

## 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 dermato-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.



**Affiliations de l'auteure :** Skin Health and Wellness Centre, Calgary, AB  
Cumming School of Medicine, Université de Calgary, Calgary, AB

# TRAITEMENT DU CHAMP DE CANCÉRISATION : AU-DELÀ DES AGENTS TOPIQUES

## Introduction

Le champ de cancérisation (CC) est défini au niveau cellulaire comme la croissance d'un clone mutant qui crée un champ de cellules prédisposées à une croissance tumorale ultérieure.<sup>1</sup> Le CC cutané est un phénomène observé dans les zones de peau exposées à un rayonnement ultraviolet (UV) chronique, notamment le visage, le cuir chevelu atteint de calvitie, les avant-bras et le dos des mains.<sup>2</sup> Ce phénomène entraîne l'apparition de champs de proliférations clonales de kératinocytes porteurs de mutations p53 et 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 de développement d'un CC sont similaires à ceux des KA et des CEC, notamment l'exposition aux UV, les types de peau plus clairs, l'âge avancé, le sexe masculin et l'immunosuppression.<sup>3</sup> Un article déjà publié dans ce journal sur l'épidémiologie du CC et un aperçu des options de traitement des KA sont disponibles pour les lecteurs.<sup>4</sup> Les traitements topiques du CC ont aussi déjà fait l'objet d'un article dans ce journal.<sup>4</sup> Cette analyse se concentrera donc

sur les options de traitement d'ablation du champ et les médicaments à prise orale.

## Ablation du champ

L'utilisation des peelings chimiques ou du relissage laser pour l'ablation du champ a été évaluée dans le traitement des KA et du CC. Contrairement aux traitements topiques évoqués précédemment,<sup>4</sup> les options d'ablation du champ ne sont pas sélectives et traitent toute la zone sur laquelle le traitement est appliqué, et pas seulement les cellules atypiques.

### Peelings chimiques

Les **peelings chimiques** sont indiqués dans la prise en charge des KA et permettent l'ablation chimique non spécifique de couches cutanées définies, suivie d'une régénération de l'épiderme et du derme superficiel. Les peelings chimiques qui ont été évalués dans le cadre des KA comprennent les peelings à l'acide glycolique à 70 %, les peelings à l'acide trichloracétique (TCA) à 30 ou 35 % et les peelings associant une solution de Jessner et le TCA à 35 %.<sup>5</sup> Les études ont démontré que l'utilisation

d'acide glycolique seul pour traiter les KA n'apportait aucune amélioration significative et qu'un traitement d'association avec le 5-fluorouracil (5-FU) était nécessaire pour parvenir à éliminer 91 % des lésions. Par exemple, la solution de Jessner associée à l'ATC à 35 % a permis d'obtenir des taux de disparition des lésions KA de 75 à 78 %, et l'ATC à 30 ou 35 % utilisé seul a permis d'obtenir des taux de disparition de 48 à 89 %.<sup>5</sup> Les études comprenant des groupes de comparaison ont montré que les peelings chimiques n'étaient pas aussi efficaces pour éliminer les lésions KA ou pour réduire leur récurrence que la thérapie photodynamique (TPD) ou le 5-FU.<sup>5,6</sup> Les effets indésirables des peelings chimiques peuvent être une gêne, une surinfection bactérienne et la formation de cicatrices.<sup>6</sup> Toutefois, les peelings chimiques ne nécessitent qu'une seule application dans le cabinet du clinicien, ce qui peut être utile chez les patients dont l'observance thérapeutique pourrait être problématique. Le manque relatif de spécificité des peelings chimiques peut cependant entraîner le besoin de traiter une plus grande surface de peau après l'intervention et présente un risque plus élevé de cicatrices par rapport aux traitements de champ médicaux plus ciblés.

