

## À PROPOS DE L'AUTEURE

Toni Burbidge, M.D.

La D<sup>re</sup> Toni Burbidge est dermatologue à Calgary, en Alberta, où elle pratique la dermatologie médicale et chirurgicale. Elle est agréée au Canada, tout comme aux États-Unis. Elle a obtenu son diplôme en médecine à l'Université de Toronto avant de poursuivre sa résidence en dermatologie à l'Université de Calgary. Elle s'intéresse tout particulièrement à la dermatologie oncologie et participe à la recherche sur le mélanome avec l'équipe multidisciplinaire en dermato-oncologie du Tom Baker Cancer Centre de Calgary. Elle enseigne aussi aux médecins résidents et à d'autres apprenants de l'Université de Calgary à titre de chargée de cours clinique.



## OPTIONS DE TRAITEMENT TOPIQUE DU CHAMP DE CANCÉRISATION

### Introduction

Le concept de champ de cancérisation (CC) a été décrit pour la première fois par Slaughter et coll.<sup>1</sup> en 1953. Dans cette étude, des atypies pathologiques ont été observées dans le tissu épithélial d'apparence normale adjacent aux carcinomes oropharyngés. Plusieurs nouvelles tumeurs primaires se sont ensuite développées dans ce champ.

Plus tard, les recherches ont défini le CC au niveau cellulaire comme étant la croissance d'un clone mutant qui crée un champ de cellules prédisposées à une croissance tumorale ultérieure<sup>2</sup>. Le champ de cancérisation cutané se développe dans les zones exposées à un rayonnement ultraviolet (UV) chronique qui entraîne l'apparition de champs de proliférations clonales de kératinocytes porteurs de mutations p53. Il se caractérise par la présence de kératoses actiniques (KA) multifocales, de carcinomes épidermoïdes in situ (CEis) et de carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC)<sup>3</sup>. Les facteurs de risque du CC sont similaires à ceux des KA et des CEC, notamment l'exposition aux UV, une peau claire, l'âge avancé, le sexe masculin et l'immunosuppression.<sup>3</sup> Le CC cutané est localisé sur les zones corporelles très souvent exposées au soleil, notamment le visage, le cuir chevelu touché par la calvitie, les avant-bras et la partie dorsale des mains.<sup>4</sup>

Les données sur l'épidémiologie du CC sont limitées et la prévalence ainsi que l'incidence de la KA ou du CEC sont donc souvent utilisées comme substituts. Les taux de KA au Canada n'ont pas été publiés, mais selon les statistiques canadiennes sur le cancer de 2014, 76 100 Canadiens recevront un diagnostic de cancer de la peau non mélanique (CPNM) chaque année et 440 Canadiens en mourront.<sup>5</sup> Bien que le risque de transformation d'une KA individuelle en CEC invasif soit faible (0 à 0,53 % par année-lésion; 2,88 % à 5 ans),<sup>6</sup> les patients présentant un CC sont exposés à des risques beaucoup plus élevés de CEC invasif en raison du fardeau élevé des lésions actiniques.

Les options de traitement de la KA et du CC comprennent des thérapies destructives locales (par exemple, chirurgie, cryothérapie et curetage), des médicaments topiques (par exemple, 5-fluorouracil, imiquimod, diclofénac, thérapie photodynamique [TPD] et tirbanibuline) et des traitements d'ablation du champ (par exemple, dermabrasion chimique et resurfaçage au laser). En général, les traitements ciblant les lésions représentent la principale approche pour les lésions isolées ou les lésions nécessitant un diagnostic pathologique. Toutefois, en raison du grand nombre de KA chez les personnes présentant un CC, les traitements topiques ciblant le champ sont souvent plus appropriés.

Le traitement du CC cutané vise à prévenir le développement d'un CEC. Il a été démontré que le traitement du champ réduit le nombre de kératoses actiniques ainsi que le nombre de nouveaux cas de CEC.<sup>7,8</sup> De très nombreuses données sont à l'appui de l'efficacité des différents traitements du champ, mais leurs comparaisons indirectes sont difficiles en raison des critères d'évaluation qui varient entre les études, et du manque de méthodes normalisées et objectives pour évaluer le champ de cancérisation.<sup>9</sup> Le choix du traitement est donc principalement dicté par les préférences du patient et du médecin quant au coût, au profil des effets indésirables et à la durée du traitement. Les options de traitement topique du champ actuellement disponibles sont le 5-fluorouracil, l'imiquimod, la thérapie photodynamique, le gel de diclofénac et la terbanibuline. Auparavant, le gel de mébutate d'ingénol était fréquemment utilisé, mais en 2020, le risque accru de cancer de la peau a entraîné son retrait par Santé Canada.

