPNM) est l'une des formes de cancer les plus fréquentes au Canada, avec un nombre de cas estimé à 76 100 en 2014, soit environ 28 % de tous les nouveaux cas de cancer.¹ Le carcinome épidermoïde cutané (CEC) est le deuxième type de CPNM le plus courant et présente un risque plus élevé de métastases et de décès que le CPNM le plus fréquent, le carcinome basocellulaire (CBC). La plupart des CEC sont des tumeurs primitives à faible risque; cependant, les tumeurs primitives à risque plus élevé, localement avancées, régionales ou métastatiques à distance peuvent entraîner une réduction importante de la survie (**Figure 1**). Le premier traitement systémique contre le CEC, le cemiplimab, a été approuvé au Canada en 2019. Cet article a pour but d'analyser l'épidémiologie, la stratification du risque et les systèmes de stadification disponibles pour le CEC

afin d'aider les cliniciens à mieux identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un diagnostic plus précis ou d'un traitement.

Épidémiologie

Les données statistiques concernant l'incidence, la prévalence, la morbidité et la mortalité du CEC sont limitées. La plupart des registres canadiens sur le cancer n'assurent pas le suivi du CEC. De plus, le carcinome basocellulaire (CBC) et le carcinome épidermoïde (CE) ainsi que certains autres CPNM sont souvent regroupés sous les mêmes codes, ce qui ne permet pas d'établir une distinction facile entre les différents types de cancers.²

Selon les estimations de 2014, environ 77 % de tous les cas de CPNM diagnostiqués au Canada étaient des CBC et 23 % des CE¹. Une autre étude menée à peu près à la même époque a indiqué que le

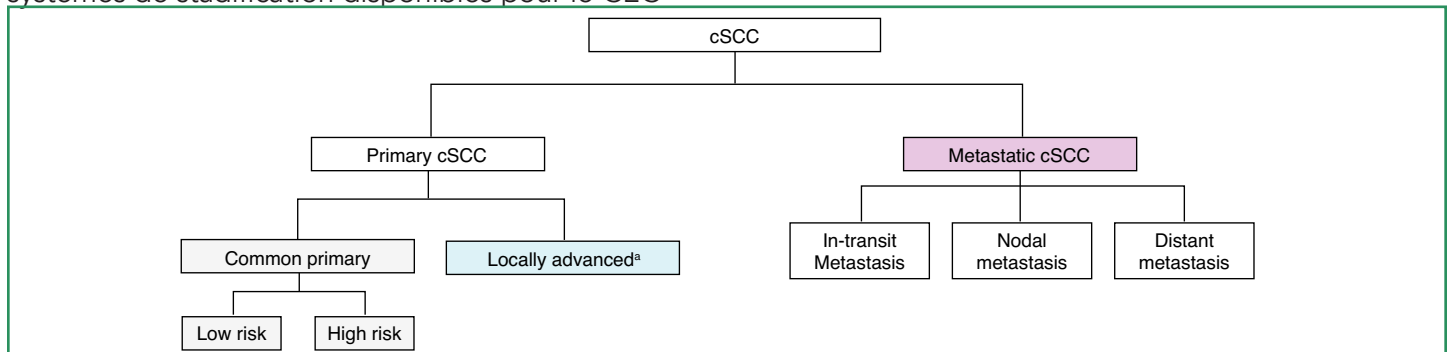


Figure 1: Classification du CEC – d'après Dessinioti C, et al.

