RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte

Argumentaire

Mars 2004

Service des recommandations professionnelles

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'Anaes est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en mars 2004. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (Anaes)
Service communication
2, avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00
© 2002. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé (Anaes)
ISBN : Prix : €

SOMMAIRE

PARTICIPANTS 5

MÉTHODE GÉNÉRALE 8

RECHERCHE DOCUMENTAIRE 10

ARGUMENTAIRE 14

I. INTRODUCTION 14

I.1. Le carcinome basocellulaire – données épidémiologiques 14
I.2. Problématique et objectif de la démarche 16

II. LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DE CARCINOME BASOCELLULAIRE 17

II.1. Formes cliniques 17
II.2. Formes histologiques 19

III. FACTEURS PRONOSTIQUES DU CARCINOME BASOCELLULAIRE 24

III.1. Études retenues 24
III.2. Considérations méthodologiques 26
III.3. Facteurs cliniques 29
III.4. Facteurs histologiques 42
III.5. Définition de groupes pronostiques des carcinomes basocellulaires 47

IV. MOYENS DE TRAITEMENT ET LEUR ÉVALUATION 48

IV.1. Principales études retenues 48
IV.2. Évaluation des différentes modalités thérapeutiques 55

V. PRISE EN CHARGE DU CARCINOME BASOCELLULAIRE 94

V.1. Prise en charge diagnostique 94
V.2. Prise en charge thérapeutique 102

VI. SUIVI DES PATIENTS AYANT UN CARCINOME BASOCELLULAIRE 119

VII. PROPOSITIONS D'ACTIONS FUTURES 122

ANNEXE I 123

ANNEXE II 124

ANNEXE III 125

ANNEXE IV 130

ANNEXE V 131

ANNEXE VI 132

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 134

PARTICIPANTS

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) à la demande de la Société française de dermatologie.
La méthode de travail a été celle décrite dans le guide des « Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'Anaes.
Les sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées pour l'élaboration de ces recommandations :

l'Association française des chirurgiens maxillo-faciaux
le Collège national des généralistes enseignants
la Société de formation thérapeutique du généraliste
la Société française de chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
la Société française de dermatologie
la Société française de gériatrie
la Société française de médecine générale
la Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou
la Société française de pathologie
la Société française de radiothérapie oncologique.

L'ensemble du travail a été coordonné par le Dr Philippe MARTEL, chef de projet, sous la direction du Dr Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations professionnelles.

L'évaluation économique a été réalisée par Mme Stéphanie BARRÉ et Mme Fabienne MIDY, économistes, sous la direction de Mme Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique à l'Anaes.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Emmanuelle BLONDET, documentaliste, sous la direction de Mme Rabia BAZI. L'assistante documentaliste était Mme Laurence FRIGÈRE.

Le secrétariat a été assuré par Mlle Élodie SALLEZ.

L'Anaes tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail et dont les noms suivent.

COMITÉ D'ORGANISATION

Dr Elie Calitchi, radiothérapeute, Saint-Cloud
Dr Michel Dandurand, dermatologue, Nîmes
Dr Patrice Dosquet, Anaes
Dr Christophe Ferron, ORL, Nantes
Pr Bernard Guillot, président du groupe, dermatologue, Montpellier
Dr Philippe Martel, Anaes
Dr Thomas Petit, chargé de projet, anatomopathologiste, Paris
Pr Jean-Jacques Voigt, anatomopathologiste, Toulouse

GROUPE DE TRAVAIL

Pr Bernard Guillot, dermatologue, Montpellier, président du groupe de travail
Dr Michel Dandurand, dermatologue, Nîmes, chargé de projet
Dr Thomas Petit, anatomopathologiste, Paris, chargé de projet
Dr Philippe Martel, Anaes, chef de projet, Saint-Denis La Plaine