### **Le 5-fluorouracil**

Le 5-fluorouracile (5-FU) est approuvé par Santé Canada à une concentration de 5 % ou de 4 % pour le traitement des kératoses actiniques et du carcinome basocellulaire (CBC) superficiel. C'est un antimétabolite qui inhibe la thymidylate synthase et interfère avec la synthèse de l'ADN et de l'ARN, provoquant un déséquilibre de la croissance et de la mort cellulaire.<sup>10</sup> Les effets indésirables sont notamment un érythème, des croûtes, une sensation de brûlure et des ulcérations au niveau du site d'application. Une revue systématique de treize études cliniques à répartition aléatoire portant sur le traitement des lésions de KA, mesurées 3 mois après avoir été traitées, a montré une disparition de 93,8 % des lésions de KA à 24 semaines, avec en moyenne une disparition complète de toutes les lésions chez 49 % des patients.<sup>11</sup>

### **L'association du 5-fluorouracil et du calcipotriol**

Il a été démontré qu'un traitement d'association hors indication par le calcipotriol et le 5-FU avait un effet synergique sur le traitement des KA en induisant une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD4+.<sup>12</sup>

Les deux crèmes sont appliquées sur la zone atteinte deux fois par jour pendant 4 jours et réduisent considérablement la durée du traitement par rapport à la durée d'application classique de 2 à 4 semaines pour le 5-FU seul. Une étude contrôlée et à répartition aléatoire (ECRA) menée auprès de 131 patients, comparant le 5-FU à 5 % en association avec le calcipotriol à 0,005 % avec le 5-FU en

association avec de la vaseline, a observé une réduction moyenne du nombre de KA faciales de 87,8 % contre 26,3 %.<sup>13</sup> De plus, le schéma d'association a montré une réponse complète de 27 % par rapport à 0 % avec le schéma de contrôle à 8 semaines. Le schéma d'association de calcipotriol et de 5-FU a également réduit le risque de CEC sur le visage et le cuir chevelu sur une période de 3 ans.<sup>14</sup> Bien que l'association de ces deux traitements entraîne une disparition rapide de la KA, elle est également liée à une augmentation des rougeurs cutanées et des sensations de brûlure.<sup>13</sup> Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de comparer ce schéma avec la monothérapie classique par 5-FU avant de pouvoir en déclarer la supériorité.

### **L'imiquimod**

L'imiquimod est un modificateur de la réponse immunitaire administré par voie topique, et il est approuvé par Santé Canada pour le traitement de la KA et du CBC superficiel. Il est également utilisé hors indication pour le traitement des CEIs. Il est disponible en concentrations de 5 %, 3,75 % et 2,5 %, et les instructions d'application diffèrent en fonction de la concentration utilisée. La crème d'imiquimod à 5 % est approuvée pour le traitement du CBC superficiel, mais les concentrations plus faibles n'ont pas la même indication. Les effets indésirables typiques touchent la peau et comprennent l'érythème local, la formation de croûtes, l'irritation et la douleur.<sup>15</sup> Des symptômes pseudogrippaux, faisant également partie des effets indésirables connus, quoique moins fréquents, surviennent chez 3,2 à 10,3 % des patients.<sup>10</sup> Une étude systématique de 8 ECRA a mis en évidence des taux de disparition complète allant jusqu'à 84 % (moyenne de 40,8 %) lors de l'utilisation d'imiquimod à 5 %.<sup>10</sup> Aux concentrations plus faibles, les taux de disparition étaient plus bas. La crème d'imiquimod à 3,75 % a permis un taux de disparition complète de 35,6 % lors de son utilisation quotidienne pendant 2 semaines, suivie d'une période de repos de 2 semaines et d'un nouveau cycle d'application de 2 semaines.<sup>10</sup> Le même schéma de traitement par la crème d'imiquimod à 2,5 % a permis un taux de disparition complète de 30,6 %.<sup>10</sup>