### Relissage laser

Un **relissage laser** permet d'éliminer les couches superficielles de la peau (épiderme et derme) affectées par les lésions actiniques et de favoriser la réépithélialisation de la peau saine. Le relissage laser peut être effectué en monothérapie au moyen de lasers complètement ablatifs (CO<sub>2</sub> et grenat d'yttrium et d'aluminium dopé à l'erbium [Er:YAG]) ou de lasers fractionnés non ablatifs (p. ex. CO<sub>2</sub>, Er:YAG, Thulium).<sup>7</sup> Un article de synthèse résumant les résultats de plusieurs petites études a démontré que l'efficacité d'un relissage laser en monothérapie était comparable à celle du peeling par 5-FU et ATC à 30 % pour réduire les lésions KA, mais elle est moindre que celle de la TPD.<sup>7</sup> Une limitation notable de ces études est le petit nombre de patients qui ont été évalués et l'utilisation de protocoles et de lasers différents dans chaque étude.<sup>7</sup> Plusieurs études ont montré que la TPD associée au relissage laser augmente les taux d'élimination des lésions KA par rapport à la TPD ou au relissage laser utilisés seuls, surtout dans le cas de lésions KA hyperkératosiques ou sur des sites tels que les membres.<sup>8</sup> On pense que ces résultats sont obtenus grâce à l'administration plus facile de photosensibilisants dans la peau. Les effets indésirables sont la douleur, un œdème, une hyperpigmentation passagère, un érythème, des démangeaisons et une desquamation. Dans de rares cas, les patients peuvent développer des

cicatrices ou une hypopigmentation. Il ne faut pas oublier qu'un relissage laser n'est généralement pas couvert par les régimes d'assurance; le coût pour les patients peut donc être prohibitif. Comme pour les peelings chimiques, le relissage laser offre l'avantage d'un traitement souvent effectué « en un temps » contrairement à de nombreux traitements topiques. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si ce traitement est plus efficace que les traitements topiques pour justifier son coût plus élevé.

## Médicaments à prise orale

### Nicotinamide

Le **nicotinamide** (également connu sous le nom de niacinamide) est un dérivé de la vitamine B<sub>3</sub> qui améliore la réparation des lésions de l'ADN induites par les UV et réduit l'immunosuppression associée aux UV.<sup>9</sup> Le nicotinamide pris à une dose de 500 mg par voie orale deux fois par jour est généralement considéré comme sûr et aucun effet indésirable n'a été signalé avec cette posologie. Trois petites études de phase III ont démontré que le nicotinamide pris par voie orale réduisait les taux de KA et de carcinome kératinocytaire (CK) (carcinome basocellulaire [CBC] et carcinome épidermoïde [CE] combinés) chez les patients immunocompétents. Dans l'étude clinique déterminante menée par Chen et al., le nombre de lésions KA a notamment été réduit de 13 % ( $P < 0,001$ ) après 12 mois, et le nombre de lésions de CK a été réduit de 23 % ( $P = 0,02$ ).<sup>9</sup> Toutefois, après l'arrêt du traitement, l'avantage du nicotinamide n'a pu être confirmé par aucune donnée probante, ce qui suggère que ce traitement doit être poursuivi à long terme.

Les données probantes concernant les avantages du traitement par nicotinamide chez les patients immunodéprimés sont mitigées. Quelques petites études cas-témoins ont montré une amélioration des KA, mais pas des CE. De plus, une étude de phase III menée en 2023 sur le nicotinamide n'a pas démontré de réduction du nombre de CK ou de KA chez les receveurs de greffes d'organes pleins, mais il faut noter que cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'un recrutement insuffisant et d'une puissance trop faible.<sup>10</sup> Quoique les avantages du traitement par nicotinamide soient prometteurs, les données probantes actuelles ne sont pas définitives, en particulier pour la population de patients immunodéprimés. Des études prospectives à plus long terme font en outre défaut. Le traitement par nicotinamide est toutefois une solution à faible risque qui pourrait s'avérer utile dans le traitement des

personnes exposées à un risque élevé et doit être considéré comme une option pour ces patients.