Dr Elie Calitchi, oncologue, radiothérapeute, Boulogne
Dr Alain Dupuy, dermatologue, Paris
Dr Nicolas Froment, anatomopathologiste, Metz
Dr Alain Jourdain, ORL, Laval
Pr Jean-Louis Grolleau, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, Toulouse
Dr Sylvie Meaume, dermatologue, gériatre, Ivry-sur-Seine
Dr Patrice Plantin, dermatologue, Quimper
Dr Alain-Marc Ragaine, médecin généraliste, Villepinte
Dr Luc Rethers, anatomopathologiste, Orléans
Pr Thierry Schmitt, radiothérapeute, Saint-Étienne
Dr Jean-François Sei, dermatologue, Saint-Germain-en-Laye
Dr Éric Sorrel-Dejerine, chirurgien maxillo-facial, chirurgien plasticien, Paris
Dr Jacques Wagner-Ballon, médecin généraliste, Joué-lès-Tours
Dr Janine Wechsler, anatomopathologiste, Créteil

GROUPE DE LECTURE

Dr Guy Amelineau, médecin généraliste, Le Fenouiller
Dr Lucile Andrac-Meyer, anatomopathologiste, Marseille
Dr Gérard Andreotti, médecin généraliste, La Crau
Dr Marie-Françoise Avril, dermatologue, Villejuif
Dr Christiane Bailly, anatomopathologiste, Lyon
Pr Nicole Basset-Seguin, dermatologue, Paris
Pr Claude Beauvillain De Montreuil, ORL, Nantes
Pr Jacques-Charles Bertrand, chirurgien maxillo-facial, Paris
Pr Jean-Pierre Bessede, ORL, Limoges
Pr Jean-Marie Bonnetblanc, dermatologue, Limoges
Pr Isabelle Bourdel-Marchasson, gériatre, endocrinologue, Pessac
Pr Daniel Buchon, médecin généraliste, Bugeat
Dr Patrick Bui, chirurgie plastique reconstructrice, Paris
Dr Elie Calitchi, radiothérapeute, Saint-Cloud
Dr Philippe Courville, anatomopathologiste, Rouen
Pr Bernard Cribier, dermatologue, Strasbourg
Dr Emmanuel Delay, chirurgien plasticien, Lyon
Dr Pierre Demolis, cardiologue, pharmacologue, AFSSAPS
Dr Rémi Dendale, oncologue, radiothérapeute, Paris
Pr François Disant, ORL, chirurgie cervico-faciale, Lyon
Pr Brigitte Dreno, dermatologue, Nantes
Pr Jean-Bernard Dubois, radiothérapeute, Montpellier
Pr Alain Ducasse, ophtalmologue, Reims
Dr Marc Ebel, gériatre, Strasbourg
Dr Dominique Egasse, dermatologue, Paris
Dr Daniel Eilstein, épidémiologiste, Strasbourg
Dr Nathalie Faucher, gériatre, Paris
Dr Christophe Ferron, ORL, Nantes
Dr Sylvie Fraitag-Spinner, anatomopathologiste, Paris
Pr Maryse Gadreau, Conseil scientifique Anaes
Pr Jean-Jacques Grob, dermatologue, Marseille
Dr Marguerite Grossin, anatomopathologiste, Colombes
Dr Patrick Guillot, dermatologue, Arès
Dr Laurent Guyot, chirurgien maxillo-facial, Marseille
Dr Sylvette Hoffstetter, radiothérapeute, Vandœuvre
Dr Jean-Pierre Jacquet, médecin généraliste, Saint-Jean-d'Arvey
Dr Michel Lallement, chirurgie cancérologique, Nice
Pr Éric Lartigau, radiothérapeute, Lille
Dr Jacques Martel, dermato-vénérologue, Chambéry
Dr Ludovic Martin, dermatologue, Orléans
Dr Hélène Mathieu-Daude, épidémiologiste, Montpellier
Pr Jean-Jacques Mazeron, radiothérapeute, Paris
Pr Jean-Michel Mondie, chirurgien maxillo-facial, Clermont-Ferrand
Pr Jean-Paul Monteil, ORL, chirurgien maxillo-facial, Paris
Dr Christine Pauwels, dermatologue, anatomopathologiste, Saint-Germain-en-Laye
Dr Daniel Poli, dermatologue, Avignon
Pr Muriel Rainfray, Conseil scientifique Anaes
Pr Bernard Ricbourg, chirurgien maxillo-facial, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, Besançon
Pr Philippe Saiag, dermatologue, Boulogne
Pr Pierre Seguin, chirurgien plasticien, chirurgien maxillo-facial, Saint-Étienne
Dr Frédéric Staroz, anatomopathologiste, Quimper
Pr Sylvie Testelin, chirurgien maxillo-facial, Amiens
Dr Béatrice Vergier, anatomopathologiste, Pessac
Dr Olivier Verola, anatomopathologiste, Paris
Pr Jean-Jacques Voigt, anatomopathologiste, Toulouse

