

LE RÔLE DE LA RADIOTHÉRAPIE DANS LES CANCERS BASOCELLULAIRES



Dr Dorothée BERBEN
(KUL)
Radiothérapie

Des 3 grands groupes de cancers de la peau (basocellulaires, spinocellulaires et mélanomes), les cancers basocellulaires sont les plus fréquents (75%). Heureusement, ils sont aussi les moins agressifs : ils métastasent très peu et **le problème essentiel qu'ils causent est un problème d'invasion locale et de plaie. Ils se développent essentiellement avec l'âge et ce dans les zones les plus exposées au soleil : le visage, le crâne, les bras.**

Le traitement est un traitement local qui sera le plus souvent chirurgical, mais la radiothérapie a un rôle très important à jouer : elle peut remplacer la chirurgie quand la lésion se trouve à un endroit où une résection serait fort mutilante. Ou évidemment si le patient souhaite éviter une intervention. Une troisième situation peut être que la résection chirurgicale s'avère ne pas être complète.

Il y a différentes techniques d'irradiation : la radiothérapie externe et la brachythérapie. Je vous renvoie au paragraphe à ce sujet concernant les cancers épidermoïdes ou spinocellulaires.

LE TRAITEMENT CHIRURGICAL DES CARCINOMES BASOCELLULAIRES ET DES CARCINOMES SPINOCELLULAIRES



Dr Pascal CASTUS
(UCL)
Chirurgie Plastique,
Reconstructrice
et Esthétique



Dr Sandrine BOLAND
(UCL)
Chirurgie Plastique,
Reconstructrice
et Esthétique

Le diagnostic est posé en consultation de dermatologie après examen clinique et biopsie de la lésion.

Les cas de carcinomes basocellulaires complexes (multi-récidivants, grande taille, ...) et les cas de carcinomes spinocellulaires sont discutés lors des réunions multidisciplinaires. Le bilan préopératoire du carcinome spinocellulaire de plus de 2 cm ou à caractère

agressif comprend une échographie des aires ganglionnaires drainant la région anatomique concernée. Si un envahissement ganglionnaire est confirmé, l'indication d'un curage ganglionnaire est posée.

Le patient est ensuite adressé en chirurgie plastique pour le traitement chirurgical. Dans la majorité des cas, ce geste peut être réalisé sous anesthésie locale en ambulatoire ou en hospitalisation de jour.

Les marges de résection varient en fonction du type de lésion.

Tableau 1 : Marges de résection des carcinomes basocellulaires

	Mauvais pronostic	Pronostic intermédiaire	Bon pronostic
Marges latérales	Non-standardisées ¹	> 4 mm	3 à 4 mm
Marges profondes	Non-standardisées	Tissu graisseux sous-cutané ²	Tissu graisseux sous-cutané ²

1. 10 à 15 mm ou technique de Mohs.
2. Atteindre l'aponévrose musculaire au niveau du front, le périosté au niveau du nez et des oreilles, le périoste au niveau du cuir chevelu.

Tableau 2 : Marges de résection des carcinomes spinocellulaires

	Mauvais pronostic	Pronostic intermédiaire	Bon pronostic
Marges latérales	10 mm	4 à 6 mm	3 à 4 mm
Marges profondes	Non-standardisées	Tissu graisseux sous-cutané ¹	Tissu graisseux sous-cutané ¹

1. Atteindre l'aponévrose musculaire au niveau du front, le périosté au niveau du nez et des oreilles, le périoste au niveau du cuir chevelu.

La pièce opératoire est orientée, fixée et envoyée pour analyse histologique.

Un examen extemporané ou un geste en deux temps peut s'avérer nécessaire. Lorsque la fermeture du défaut implique une plastie ou encore en cas de récurrence. Dans ce dernier cas, la reconstruction n'est réalisée qu'après obtention de l'examen histologique définitif.

Dès lors que l'examen histologique objective une marge limite ou positive, la recoupe chirurgicale est préconisée jusqu'à obtention d'une exérèse complète. Si celle-ci n'est pas réalisable, la radiothérapie est indiquée.