Facteurs à haut risque liés à la tumeur	Lignes directrices européennes 2020	Lignes directrices BAD - Royaume-Uni		NCCN 2020 - États-Unis
	Haut risque	Haut risque	Très haut risque	Haut risque
Diamètre de la tumeur	>20 mm	>20-40 mm	>40 mm	Area L ≥ 20 mm Area M ≥ 10mm Area H
Emplacement	Tempe/oreille/lèvre	Oreille/lèvre		
Épaisseur	> 6 mm	> 4-6 mm	> 6 mm	> 6 mm
Invasion	Invasion au-delà de la couche de graisse sous-cutanée	Invasion dans la couche de graisse sous-cutanée	Invasion au-delà de la couche de graisse sous-cutanée	Invasion au-delà de la couche de graisse sous-cutanée
Différenciation	Faible grade de différenciation	Faible grade de différenciation		Faible grade de différenciation
Caractéristique histologique	Desmoplasie	Invasion lymphovasculaire	Sous-type histologique de haut grade : adénosquameux, desmoplastique, fusiforme, sarcomatoïde et métaplastique	Acantholytique (adénoïde), adénosquameux (présentant une production de mucine), desmoplastique ou métaplastique (carcinosarcomeux). Atteinte lymphatique ou vasculaire
Invasion périneurale (IPN)	IPN histologique/symptomatique/radiologique	IPN--dermique uniquement; diamètre du nerf < 0,1 mm	IPN présente dans le nerf nommé; nerf > 0,1 mm; ou nerf au-delà du derme	IPN histologique
Érosion/invasion osseuse	Érosion osseuse		Toute invasion osseuse	
Tumeur sur cicatrice/inflammation chronique/radiothérapie (RT)		Tumeur survenant dans une cicatrice ou une zone d'inflammation chronique		Site d'une RT antérieure ou d'une inflammation chronique
Métastases en transit			Métastases en transit	
Limites				Mal définies
Primitive vs récurrente				Récurrente
Tumeur à croissance rapide				Oui
Symptômes neurologiques				Oui
Facteurs à haut risque liés au patient				
Immunosuppression	Immunosuppression	Immunosuppression iatrogène immunosuppression ou traitements biologiques, receveurs fragiles; et/ou comorbidités susceptibles de causer degré d'atteinte du significative. Immunosuppression de stabilisée sous traitement antirétroviral hautement actif.	En ce qui concerne les hauts risques, en particulier: greffe d'organes solides tumeurs malignes hématologiques telles que LLC une myélofibrose; autre système immunitaire l'infection par le VIH	Immunosuppression
Facteurs à haut risque extrinsèques				
Statut de la marge chirurgicale	Marges chirurgicales positives	Au moins une marge pathologique ou une marge pathologique proche (< 1 mm) dans une tumeur pT1 Marges pathologiques proches dans une tumeur pT2	Au moins une marge pathologique ou marge pathologique proche dans une tumeur à haut risque	

Zone L : tronc et extrémités (à l'exclusion des mains, des ongles, de la région pré-tibiale, des chevilles et des pieds).

Zone M : joues, front, cuir chevelu, cou et région pré-tibiale.

Zone H : « zones de masque » du visage (face centrale, paupières, sourcils, région périorbitaire, nez, lèvres [jonction cutanée et vermillon], menton, mandibule, peau/sillon préauriculaire et rétroauriculaire, tempe et oreille), organes génitaux, mains et pieds. LLC, leucémie lymphocytaire chronique.

Tableau 1 : Facteurs à haut risque de récurrence et de métastases dans les lignes directrices BAD au Royaume-Uni, EADO en Europe et NCCN aux États-Unis; d'après Dessinioti C et al.

rapport entre les patients traités pour un CBC et un CE dans une cohorte de bénéficiaires de Medicare aux États-Unis était de 1:1.³ Les études démontrent systématiquement que le taux d'incidence du CEC est en hausse. Selon une étude de population menée récemment sur les taux d'incidence et de mortalité du carcinome kératinocytaire en Ontario, le taux d'incidence a augmenté de 30 % sur une période de 14 ans, de 2003 à 2017, pour atteindre 369 pour 100 000 hommes et 345 pour 100 000 femmes en 2017 (VAMP [variation annuelle moyenne en pourcentage] 1,9 %, intervalle de confiance de 95 % [IC] 1,7 à 2,1 de 2003 à 2017). Parallèlement, le taux de mortalité du CPNM a été multiplié par 4,8 entre 1997 et 2017 (VAMP 8,9 %, IC de 95 % 6,4 à 11,4 chez les hommes; 8,0 %, IC de 95 % 5,3 à 10,8 chez les femmes), la majorité des décès étant probablement dus au CEC⁴.