MÉTHODE GÉNÉRALE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'Anaes. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'Anaes a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et deux chargés de projet, qui ont identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'Anaes, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'Anaes a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques et/ou économiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

Le chapitre « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir tableau). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Tableau. Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	**Grade des recommandations**
Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études cas-témoins	C Faible niveau de preuve
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

RECHERCHE DOCUMENTAIRE

SOURCES D'INFORMATIONS

Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France).

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis)
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment* - INAHTA)
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a été limitée à l'adulte et a porté sur les types d'études ou sujets définis lors du comité d'organisation avec le chef de projet.

STRATÉGIE DE RECHERCHE

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.
Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).
Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :
- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

Tableau. Stratégie de recherche documentaire.

Types d'étude/sujet	Termes utilisés	**Période**	**Nombre de références**
Recommandations		1993-2003	53
Étape 1	*Basal cell carcinoma* OU *Carcinoma,basal cell* OU BCC [titre] OU *Basal cell cancer* [titre] OU *Basal cell epithelioma* OU (*Non melanoma cancer* ET *Skin*)		
ET			
Étape 2	*Guideline** OU *Practice guideline* OU *Health planning guideline* OU *Recommendation* [titre] OU *Consensus development conference* OU *Consensus development conference*, *NIH* OU *Consensus conference* [titre] OU *Consensus statement* [titre]		
Méta-analyses, revues de littérature		1993-2003	19
Étape 1			
ET			
Étape 3	*Meta analysis* OU *Review literature* OU *Literature review* OU *Systematic review*		
Analyses de la décision médicale		1993-2003	9
Étape 1			
ET			
Étape 4	*Medical decision making* OU *Decision making* OU *Decision trees* OU *Decision support techniques* OU *Decision analysis* [titre]		
Données épidémiologiques françaises		Sans limites	36
Étape 1			
ET			
Étape 5	*Epidemiology* ET (France OU *French*)		
Essais contrôlés randomisés, ou études comparatives		1997-2003	141
Étape 1			
ET			
Étape 6	(*Surgery* Ou *Drug therapy* OU *Treatment* OU *Radiotherapy* OU *Cryotherapy* OU *Cryosurgery* OU *Photosurgery* OU *Laser surgery* OU *Lasers* OU *Curettage* OU *Electrocoagulation*) ET *Randomized controlled trial* OU *Double blind method* OU *Single blind method* OU *Double blind procedure* OU *Single blind procedure* OU *Random allocation* OU *Randomization* OU *Comparative study* OU *Comparison*		
Chirurgie micrographique		1997-2003	44
Étape 1			
ET			
Étape 7	*Mohs* `[titre et résumé]`		
Classification		sans limite	54
Étape 1			
ET			
Étape 8	*Classification*		
Études de suivi		1997-2003	170
Étape 1			
ET			
Étape 9	*Follow* `[titre]` OU *Follow-up studies* OU *follow up*		
Pronostic		1997-2003	60
Étape 1			
ET			
Étape 10	*Prognosis*		

Tableau (suite). Stratégie de recherche documentaire.