### Acitrétine

L'**acitrétine** est un rétinoïde à prise orale utilisé comme chimioprophylaxie, qui agit en normalisant la différenciation des kératinocytes dans l'épiderme et en inhibant l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6 (IL-6), la protéine 8 liée au facteur d'inhibition de la migration (MRP-8) et l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )<sup>11</sup>. L'acitrétine a été évaluée dans le cadre de la chimioprophylaxie chez les receveurs de greffes d'organes pleins (RGOP), et les lignes directrices suggèrent d'envisager l'acitrétine chez les patients présentant plus de 5 CK sur une période de 2 à 3 ans, une maladie de champ significative et présence de KA et de CEis diffus malgré le traitement, des CK à haut risque, ou des CK métastatiques.<sup>12</sup>

Un examen systématique réalisé en 2021 a montré une réduction de 56 % de développement de CK,<sup>13</sup> et plusieurs petites études rétrospectives ont démontré une efficacité et une innocuité qui se sont maintenues jusqu'à 5 ans lors du traitement par acitrétine.<sup>14</sup> Comme pour le nicotinamide, il est nécessaire de poursuivre le traitement pour maintenir la chimioprophylaxie, car certaines études ont signalé un « effet rebond » correspondant à une augmentation rapide des lésions CK après l'arrêt de l'acitrétine.<sup>14</sup> La posologie est de 10 à 30 mg par jour en fonction des effets indésirables. Les effets indésirables courants sont une hypertriglycéridémie, des anomalies des tests de la fonction hépatique, des maux de tête, une xérose mucocutanée, des myalgies et une alopecie.<sup>11</sup> La plupart des études ont été menées auprès de RGOP<sup>15</sup> et de patients atteints de génodermatoses telles que le xeroderma pigmentosum. Ainsi, bien que l'acitrétine soit un médicament courant qui peut être utilisé dans la population de RGOP, son avantage chez les patients immunocompétents nécessite une étude plus approfondie.

### Capécitabine

La **capécitabine** à prise orale peut être envisagée comme une option chez les patients présentant un CC qui continuent à développer un grand nombre de lésions CK malgré l'utilisation de traitements ciblant le champ et d'autres agents chimioprophylactiques. La capécitabine est un promédicament de la 5'-désoxy-5-fluorouridine, qui est convertie en son

métabolite actif 5-FU, et a été utilisée hors indication pour la prévention du CK.<sup>12</sup> Des rapports de cas et de petites séries de cas ont montré que le traitement par capécitabine réduit le CE et le CBC, ainsi que les KA chez les patients RGOP.<sup>16</sup> La capécitabine est généralement administrée à une dose allant de 0,5 à 1,5 g/m<sup>2</sup> par jour pendant les jours 1 à 14 d'un cycle de traitement de 21 jours.<sup>17</sup> Les cycles de traitement sont répétés jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets indésirables intolérables, qui surviennent chez 30 % des patients au maximum.<sup>16</sup> Les effets indésirables sont notamment la fatigue, la diarrhée, le syndrome main-pied, la neutropénie fébrile et la stomatite.<sup>16</sup> Bien que la capécitabine soit un agent chimioprophylactique prometteur pour le traitement du CK, les études n'ont été menées qu'auprès d'un petit nombre de RGOP et d'autres études plus vastes sont nécessaires pour déterminer sa véritable efficacité.

### Conclusion

Les patients présentant un CC sont exposés à un risque plus élevé de développer plusieurs CEC et les taux de morbidité et de mortalité en raison de la maladie sont souvent importants. Une intervention précoce pour traiter le CC par des méthodes d'ablation du champ, ainsi qu'une chimioprophylaxie par des médicaments oraux, peuvent potentiellement prévenir la progression vers un CEC et réduire le coût pour les personnes et le système de soins de santé. D'autres études devront être menées tant auprès des personnes immunodéprimées que des personnes immunocompétentes afin de déterminer les traitements les plus efficaces, à la fois en termes de coût et d'amélioration des résultats pour les patients.