Quand la lésion est de petite taille et/ou située dans une zone de laxité cutanée suffisante, le défaut est fermé classiquement, en première intention. En cas de plus grande lésion et/ou de localisation au niveau du visage, des mains ou des membres inférieurs, la couverture du défaut est réalisée à l'aide d'une greffe de peau ou en utilisant la peau avoisinante grâce à la levée d'un lambeau local.

Dans de rares cas, une reconstruction plus importante s'impose et nécessite la réalisation d'un lambeau libre.

Les greffes de peau destinées au visage sont généralement prélevées en pleine épaisseur (greffe de peau dite totale) devant ou derrière l'oreille, au niveau de la ligne d'implantation frontale des cheveux ou dans la région sus-claviculaire et fermées de manière primaire. Les autres sites reçoivent généralement une greffe de peau n'entreprenant qu'une partie de l'épaisseur du derme (greffe de peau dite mince), prélevée au niveau de la cuisse le plus souvent et dont le site donneur est laissé en cicatrisation dirigée.

Les lambeaux locaux mobilisent la peau de voisinage dans toute son épaisseur et gardent leur vascularisation propre. Une grande variété de lambeaux fascio-cutanés locaux existe, en particulier au niveau du visage.

Enfin, les lambeaux libres permettent l'apport de tissus sur mesure. Une grande surface de peau et/ou de muscle sains et bien vascularisés peuvent être transférés, comme le lambeau musculo-cutané grand dorsal par exemple. L'anastomose du pédicule vasculaire du lambeau au pédicule du site receveur impose un temps de microchirurgie.

CARCINOME SPINOCELLULAIRE



17



18



19



20

17. Carcinome spinocellulaire envahissant la moitié de la lèvre supérieure.

18. Dessins pré-opératoires (plastie de Webster + lambeau hétéro-labial).

19. Lambeau hétéro-labial avant sevrage.

20. Résultat final après sevrage (cas clinique du Dr P. Castus).

CARCINOME BASOCELLULAIRE



21



22



23



24

21. Carcinome basocellulaire envahissant l'aile du nez et la joue.

22. Dessins pré-opératoires (lambeau d'avancée jugale + lambeau frontal).

23. Lambeau frontal avant sevrage.

24. Résultat final, après sevrage et remodelage du lambeau frontal, avec mise en place d'une armature cartilagineuse (conque de l'oreille), cas clinique du Dr P. Castus.

MÉLANOMES



Dr Anaïs SAINT-REMY
(UCL)
Dermatologie



Dr Pascal CASTUS
(UCL)
Chirurgie Plastique,
Reconstructrice
et Esthétique



Dr Laetitia LEGRAND
(UCL)
Anatomo-pathologie



Dr Dominique VERHULST
(UCL)
Oncologie

LE DIAGNOSTIC

LA FORME CLINIQUE

Le mélanome est une tumeur maligne se développant à partir de mélanocytes (cellules pigmentaires). Les mélanocytes sont disséminés sur l'ensemble du tégument. Lorsqu'ils constituent un amas de cellules pigmentaires, ils forment des naevi. Le mélanome est un cancer devant être diagnostiqué et traité précocement. Il se développe sur un naevus existant (30% des cas) ou de novo sur une peau "saine" (70% des cas).

Selon le sexe, la topographie des lésions les plus fréquentes diffère : chez les femmes, ce sont les membres inférieurs, chez les hommes, le tronc. Les mélanomes peuvent toutefois se développer n'importe où sur la peau, incluant les zones pileuses et exceptionnellement les muqueuses.

Le dépistage repose sur un examen clinique complet et un examen dermoscopique. Cliniquement, une tache suspecte de mélanome n'est pas toujours facile à différencier d'un naevus. La règle de l' A-B-C-D-E (A : asymétrie de la lésion ; B : bords irréguliers ; C : présence de plusieurs couleurs ; D : diamètre supérieur à 6 mm ; E : évolution) peut être utile afin d'établir un diagnostic précoce, bien que cette règle n'a qu'un faible pouvoir discriminatif.

Les principaux facteurs de risque du mélanome sont :

- Syndrome des naevi atypiques (> 50 naevi, > 6 mm de diamètre et d'aspect atypique)
- Les antécédents personnels et familiaux de mélanomes
- Les expositions solaires intenses avec coups de soleil
- L'utilisation de bancs solaires
- Les phototypes clairs (1 et 2)
- Un nombre important de naevi
- ...