Types d'étude/sujet	Termes utilisés	**Période**	**Nombre de références**
Littérature française sur le sujet (PASCAL)		1993-2003	35
Coupe à froid Étape 1 ET Étape 11	*Frozen section*	sans limite	42
Analyse des marges d'exérèse Étape 1 ET Étape 12	*Margin Analys* OU *Margin Evaluat* OU *Margin Control* OU *Margin Test* OU *Margin Determin* OU *Peripher Assess* OU *Peripher Analys* OU *Peripher Evaluat* OU *Peripher Control* OU *Peripher Test* OU *Peripher Determin* (en texte libre)	sans limite	69
« Chirurgie en 2 temps » Étape 1 ET Étape 13	*Delayed closure* OU *Delayed repair* OU *Delayed suture* OU *Delayed Excision* OU *Delayed Exeresis* OU *Delayed Resection* OU *Step Closure* OU *Step Repair* OU *Step Suture* OU *Step Excision* OU *Step Exeresis* OU *Step Resection* OU *Delayed Surgery* OU *Delayed Operation* OU *Delayed Procedure* OU *Step Surgery* OU *Step Operation* OU *Step Procedure* OU *Repetitive Surgery* OU *Repetitive Operation* OU *Repetitive Procedure* OU *Iterative Surgery* OU *Iterative Operation* OU *Iterative Procedure*	sans limite	85
	Nombre total de références obtenues		**800**
	Nombre total d'articles analysés		**378**
	Nombre d'articles cités		**153**

STRATÉGIE BIBLIOGRAPHIQUE

Le choix des documents retenus pour l'élaboration de l'argumentaire de cette recommandation est explicité ci-dessous.

- L'analyse de la littérature selon la démarche décrite dans le chapitre « Méthode générale » a rapidement montré, d'une part, le nombre très important des articles portant sur le traitement du carcinome basocellulaire et, d'autre part, le manque d'études de niveau de preuve satisfaisant permettant de répondre aux questions posées.
- En 2002, a été publiée une recommandation sur la prise en charge des carcinomes basocellulaire et épidermoïde élaborée par l'*Australian Cancer Network* (ACN) (1). Cette recommandation a été réalisée selon une méthode explicite proche de celle de l'Anaes. Le document est fondé sur une revue de la littérature allant jusqu'en août 2001, il comporte une cotation du niveau de preuve des études retenues et a été réalisé par un groupe de travail multidisciplinaire dont les travaux ont été soumis à un groupe de lecture multidisciplinaire. La recommandation a été endossée en octobre 2002 par le *National Health Medical Research Council* (NHMRC).

Eu égard à l'abondance de la littérature sur le traitement du carcinome basocellulaire, à son faible niveau de preuve et à la disponibilité d'un document récent de bonne qualité méthodologique, le groupe de travail a choisi de fonder en premier lieu l'argumentaire de la recommandation sur l'analyse du document du NHMRC. Afin d'adapter les conclusions à la situation française et de les actualiser, les données issues de ce document ont été systématiquement discutées par le groupe de travail et confrontées à celles obtenues à partir des sources suivantes.

- Deux autres recommandations de méthodologie différente de celle de l'Anaes ont été identifiées. L'une a été réalisée en 1999 au Royaume-Uni par la *British Association of Dermatologists* (BAD) selon une méthode non explicite faisant intervenir un groupe de travail constitué de dermatologues (2). Dans ce document, la gradation des recommandations apparaît peu conforme au niveau de preuve des études retenues. L'autre réalisée aux États-Unis par le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en 2003 a été fondée de façon explicite sur une méthode itérative d'accord professionnel recueilli auprès d'un groupe multidisciplinaire de membres du NCCN (3). Les données issues de la recommandation du NHMRC ont été systématiquement comparées à celles obtenues à partir de ces 2 recommandations. Les discordances ont été identifiées et discutées au sein du groupe de travail. En l'absence d'accord du groupe de travail, une recherche bibliographique spécifique a été réalisée.
- Une revue systématique de la littérature à partir de 2001 a été réalisée afin d'actualiser la bibliographie prise en compte dans le document du NHMRC. Cette revue a permis d'identifier une méta-analyse des essais randomisés publiée par la *Cochrane Library* en 2003 (4).
- Les méta-analyses (4), les revues systématiques (5-7), les essais randomisés et les principales séries sur le thème (8-12), identifiés à partir de l'analyse systématique de la bibliographie, de la lecture des recommandations existantes et/ou de revues de synthèse, ou rapportés par les membres du groupe de travail ont été analysés spécifiquement
- Les questions ne trouvant pas de réponse dans le cadre de la stratégie décrite ci-dessus ont fait l'objet d'une recherche bibliographique spécifique.