### **La thérapie photodynamique**

La thérapie photodynamique classique (TPDc) associe une protoporphyrine photosensibilisante (acide 5-aminolévulinique [5-ALA] ou aminolévulinate de méthyle [ALM]) et des longueurs d'onde spécifiques de lumière visible pour produire des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et induire la mort cellulaire des cellules pré-malignes et malignes.<sup>16</sup> La TPD est approuvée au Canada pour le traitement des

kératoses actiniques (KA) non hyperkératosiques<sup>17,18</sup> et du CBC superficiel hors de la zone H du visage.<sup>17</sup> Ce traitement est réalisé dans le cabinet du médecin en une seule séance, et 1 à 2 traitements facultatifs répétés à 4 ou 8 semaines d'intervalle. Dans le cas de la KA, des études cliniques ont démontré un taux de disparition des lésions de 83 à 92 % à 3 mois et un taux de disparition maintenu à 1 an allant jusqu'à 78 à 80 %.<sup>19</sup> Pour les CBC superficiels, le taux de disparition primaire est de 92 à 97 % à 12 semaines lors de l'utilisation de la TPD associée à l'ALM, avec un taux de récurrence à 1 an de 9 % et un taux de récurrence à 5 ans de 22 %.<sup>20</sup> L'effet indésirable le plus fréquent de la TPD est une douleur ou une gêne pendant l'exposition du site de traitement à la lumière. Les patients présentent un érythème et une desquamation après le traitement. Des infections à Herpes simplex, une dyspigmentation, un milium ou des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire, mais rarement.<sup>21</sup> La TPD fondée sur la lumière diurne (TPD-d) est une variante qui utilise la lumière du jour ambiante pour activer le photosensibilisateur. Cette modalité est approuvée par Santé Canada pour la KA, mais pas pour le CBC superficiel. Cette approche offre notamment l'avantage de réduire au minimum la gêne associée au traitement et de permettre l'exposition de grands champs, qui sont deux facteurs limitatifs de la TPD classique (TPD-c). La TPD à la lumière diurne entraîne des taux de réduction de KA comparables à ceux de la TPD-c.<sup>22</sup>

### Le diclofénac

Le diclofénac topique à 3 % dans un gel d'acide hyaluronique à 2,5 % est une option thérapeutique pour la KA, mais n'est pas approuvée par Santé Canada à cette fin, bien que le produit soit disponible au Canada. Le diclofénac est appliqué deux fois par jour pendant 60 à 90 jours, mais la durée prolongée du traitement représente un facteur limitant de son utilisation. Dans les ECRA, le diclofénac a démontré un taux de disparition complète de 33 % (lors du traitement de 60 jours) à 42 % (lors du traitement de 90 jours).<sup>23</sup> Les effets indésirables les plus fréquents du gel de diclofénac sont la sécheresse cutanée, le prurit, l'érythème et les éruptions cutanées au niveau du site d'application.<sup>23</sup>

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui inhibe les deux enzymes cyclo-oxygénase et régule à la hausse la cascade de l'acide arachidonique. La synthèse de prostaglandines par le biais de l'acide arachidonique peut jouer un rôle dans les carcinomes kératinocytaires, et l'inhibition de cette cascade par le diclofénac pourrait donc expliquer son efficacité dans le traitement de la KA. Cependant, le mécanisme exact par lequel le diclofénac induit une réponse dans la KA n'est pas bien connu.

### La tirbanibuline

La tirbanibuline est un agent synthétique qui inhibe la signalisation de la kinase Src et la polymérisation de la tubuline, ce qui entraîne l'arrêt de la division cellulaire et de la mitose dans les cellules à prolifération rapide.<sup>24</sup> Elle a été approuvée par la FDA en 2020 et est actuellement à l'examen par Santé Canada. Dans les études de phase III, le traitement par une pommade de tirbanibuline à 1 % pendant cinq jours a permis une disparition complète de la KA chez 49 % des patients et une disparition partielle chez 72 % au jour 57. La réduction médiane du nombre de KA chez les patients ayant été traités par la tirbanibuline était de 87,5 %.<sup>25</sup> Parmi les patients ayant reçu un traitement par la tirbanibuline, 27 % étaient toujours exempts de KA au suivi à 1 an. Les effets indésirables comprenaient un érythème cutané local léger à modéré, une desquamation, des démangeaisons ou une douleur. Certains cas d'érythème et de cloques de nature grave ont également été signalés.<sup>25</sup> Comme la tirbanibuline est un nouvel agent, on ne dispose pas d'études comparant son innocuité et son efficacité à long terme avec d'autres agents disponibles.