### Coordonnées :

**D<sup>re</sup> Toni Burbidge**

**Courriel :** [toni.burbidge@gmail.com](mailto:toni.burbidge@gmail.com)

### Divulgence de renseignements financiers :

**Bureau des conférenciers :** Abbvie, Bausch Health, Leo, Lilly, Janssen, Sun Pharma, UCB, Novartis  
**Honoraires :** Abbvie, Amgen, Galderma, Janssen, La Roche Posay, Leo, Lilly, Novartis, Sun Pharma, Sanofi, Pfizer, UCB

## Références

1. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res.* 2003;63(8):1727-1730.
2. Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):S129-S132. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.034
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 83(3):709-717. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.126
4. Burbidge T. Topical treatment options for field cancerization. *Can Dermatol Today.* [Internet]. 1er décembre 2022 [cité consulté le 6 octobre 2023];3[4]:35-42. Disponible sur : <https://canadiandermatologytoday.com/article/view/3-4-burbidge>
5. Jiang AJ, Soon SL, Rullan P, Brody HJ, Monheit GD, Lee KC. Chemical peels as field therapy for actinic keratoses: a systematic review. *Dermatol Surg.* 2021;47(10):1343-1346. doi: 10.1097/DSS.0000000000003144
6. Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S, Schmidt JB, Tanew A. Randomized controlled trial comparing 35% trichloroacetic acid peel and 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for treating multiple actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1155-1161. doi: 10.1111/bjd.15272
7. Tai F, Shah M, Pon K, Alavi A. Laser resurfacing monotherapy for the treatment of actinic keratosis. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(6):634-642. doi: 10.1177/12034754211027515
8. Steeb T, Schlager JG, Kohl C, Ruzicka T, Heppt MV, Berking C. Laser-assisted photodynamic therapy for actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):947-956. doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.021
9. Chen AC, Martin AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, Dalziel RA, McKenzie CA, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1618-1626. doi: 10.1056/NEJMoa1506197
10. Allen NC, Martin AJ, Snaird VA, Eggins R, Chong AH, Fernández-Peñas P, et al. Nicotinamide for skin-cancer chemoprevention in transplant recipients. *N Engl J Med.* 2023;388(9):804-812. doi: 10.1056/NEJMoa2203086
11. Allergan Inc. Monographie de Soriatane (acitrétine en gélules) [Internet]. Site Web de Health Canada [Date de révision 10 août 2018; cité le 28 septembre 2023] Disponible sur : MONOGRAPHIE DE PRODUIT (hres.ca)
12. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):263-279. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.063
13. Badri O, Schmults CD, Karia PS, Ruiz ES. Efficacy and cost analysis for acitretin for basal and squamous cell carcinoma prophylaxis in renal transplant recipients. *Dermatol Surg.* 2021;47(1):125-126. doi: 10.1097/DSS.0000000000002423
14. Allnutt KJ, Vogrin S, Li J, Goh MS, Brennand S, Davenport R, et al. A long-term cohort study of acitretin for prevention of keratinocyte carcinoma in solid organ transplant recipients. *Australas J Dermatol.* 2022;63(2):e121-e126. doi: 10.1111/ajd.13821
15. Cornejo CM, Jambusaria-Pahlajani A, Willenbrink TJ, Schmults CD, Arron ST, Ruiz ES. Field cancerization: Treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):719-730. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.127
16. Anderson JM, Moy L, Moy RL. Preventative options and the future of chemoprevention for cutaneous tumors. *Dermatol Clin.* 2023;41(1):231-238. doi: 10.1016/j.det.2022.07.020
17. Breithaupt AD, Beynet D, Soriano T. Capecitabine for squamous cell carcinoma reduction in solid organ transplant recipients. *JAAD Case Rep.* 2015 24;1(6):S16-S18. doi: 10.1016/j.jdc.2015.09.009