ARGUMENTAIRE

I. INTRODUCTION

Cette introduction comporte des rappels épidémiologiques et physiopathologiques. Ces données n'ont pas fait l'objet d'une analyse systématisée de la littérature.

I.1. Le carcinome basocellulaire – données épidémiologiques

I.1.1. Épidémiologie descriptive

Le carcinome basocellulaire est une tumeur épithéliale développée aux dépens du tissu épidermique, survenant le plus souvent *de novo*, localisée uniquement à la peau, jamais sur les muqueuses, et de malignité locale.
Les données épidémiologiques concernant cette tumeur sont fragmentaires et incomplètes car de nombreux registres des cancers ne les prennent pas en compte. La France ne compte à ce jour de registres généraux du cancer que dans 9 départements (Bas-Rhin, Doubs, Calvados, Isère, Tarn, Somme, Hérault, Haut-Rhin et Vendée). Parmi eux, seuls les registres du Haut-Rhin, du Doubs et plus récemment du Calvados comptabilisent les carcinomes basocellulaires. D'autres registres de pays européens comptabilisent également les carcinomes basocellulaires, notamment le canton de Vaud en Suisse (13) ou les Pays-Bas (14).
Le registre des cancers du Haut-Rhin a étudié l'épidémiologie des cancers cutanés, dont les carcinomes basocellulaires sur la période 1988 à 1996 (15). Les taux d'incidence brute et standardisée par rapport à la population mondiale chez les hommes et chez les femmes sont présentés au *tableau 1*.

Tableau 1.

	Hommes Incidence*		**Femmes Incidence**	
	Brute	**Standardisée**	**Brute**	**Standardisée**
1991-1993	92,6	73,0	103,5	61,8
1994-1996	100,3	75,4	104,0	60,5

* nombre de cas/100 000 habitants/an

Les chiffres d'incidence ont tendance à augmenter au cours des dernières années comme le montrent les données du Haut-Rhin mais aussi du canton de Vaud en Suisse comme indiqué au *tableau 2* d'après Levi *et al*., 1995 (13).

Tableau 2.

	Hommes Incidence standardisée	**Femme Incidence standardisée**
1976 – 1980	48,1	34,1
1981 – 1985	55,7	42,1
1986 – 1990	65,6	50,1
1990 – 1992	69,3	62,2

L'incidence est considérablement plus élevée dans certains pays comme l'Australie où elle est évaluée à 788 cas pour 100 000 habitants et par an (16).

Les données issues du registre du Haut-Rhin montrent (15) :
- que l'incidence des carcinomes basocellulaires croît de manière linéaire après l'âge de 40 ans ;
- qu'au-delà de 85 ans, l'incidence annuelle est de 863 cas masculins pour 100 000 habitants et 550 cas féminins pour 100 000 habitants ;
- que le carcinome basocellulaire est le plus fréquent des cancers de la femme de plus de 85 ans et que chez l'homme, il est le deuxième cancer après le cancer de la prostate.

La topographie du CBC est essentiellement cervico-faciale puisque 2/3 siègent dans cette zone (15,17).
La mortalité est peu étudiée. Les chiffres disponibles dans le canton de Vaud montrent cependant qu'elle reste faible. En effet, sur les 7 830 carcinomes basocellulaires enregistrés, seulement 31 décès étaient observés en rapport avec le carcinome (17 chez les hommes et 14 chez les femmes) (13).