### Conclusion

Les patients présentant un CC sont exposés à un risque plus élevé de développer plusieurs CEC ainsi qu'à des taux importants de morbidité et de mortalité en raison de leur maladie. Une intervention précoce par des traitements topiques permettant de traiter la KA et le CC peut, avec un peu de chance, prévenir la progression vers un CEC et réduire le coût, tant pour le patient que le système de santé. D'autres études devront être menées pour comparer les options et les schémas thérapeutiques afin de trouver les traitements les plus rentables et les plus efficaces.

| Traitement                            | Statut et indications de Santé Canada   | Application recommandée  | Mode d'action   |
|---------------------------------------|---|--|---|
| <b>5-fluorouracil</b>                 | Approuvé pour la KA (5 % et 4 %).<br>Approuvé pour le CBC superficiel.<br>Utilisation hors indication pour le CEIs.               | <b>KA</b><br>Crème à 5 % : appliquer deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines.<br>Crème à 4 % : appliquer deux fois par jour pendant 4 semaines.<br><b>CBC superficiel</b><br>Crème à 5 % : appliquer deux fois par jour pendant 3 à 6 semaines; peut être poursuivie jusqu'à 10-12 semaines.<br><b>CEIs (hors indication)</b><br>Crème à 5 % : appliquer deux fois par jour pendant 3 à 6 semaines.  | Inhibition de la thymidylate synthase et mauvaise incorporation dans l'ADN et l'ARN entraînant la mort cellulaire des kératinocytes à division rapide.                        |
| <b>5-fluorouracil et calcipotriol</b> | Utilisation hors indication.  | <b>KA (hors indication)</b><br>Deux fois par jour pendant 4 jours.   | Induction d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD4+.  |
| <b>L'îmiquimod</b>                    | Approuvé pour la KA (5 %, 3,75 %, 2,5 %).<br>Approuvé pour le CBC superficiel (5 %).<br>Utilisation hors indication pour le CEIs. | <b>KA</b><br>Crème à 5 % : appliquer deux fois par semaine pendant 16 semaines (limiter la zone de traitement à ≤ 25 cm <sup>2</sup> ).<br>Crème à 3,75 % et crème à 2,5 % : appliquer une fois par jour pendant 2 semaines et 2 cycles de traitement séparés par une période de repos de 2 semaines.<br><b>CBC superficiel</b><br>Crème à 5 % : appliquer 5 jours par semaine pendant 6 semaines (sur une tumeur de 2 cm de diamètre maximum et 1 cm de peau saine autour de la tumeur).<br><b>CEIs (hors indication)</b><br>Crème à 5 % : appliquer une fois par jour pendant 16 semaines. | Stimulation du système immunitaire inné et adaptatif par l'activation des récepteurs TLR (Toll-like receptors) 7 et 8. Il en résulte une activité antitumorale et antivirale. |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| <p><b>La thérapie photodynamique</b></p> | <p>Approuvée pour la KA et le CBC (ALM).</p> <p>Approuvée pour la KA uniquement (5-ALA).</p> <p>Utilisation hors indication pour le CEIs.</p> | <p><b>KA</b><br/>TPD-c avec 5-ALA :<br/>Application de la crème, incubation de 3 heures sous occlusion, suivie d'une exposition à la lumière bleue (Blu-U 400 nm) pendant 16 min et 40 sec.</p> <p>TPD-c avec ALM :<br/>Application de la crème, incubation de 3 heures sous occlusion, suivie d'une exposition à la lumière rouge (630 - 635 nm) à une dose totale de 37 J/cm<sup>2</sup>.</p> <p>TPD-d avec ALM :<br/>Application de la crème, incubation de 30 minutes sans occlusion. Exposition de 2 heures à la lumière du jour ambiante extérieure. La journée doit être ensoleillée et la température &gt; 10 °C.</p> <p><b>CBC superficiel</b><br/>TPD-c avec ALM :<br/>Application de la crème, incubation de 3 heures sous occlusion, suivie d'une exposition à la lumière rouge (630 - 635 nm) à une dose totale de 37 J/cm<sup>2</sup>.</p> <p>2 traitements séparés sont effectués à 1 semaine d'intervalle.</p> <p><b>CEIs (hors indication)</b><br/>TPD-c avec ALM :<br/>Application de la crème, incubation de 3 heures sous occlusion, suivie d'une exposition à la lumière rouge (630 - 635 nm) à une dose totale de 37 J/cm<sup>2</sup>.</p> <p>2 traitements séparés sont effectués à 1 semaine d'intervalle.</p> | <p>Réaction photochimique après exposition des précurseurs des porphyrines photoactives administrés par voie topique (5-ALA ou ALM) à une lumière de longueur d'onde et d'énergie appropriées.</p> |
| <p><b>Le diclofénac</b></p>              | <p>Non approuvé pour les kératoses actiniques au Canada.</p>  | <p><b>KA</b><br/>Gel à 3 % : appliquer deux fois par jour pendant 60 à 90 jours.</p>   | <p>Incertain pour la KA. Inhibe les deux enzymes cyclooxygénase et régule à la hausse la cascade de l'acide arachidonique.</p>   |
| <p><b>La tirbanibuline</b></p>           | <p>Actuellement à l'examen par Santé Canada.</p>  | <p><b>KA</b><br/>Pommade à 1 % : appliquer une fois par jour pendant 5 jours consécutifs (surface de traitement jusqu'à 25 cm<sup>2</sup>).</p>  | <p>Inhibition de la kinase Src et inhibition des microtubules menant à l'arrêt du cycle cellulaire et à l'apoptose.</p>  |