LA FORME ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Lorsqu'une lésion pigmentée est cliniquement suspecte, la première démarche thérapeutique consiste à procéder à une exérèse chirurgicale complète de cette lésion.

La pièce chirurgicale est ensuite analysée au microscope. L'analyse anatomo-pathologique est indispensable dans la prise en charge d'un mélanome. Elle permet de confirmer le diagnostic histologique, de déterminer le type de mélanome (SSM, nodulaire, desmoplastique, ...) et de préciser un certain nombre de paramètres importants pour estimer le pronostic.

Ces principaux critères sont :

- l'indice de Breslow (épaisseur maximale de la lésion)
- l'indice de Clark (niveau d'invasion en profondeur)
- le nombre de mitoses par mm²
- l'ulcération
- le phénomène de régression
- la présence d'un infiltrate lymphocytaire de type BRISK
- la présence de nodules satellites
- la présence d'invasion vasculaire ou périnerveuse
- les limites d'exérèse
- le PTNM

LA PRISE EN CHARGE

BILAN

Le bilan pré-opératoire consiste à rechercher d'éventuelles métastases du mélanome. Aux Cliniques de l'Europe, le bilan complémentaire pour certains mélanomes comprend :

- une prise de sang
- un PET-scanner
- une IRM cérébrale

TRAITEMENT CHIRURGICAL DE MÉLANOME

À la suite de la consultation multidisciplinaire oncologique, la recoupe chirurgicale est

programmée avec ou sans recherche du ganglion sentinelle.

1. Recoupe chirurgicale

La marge que l'on prend autour du mélanome et de la cicatrice de biopsie dépend de l'épaisseur du mélanome, exprimée selon Breslow.

Épaisseur de Breslow pour le mélanome (mm)	Marge de l'excision
0 mm	0,5 cm
Jusqu'à 2 mm	1 cm
Plus de 2 mm	2 cm

Marge de l'excision en fonction de l'épaisseur selon Breslow.

Par exemple, pour un mélanome avec une épaisseur selon Breslow de 1 mm, on retire 1 cm de peau de chaque côté du mélanome. Le but est d'obtenir des marges sans tumeur. À des endroits du corps où il y a un excédent de peau, il est facile de refermer l'incision de manière primaire. À d'autres endroits, comme le visage ou les membres inférieures (crête tibiale), nous devons recourir à d'autres techniques. Il s'agit principalement de greffes de peau ou de lambeaux locaux. Les greffes de peau consistent à prélever de la peau à un autre endroit du corps afin de recouvrir la plaie. Les lambeaux cutanés mobilisent des tissus de voisinage afin de fermer la plaie. À la différence de la greffe, ces tissus sont vascularisés (du sang arrive par une artère, et repart par une veine).

2. L'étude du ganglion sentinelle

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion drainant le territoire de la tumeur.

L'étude du ganglion sentinelle est indiquée pour les patients atteints d'un mélanome cutané de plus de 1 mm d'épaisseur ou ulcéré sans extension locorégionale ou à distance.

Le but de cet examen est de rechercher des micrométastases, indétectables lors du bilan d'extension pré-opératoire

(clinique et radiologique), qui signent un envahissement ganglionnaire. Le risque d'atteinte du ganglion sentinelle dépend de l'épaisseur du mélanome.

Épaisseur selon Breslow	% de métastases dans le ganglion sentinelle
Jusqu'à 0,75 mm	0,1 - 3,6%
0,75 - 1,5 mm	7,0 - 9,8%
1,5 - 4 mm	20,9 - 24,6%
Plus de 4 mm	31,4 - 39,7%

Risque d'atteinte du ganglion sentinelle en fonction de l'épaisseur du mélanome.

La lymphoscintigraphie est actuellement la technique de référence pour repérer ce ganglion. Quelques heures avant l'intervention, un isotope est injecté dans la peau autour du mélanome et un scanner à isotope est réalisé afin de visualiser le ganglion sentinelle. Lorsque le mélanome se trouve au niveau du bras, le ganglion sentinelle se trouvera au niveau de l'aisselle. S'il s'agit d'un mélanome à la jambe, le ganglion sentinelle se situera au niveau de l'aîne. Dans certains cas, comme un mélanome au niveau du dos, on peut trouver des ganglions sentinelles aussi bien au niveau de l'aîne que de l'aisselle.