La plupart des cas de CPNM sont associés à une réponse complète au traitement. Les CEC pourraient présenter un risque de récurrence locale de 3 % et un risque métastases de 4 %. Une étude prospective sur les facteurs de risque déterminant le pronostic de récurrence locale ou de métastase du CEC n'a observé aucune métastase dans les tumeurs d'une profondeur de 2,0 mm ou moins. Par contre, 4 % (12 sur 308) des tumeurs de 2,1 mm à 6,0 mm et 16 % (14 sur 90) des tumeurs de plus de 6,0 mm en produisaient⁵. Le risque de mortalité du CEC métastatique est

élevé et de nombreuses études rapportent des taux supérieurs à 70 %⁶. Plus précisément, le taux de survie à 5 ans du CEC métastatique régional était de 58,3 %⁷ par rapport à 11 % pour le CEC produisant des métastases à distance⁸.

Facteurs de risque caractéristiques des tumeurs

Les caractéristiques des tumeurs permettant de prédire une récurrence locale ou la production de métastases peuvent être précieuses pour la prise en charge en vue d'améliorer la survie. De nombreuses variables associées à un « risque plus élevé » ont été identifiées, dont le diamètre et l'épaisseur de la tumeur, l'invasion périneurale, l'emplacement, l'invasion au-delà de la couche de graisse sous-cutanée, la différenciation histologique et l'immunosuppression. En 2020, le NCCN (National Cancer Comprehensive Network) a élaboré des lignes directrices cliniques qui identifient les caractéristiques à haut risque⁹. Des lignes directrices comparables portant sur des critères similaires ont été élaborées par la BAD (British Association of Dermatologists)¹⁰ et l'EADO (European Association of Dermato Oncology)¹¹ (**Tableau 1**). Les méta-analyses réalisées en 2016¹² et 2020¹³ ont déterminé le risque relatif de chacun des facteurs de risque élevé pour la récurrence locale, les métastases et le décès lié spécifiquement à la maladie (**Tableau 2**). Pour le dermatologue canadien, la présence d'un ou de plusieurs de ces facteurs de risque doit inciter à envisager un

Facteurs de risque*	RR pour RL		RR pour NM		RR pour DSD	
	Thompson	Zeng	Thompson	Zeng	Thompson	Zeng
1 Épaisseur > 2 mm	9.64	5.47	10.76	6.11	NR	3.42
2 Épaisseur > 6 mm	7.13	NR	6.93	NR	NR	NR
3 Invasion au-delà de la couche de graisse sous-cutanée	7.61	NR	11.21	NR	4.49	NR
4 Invasion périneurale	4.30	3.27	2.95		4.06	6.64
5 Diamètre de la tumeur > 2 cm	3.22	4.62	6.15	5.01	19.10	ns
6 Zone de la tumeur primitive						
Tempe	3.20	3.20	2.82	2.77	ns	ns
Oreille	ns	ns	2.33	2.32	4.67	ns
Lèvre	ns	ns	2.28	2.15	4.55	ns
7 Mauvaise différenciation	2.66	3.54	4.98	6.82	5.65	5.97
8 Immunosuppression (non définie)	ns	ns	1.59	ns	ns**	ns

D'après les méta-analyses de Thompson et al. 2016 portant sur 36 études, et de Zeng et al. 2020 portant sur 43 études (l'estimation multivariée pour chaque facteur n'était pas toujours disponible dans les études incluses).

NR, non rapporté.

DLM, décès lié à la maladie; RL, récurrence locale; MG, métastase ganglionnaire; ns, non statistiquement significatif; RR, risque relatif.

*Statistiquement significatif (P < 0,05).

**Une seule étude incluse sur l'immunosuppression et le DLM.

Tableau 2. Quantification du risque posé par la présence de facteurs à haut risque de récurrence, de métastases et de décès lié spécifiquement à la maladie; d'après Dessinioti C et al.