I.1.2. Facteurs favorisants

Des facteurs génétiques et des facteurs d'environnement sont impliqués dans la survenue des carcinomes basocellulaires.

— *La génétique*

Dans un certain nombre de situations cliniques précises, les CBC peuvent être familiaux et liés à des anomalies génétiques germinales, entraînant des tableaux plus ou moins complexes tels que le *xeroderma pigmentosum* par déficit des enzymes de réparation des lésions d'ADN UV-induites ou la naevomatose basocellulaire par mutation germinale du gène *patched*. Ces situations très particulières ne seront pas abordées dans ces recommandations.
L'étude Helios a étudié le rôle du phénotype sur l'apparition de carcinomes basocellulaires (18). Il s'agit d'une étude multicentrique européenne de type cas-témoins portant sur 1 549 cas de carcinomes basocellulaires, 228 carcinomes épidermoïdes et 20 tumeurs des annexes de la peau. Les 1 795 témoins étaient appariés par sexe et âge et choisis dans les listes électorales ou les registres de population. Des cheveux clairs et à un moindre degré des yeux clairs étaient un facteur de risque de CBC. L'incapacité à bronzer était également un facteur de risque fort. Ces résultats montrent que le phénotype, qui est sous la dépendance de facteurs génétiques complexes, joue un rôle dans l'épidémiologie des carcinomes basocellulaires.

— *L'environnement*

Plusieurs arguments sont en faveur du rôle de l'irradiation solaire dans la survenue des CBC. Des études épidémiologiques (19) ont montré que les CBC sont fréquemment associés à des expositions solaires courtes mais répétées pendant les vacances ou les activités sportives et que l'incapacité à bronzer représentait un facteur de risque. Sur le plan biologique, il existe une fréquence élevée de mutations du gène p53 au cours des carcinomes basocellulaires. Le type de mutation (dimère de pyrimidine) et leur site sont très évocateurs de mutations UV-induites.

D'autres facteurs d'environnement peuvent intervenir : c'est le cas des radiations ionisantes et de certaines substances chimiques comme l'arsenic ou les hydrocarbures polycycliques.

— *L'immunodépression*

Elle a été étudiée essentiellement au cours des greffes rénales. Dans une étude de cohorte de patients greffés rénaux hollandais suivis de 1966 à 1988, Hartevelt *et al.* (20) observaient une incidence globale des carcinomes basocellulaires 10 fois supérieure dans la population greffée par rapport à la population générale hollandaise. L'incidence augmentait avec la durée de survie post-greffe.

Concernant le syndrome d'immunodéficience humaine, une étude de cohorte réalisée dans une population militaire américaine (21) montrait un nombre important de CBC dont les caractéristiques étaient différentes de celles observées dans la population générale (sujets plus jeunes, atteintes plus fréquentes du tronc, forme superficielle plus fréquente que la forme nodulaire) mais les caractéristiques du groupe témoin n'étaient pas précisées, ce qui empêche d'affirmer une éventuelle augmentation d'incidence. Une autre étude de cohorte de patients HIV positifs suivis pendant 4 ans (22) montrait que les facteurs de risque phénotypiques et comportementaux de CBC étaient les mêmes dans la population HIV que dans la population générale.

Le problème de la prise en charge des CBC de l'immunodéprimé ne sera pas abordé dans cette recommandation.

I.2. Problématique et objectif de la démarche

Le carcinome basocellulaire est le plus fréquent des cancers cutanés. Il s'agit d'une tumeur à malignité essentiellement locale qui engage rarement le pronostic vital. Cependant, il possède un potentiel de destruction tissulaire important à l'origine d'une forte morbidité, particulièrement en cas de prise en charge inadaptée.

Un grand nombre de formes cliniques et histologiques est mentionné dans les ouvrages de référence, plus basé sur un aspect descriptif que pronostique. Les terminologies utilisées pour ces descriptions sont parfois source d'équivoque et ne permettent pas de proposer un arbre décisionnel clair pour la prise en charge de ces malades.