Dans la plupart des cas, l'intervention est réalisée sous anesthésie générale. Les résultats pathologiques de l'excision plus large et du ganglion sentinelle sont connus quelques jours plus tard. Si le ganglion

sentinelle est sain, les autres ganglions sont sains et le curage ganglionnaire, dont la morbidité n'est pas négligeable, est inutile. Si le ganglion sentinelle est envahi, il est dit "positif". Le curage ganglionnaire ainsi qu'un traitement adjuvant sont alors discutés.

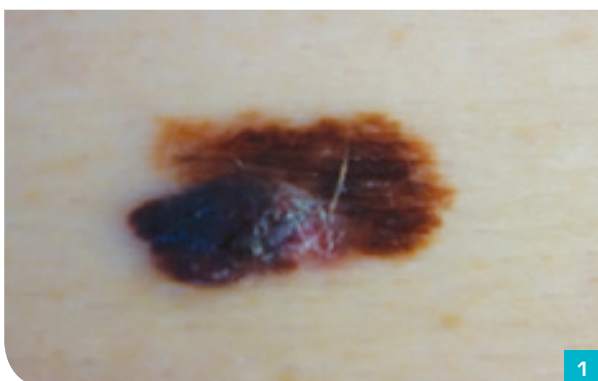
3. Curages ganglionnaires

En cas d'atteinte tumorale du ganglion sentinelle, il convient d'envisager un évidement ganglionnaire radical, au niveau axillaire ou inguinal. La justification de ce curage réside dans l'espoir de diminuer, par ce geste, l'extension lymphatique du mélanome et d'améliorer la survie sans récurrence. Ce curage sera réalisé dans le mois qui suit la recherche du ganglion sentinelle.

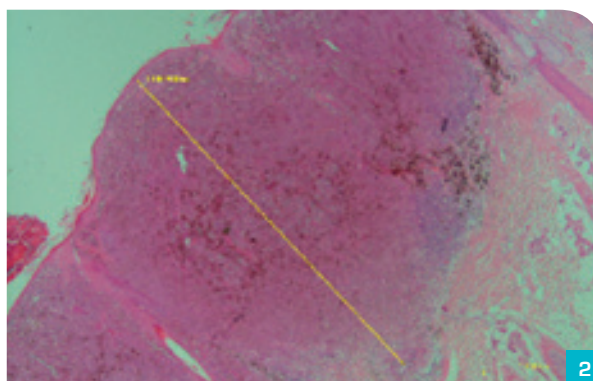
En cas de curage inguinal, un évidement inguino-iliaque profond n'est pas systématiquement proposé car il augmente considérablement la morbidité locale. Il devra être discuté si un drainage iliaque est mis en évidence lors de la recherche du ganglion sentinelle. En cas d'absence de signes de drainage iliaque, on se contentera d'un curage inguinal profond.

Homme de 36 ans se présentant à la consultation pour un check up cutané. Découverte d'une lésion mélanocytaire suspecte (fig. 1).

1. Image clinique de la lésion suspecte de mélanome localisée sur la partie inférieure gauche du dos.



2. Image histologique de la lésion ci-dessus. Mélanome Breslow : 3,9 mm et Clark 4.





3. *Prise en charge chirurgicale : reprise de la cicatrice avec des marges de 2 cm (bas du dos à gauche).*



4. *Prise en charge chirurgicale : cicatrice suite à la recherche du ganglion sentinelle inguinal gauche.*

LE TRAITEMENT DU MÉLANOME MÉTASTATIQUE

Alors que le taux de mortalité pour plusieurs types de cancer s'est réduit ces dernières années, le taux de mortalité par mélanome a continué à s'élever sur la même période. Quasi toujours, c'est le développement d'une maladie métastatique qui est à l'origine du décès.

Le premier traitement à envisager, même s'il n'est que rarement applicable, est la chirurgie ; en cas de situation oligométastatique, la résection de **toutes** les métastases a montré augmenter l'espérance de vie. La rechute est malheureusement fréquente.