Étude	Conception de l'étude, années étudiées	N, cas de CEC	N, cas de CEC avancé (% de CEC)	Définition du CEC avancé	Résultats pronostiques rapportés pour l'ensemble des CEC	Résultats pronostiques rapportés pour les CEC avancés
Venables 2019	NCRAS, Angleterre, 2013-2015	76.977	Incidence cumulée de CECm : 2,1 % (suivi médian : 15 m)	Métastatique : métastase ganglionnaire ou à distance	survie à 3 ans chez les hommes : 65 % S survie à 3 ans chez les femmes : 68 %	Survie à 3 ans chez les hommes : 46 % S survie à 3 ans chez les femmes : 29 %
Eisemann 2016	12 registres du cancer, Allemagne, 1997-2011	92.108	Régionale 1 327 (2,2 %) Métastase à distance : 194 (0,3 %)	Régionale : extension directe aux organes/ tissus adjacents et/ ou aux ganglions lymphatiques Métastase à distance	CEC global : Survie absolue à 5 ans : 77,6 % S survie relative à 5 ans : 93,6 % S survie relative à 10 ans : 91,8 %	CEC régional : survie absolue à 5 ans : 48 % S survie relative à 5 ans : 58,3 % S survie relative à 10 ans : 47 %
Robsahm 2015	Registre du cancer en Norvège, 1963-2011	30.818	641 (2,1 %)	Avancé : toute infiltration dans les structures environnantes, métastases régionales ou à distance	Localisé chez les femmes : taux de survie relatif à 5 ans : 0,88 Localisé chez l'homme : taux de survie relatif à 5 ans : 0,82	Avancé chez les femmes : taux de survie relatif à 5 ans : 0,64 Avancé chez les hommes : taux de survie relatif à 5 ans : 0,51

N, nombre; NCRAS, National Cancer Registration and Analysis Service

Tableau 3. Études rapportant l'incidence et la mortalité basées sur la population du CEC avancé; d'après Ruiz ES, et al, 2019

traitement agressif, un diagnostic plus précis et/ou une surveillance plus régulière.

Systèmes de stadification

Les deux principaux systèmes de stadification du CEC sont ceux de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) et du BWH (Brigham and Women Hospital) (**Tableau 3**). Le système de l'AJCC est utilisé spécifiquement pour le CEC de la tête et du cou et nécessite des informations sur la tumeur (T), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N) et la présence de métastases (M) pour établir le bilan complet de stadification. Le système du BWH n'évalue que les caractéristiques tumorales. Selon les résultats d'une comparaison entre les deux systèmes, le système de stadification BWH possède une spécificité plus élevée (93 %) et de meilleures valeurs prédictives positives (30 %) pour l'identification des cas à risque de métastases et de décès¹⁴. Le système AJCC a une meilleure valeur prédictive négative (99,2 %) ¹⁵. Le système BWH peut fournir un meilleur pronostic pour les patients atteints d'un CEC localisé, tandis que la 8^e édition de l'AJCC semble supérieure pour établir les classifications nodales et métastatiques¹⁶.

Conclusion

On estime que le taux de mortalité du CEC est égal à celui des carcinomes rénaux et oropharyngés ainsi que des mélanomes¹⁷. La différence entre le CEC et ces autres tumeurs malignes tient au fait que ces dernières disposent de systèmes de stadification cohérents et de schémas thérapeutiques

déjà bien établis et identifiés. Malheureusement, il n'existe aucun système universellement accepté ou systématiquement appliqué pour le CEC. Les lignes directrices 2018 de l'AAD (American Academy of Dermatology) relatives au CEC recommandaient le système BWH pour le pronostic et la stratification NCCN pour l'orientation clinique pratique¹⁶. Au Canada, il existe actuellement des immunothérapies, telles que le cemiplimab et le pembrolizumab, qui ont été approuvées pour le traitement du CEC localement avancé ou métastatique. D'autres travaux sont nécessaires pour élaborer une approche canadienne du CEC. Entre temps, l'utilisation des divers facteurs de risque ou systèmes de stadification du CEC examinés dans cet article contribuera à identifier les tumeurs susceptibles de mener à des issues délétères ainsi que les patients qui pourraient tirer avantage d'une meilleure évaluation des ganglions lymphatiques ou de traitements¹⁴.