**Tableau 1** : Résumé des options de traitement pour le champ de cancérisation; avec l'aimable autorisation de Toni Burbidge, M.D.



1. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953 Sep;6(5):963-8.
2. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003;63:1727-1730.
3. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, Schmults CD, Arron ST, Jambusaria-Pahlajani A. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):709-717.
4. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):S129-32.
5. Non-Melanoma Skin Cancer. Public Health Agency of the Government of Canada. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/chronic-diseases/cancer/non-melanoma-skin-cancer.html>. Published December 9, 2019. Accessed September 25, 2022.
6. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol*, 169 (2013), pp. 502-518
7. Neugebauer R, Levandoski KA, Zhu Z, et al. A real-world, community-based cohort study comparing the effectiveness of topical fluorouracil versus topical imiquimod for the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:710-716.
8. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, et al. Long-term efficacy of topical fluorouracil cream, 5%, for treating actinic keratosis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151:952-960.
9. Steeb T, Wessely A, Schmitz L, et al. Interventions for Actinic Keratosis in Nonscalp and Nonface Localizations: Results from a Systematic Review with Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2021;141(2):345-354.e8.
10. Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Oct 1;85(4):e209-33.
11. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol*. 2009;48:453-463.
12. Cornejo CM, Jambusaria-Pahlajani A, Willenbrink TJ, Schmults CD, Arron ST, Ruiz ES. Field cancerization: Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):719-730.
13. Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane JP, et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest*. 2017;127(1):106-116. doi:10.1172/JCI89820
14. Mohny L, Singh R, Grada A, Feldman S. Use of Topical Calcipotriol Plus 5-Fluorouracil in the Treatment of Actinic Keratosis: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol*. 2022;21(1):60-65. doi:10.36849/JDD.2022.6632
15. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2006 Jun;126(6):1251-5.
16. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work?. *Photochem Photobiol*. 1992;55(1):145-157.
17. Galderma Canada Inc. Metvix (methyl aminolevulinate topical cream) [product monograph]. Health Canada website. [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00038693.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038693.PDF). Revised March 30, 2017. Accessed September 22, 2022.
18. Clarion Medical Technologies Inc. Levulan Kerastick [product monograph]. Health Canada website. [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00027478.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00027478.PDF). Revised September 30, 2014. Accessed September 22, 2022.
19. Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, et al. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1262-1269.
20. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol*. 2008;18(5):547-553.
21. Ibbotson SH, Wong TH, Morton CA, et al. Adverse effects of topical photodynamic therapy: a consensus review and approach to management. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):715-729.
22. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2342-2348.
23. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol*. 2002 Jan;146(1):94-100.
24. Miller AC, Adjei S, Temiz LA, Tyring SK. Tirbanibulin for the Treatment of Actinic Keratosis: A Review. *Skin Therapy Lett*. 2022;27(4):4-7.
25. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, et al. Phase 3 Trials of tirbanibulin ointment for actinic keratosis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 11;384(6):512-20.