Les traitements disponibles actuellement sont nombreux et les critères de choix sont souvent confus pour le praticien. Cela entraîne une grande hétérogénéité de prise en charge.

Ce travail a donc pour but :

- de clarifier les terminologies utilisées pour décrire les différentes formes de carcinome basocellulaire ;
- de proposer une classification des CBC tenant compte des différents facteurs pronostiques ;
- et de recommander une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée aux facteurs pronostiques précédemment identifiés.

Ces recommandations n'aborderont pas les chapitres suivants :

- carcinomes basocellulaires dans le cadre de situations cliniques particulières : au cours des génodermatoses (*xeroderma pigmentosum*, naevomatose basocellulaire, albinisme), chez l'enfant, au cours des syndromes d'immunodépression iatrogène ou liés à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ;
- les formes multiples simultanées ;

- la prévention primaire et le dépistage des carcinomes basocellulaires.

II. LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES DE CARCINOME BASOCELLULAIRE

De nombreuses formes cliniques et histologiques de CBC sont décrites, à l'origine de problèmes de terminologie et de classification. En effet, plusieurs dénominations sont souvent disponibles pour décrire une même forme. À l'inverse il arrive qu'une même dénomination soit employée pour décrire des formes différentes. À cet égard, une étude réalisée en 2001 montre une reproductibilité inter-pathologistes de 97,8 % pour le diagnostic de carcinome basocellulaire mais seulement de 83,4 % pour le diagnostic précis du sous-type histologique (23). Le but de ce chapitre est de clarifier les terminologies employées et de proposer une classification fondée sur les descriptions cliniques et histologiques mais aussi sur l'analyse du pronostic afin de faciliter les décisions thérapeutiques lors de la prise en charge.

II.1. Formes cliniques

Le diagnostic de CBC est souvent fait sur l'examen clinique. Nous ne disposons pas de chiffres concernant la performance diagnostique des dermatologues français dans la reconnaissance du CBC. Une étude américaine fait état d'une performance diagnostique de 70 % pour des dermatologues de centre universitaire, de 65 % pour les dermatologues libéraux et de 64 % pour les internes de spécialité (24).

En l'absence de littérature spécifique identifiée permettant de fonder la classification des formes cliniques sur les preuves, le groupe de travail a choisi de décrire les différentes formes cliniques de CBC à partir d'une analyse et d'une synthèse des ouvrages de référence en dermatologie [*Textbook of dermatology* (25), *Dermatology in general medicine* (26), Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles (27), Dermatologie (28), Encyclopédie médico-chirurgicale (EMC) (29), Cutaneous Oncology (30)] et des 3 recommandations NHMRC (1) BAD (2) NCCN (3).
Il existe des différences importantes entre les 3 recommandations analysées : le NHMRC reconnaît 3 formes : superficielle, nodulaire et sclérodermiforme. La BAD décrit 6 variétés de CBC : nodulaire, kystique, ulcéré, superficiel, sclérodermiforme, et des variantes pigmentées et/ou kératosiques. Le NCCN décrit les formes nodulaire, superficielle, micronodulaire, infiltrante, sclérosante et sclérodermiforme. Les descriptions faites par les ouvrages de référence retenues par le groupe de travail sont résumées en annexe I.
La forme nodulaire est donc retenue par tous les auteurs car même si le terme n'est pas directement cité par Degos qui parle de CBC saillant globuleux et Fitzpatrick (26) de CBC perlé, les descriptions de ces auteurs permettent de rattacher cette terminologie au CBC nodulaire. Une forme superficielle est décrite par tous les auteurs mais l'EMC parle de CBC pagétoïde et Degos (28) de CBC érythémateux dont la description est superposable à celle des carcinomes superficiels. La forme sclérodermiforme ou scléreuse est retenue par tous les auteurs sauf Fitzpatrick. Toutes ces formes peuvent être le siège d'érosions ou d'ulcérations à un moment donné de leur évolution avec une fréquence très variable. Une forme ulcérée d'emblée est décrite par Rook, Guillaume, Degos, Fitzpatrick mais aussi dans les recommandations de la BAD. Tous les CBC peuvent être le siège d'une pigmentation mélanique très variable en intensité. La pigmentation est retenue comme une