Références

1. Public Health Agency of Canada (phac). Non melanoma skin cancer [Web page]. Ottawa, ON: phac; 2014. [Available at <https://www.canada.ca/en/public-health/services/chronic-diseases/cancer/non-melanoma-skin-cancer.html>; cited 06 Mar 2022]
2. Dessinioti C, Pitoulias M, Stratigos AJ. Epidemiology of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jan;36(1):39-50. doi: 10.1111/jdv.17709. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34592000.
3. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1081-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1187. PMID: 25928283.
4. Tang E, Fung K, Chan AW. Incidence and mortality rates of keratinocyte carcinoma from 1998-2017: a population-based study of sex differences in Ontario, Canada. *CMAJ*. 2021 Oct 4;193(39):E1516-E1524. doi: 10.1503/cmaj.210595. PMID: 34607845; PMCID: PMC8568084.
5. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008 Aug;9(8):713-20. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70178-5. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18617440.

6. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Oct;17(5):491-508. doi: 10.1007/s40257-016-0207-3. PMID: 27358187.
7. Eisemann N, Jansen L, Castro FA, Chen T, Eberle A, Nennecke A, Zeissig SR, Brenner H, Katalinic A; GEKID Cancer Survival Working Group. Survival with nonmelanoma skin cancer in Germany. *Br J Dermatol*. 2016 Apr;174(4):778-85. doi: 10.1111/bjd.14352. Epub 2016 Mar 22. PMID: 26676514.
8. Brunner M, Veness MJ, Ch'ng S, Elliott M, Clark JR. Distant metastases from cutaneous squamous cell carcinoma--analysis of AJCC stage IV. *Head Neck*. 2013 Jan;35(1):72-5. doi: 10.1002/hed.22913. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22266877.
9. Schmults CB, R. Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Bordeaux J, Bowen GM, Carson W, et al. Squamous cell skin cancer. Version 2.2020- July 14, 2020. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines). Accessed 06 Mar 2022. 2020; https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf.
10. Keohane SG, Botting J, Budny PG, Dolan OM, Fife K, Harwood CA, Mallipeddi R, Marsden JR, Motley RJ, Newlands C, Proby C, Rembielak A, Slater DN, Smithson JA, Buckley P, Fairbrother P, Hashme M, Mohd Mustapa MF, Exton LS; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):401-414. doi: 10.1111/bjd.19621. Epub 2021 Jan 18. Erratum in: *Br J Dermatol*. 2021 Sep;185(3):686. PMID: 33150585.
11. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, Dreino B, Fargnoli MC, Forsea AM, Frenard C, Harwood CA, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, Kelleners-Smeets NW, Malvehy J, Del Marmol V, Middleton MR, Moreno-Ramirez D, Pellecani G, Peris K, Saiag P, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Vieira R, Zalaudek I, Eggermont AMM, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. *Eur J Cancer*. 2020 Mar;128:60-82. doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.007. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32113941.
12. 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 Apr;152(4):419-28. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4994. PMID: 26762219; PMCID: PMC4833641.
13. Zeng S, Fu L, Zhou P, Ling H. Identifying risk factors for the prognosis of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Sep 29;15(9):e0239586. doi: 10.1371/journal.pone.0239586. PMID: 32991600; PMCID: PMC7523977.
14. Ruiz ES, Karia PS, Besaw R, Schmults CD. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2019 Jul 1;155(7):819-825. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0032. PMID: 30969315; PMCID: PMC6583833.
15. Venables ZC, Tokez S, Hollestein LM, Mooyaart AL, van den Bos RR, Rous B, Leigh IM, Nijsten T, Wakkee M. Validation of Four Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Staging Systems Using Nationwide Data. *Br J Dermatol*. 2021 Dec 3. doi: 10.1111/bjd.20909. Epub ahead of print. PMID: 34862598.
16. Work Group; Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar;78(3):560-578. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.007. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29331386; PMCID: PMC6652228.
17. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jun;68(6):957-66. doi: 10.1016/j.jaad.2012.11.037. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23375456