Les chimiothérapies conventionnelles n'ont jamais obtenu de résultats convaincants dans le mélanome métastatique ; le traitement considéré comme "standard" jusqu'à ces dernières années, la dacarbazine, ou DTIC, offre un taux de réponse réduit de l'ordre de 20%, et une survie médiane de l'ordre de sept mois.

Comme dans d'autres types tumoraux, soit fréquents et déjà traités par la chimiothérapie (les cancers du côlon, du poumon, du sein par exemple), soit plus rares et dépourvus jusqu'alors de traitements systémiques efficaces (comme

le cancer du rein], les thérapies ciblées ont considérablement modifié – et amélioré – la prise en charge du mélanome métastatique.

Ces traitements tirent parti des mécanismes cellulaires intimes de la cellule tumorale, de mieux en mieux compris. Que ces mécanismes portent sur la prolifération, la résistance à la mort programmée, la création de vaisseaux sanguins (angiogenèse) ou la communication entre les cellules, ils sont soit uniques, soit davantage exprimés dans ces cellules tumorales, et peuvent dès lors servir de cible à des agents médicamenteux, de façon plus sélective que nos chimiothérapies.

On distingue actuellement deux grands groupes de thérapies ciblées actives dans le mélanome :

1. Les inhibiteurs de BRaf

La protéine BRaf est une protéine kinase de la famille Raf qui régule les protéines MAPK et ERK et joue un rôle dans les processus de division et de différenciation cellulaire. Elle est notamment située en aval des voies de signalisation du récepteur à l'EGF (fig. 5) et des protéines Ras.

Des mutations du **gène** BRAF sont fréquemment observées dans les tumeurs. Dans les mélanomes, environ 40% des tumeurs présentent une **mutation** de ce gène. Ces mutations induisent une activation constitutionnelle de la protéine kinase.

Le **vemurafenib**, un inhibiteur de BRAF, a montré une exceptionnelle augmentation de la survie sans progression et de la survie globale, comparé à la chimiothérapie standard (médiane de 13,6 mois, vs 9,7 mois pour la chimiothérapie standard), chez les patients atteints d'un mélanome avancé non prétraités. En août 2011, ce produit a été approuvé par la FDA comme première ligne de traitement des mélanomes en situation avancée et métastatique. La réponse à ce médicament oral est généralement rapide

et sa tolérance est généralement correcte ; il faut cependant noter en particulier une tendance significative aux tumeurs cutanées de type kérato-acanthomes.

Plus récemment nous est arrivé un autre inhibiteur BRaf, le **dabrafenib**, dont le bénéfice sera possiblement maximal en combinaison avec le **trametinib**, un inhibiteur de MEK, une autre protéine de la même voie (cf. fig. 5). Cette association a en effet montré, sur des études d'abord petites, un impressionnant taux de réponse de 76%. Une grosse étude randomisée publiée en juin 2015 vient de démontrer un bénéfice significatif de cette association, en survie sans progression et en survie globale, avec plus de la moitié des patients vivant au-delà de deux ans.

2. Le ciblage des voies immunitaires

On sait de longue date que le mélanome est une tumeur sur laquelle l'immunité joue un rôle probablement plus important que dans d'autres types tumoraux ; l'activité, même réduite de l'interleukine et de

l'interféron alpha dans ces tumeurs en témoigne. Aussi n'est-ce pas surprenant que ce soit dans des voies liées à l'immunité que plusieurs agents ont fait une percée. Plus précisément, deux protéines, impliquées dans l'interaction entre les cellules tumorales et le lymphocyte T, sont devenues des cibles pour de nouveaux médicaments. CTLA-4, qui agit peu de temps après l'activation du lymphocyte T, et qui bloque son activité, et PD-1, qui agit après exposition antigénique prolongée, et bloque la réponse T dans la tumeur.

L'**ipilimumab**, un anticorps anti-CTLA4 humanisé, est le premier médicament qui a montré en 2010 un bénéfice en survie en deuxième ligne dans le mélanome métastatique ; il a montré son action en première ligne en 2011, et vient d'être remboursé en Belgique dans cette indication. La réponse au traitement est généralement lente mais durable. Sa toxicité, qui peut être significative, est également d'ordre immunitaire, avec entre autres colite, hypophysite et hépatite.

5. Voies de signalisation de l'EGFR.