forme clinique spécifique par la BAD, les ouvrages de Degos, EMC, Guillaume, et Fitzpatrick. La forme kératosique est retenue par la BAD mais pas par les autres auteurs.
Guillaume et Degos retiennent de plus une forme de CBC plan. Degos, Rook et Guillaume détaillent les formes débutantes. Fitzpatrick, Maloney et l'EMC intègrent la tumeur fibro-épithéliale de Pinkus comme forme clinique de CBC.
Suite à l'analyse de ces classifications, le groupe de travail propose de retenir les formes cliniques suivantes et d'utiliser la terminologie retenue.

1. Formes de début
Le CBC survient sur une peau apparemment saine, sans lésion préexistante, le plus souvent chez des sujets à peau claire en zone photo-exposée. L'aspect des lésions de petite taille est variable : grains saillants à consistance ferme rose ou grisâtre avec parfois des télangiectasies, érosion en coup d'ongle superficielle, lésion érythémateuse, squameuse ou kératosique parfois érodée et discrètement hémorragique. Le diagnostic clinique de ces lésions débutantes est difficile et c'est leur persistance pendant plusieurs mois qui conduit à la biopsie à titre diagnostique.

2. Le carcinome basocellulaire nodulaire
Il se rencontre le plus souvent sur la tête et le cou de sujets âgés. Il se présente comme une papule ou un nodule lisse, translucide, grisâtre et télangiectasique constituant la lésion élémentaire ou perle. La lésion croît progressivement et atteint une taille variable avec une périphérie faite de succession de perles. Une ulcération centrale conduisant à un aspect ombiliqué et à des hémorragies récidivantes est possible. Le CBC nodulaire peut être fortement pigmenté (forme tatouée). Assez souvent le CBC se ramollit totalement ou partiellement, devenant dépressible du fait d'une désintégration pseudo-kystique.
Le carcinome basocellulaire plan à bordure perlée est une forme décrite par Degos et reprise par Guillaume et par l'EMC. Il s'agit d'une plaque arrondie ou ovalaire. Il augmente de taille très progressivement sur des mois ou des années. Le centre est fait de squames adhérentes et la périphérie très caractéristique est constituée de perles translucides à niveau ou surélevées réalisant un bourrelet. Le centre peut devenir atrophocicatriciel. L'ensemble réalise alors l'aspect dit plan cicatriciel. Ces formes peuvent être très étendues et sont probablement assimilables à des CBC nodulaires avec extension centrifuge.

3. Le carcinome basocellulaire superficiel
Il est localisé essentiellement sur le tronc ou sur les membres. C'est une plaque rouge plane, bien limitée, à extension très lentement centrifuge. Elle est parfois recouverte de petites squames ou de croûtes et peut être ulcérée. Il n'y a pas en règle générale de perle caractéristique visible à l'œil nu. Il survient chez des sujets plus jeunes que le CBC nodulaire. Il évolue lentement et peut atteindre 5 à 10 cm de diamètre. Le CBC superficiel peut être multiple d'emblée. Le CBC superficiel est parfois dénommé CBC pagétoïde en raison d'une analogie clinique très contestable avec la maladie de Paget. Les CBC érythémateux reconnaissent une description semblable et sont donc à rattacher à cette forme.

4. Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme
Il s'agit d'une variété rare souvent localisée près des orifices sur la face. C'est une plaque dure, brillante, mal limitée et déprimée, très difficile à voir en l'absence d'ulcération et qui ressemble à une cicatrice blanche. Elle évolue lentement de façon centrifuge et finit par

s'ulcérer. Les limites de la tumeur sont très difficiles à préciser. Cette sorte de lésion peut rester longtemps méconnue et finir par être très étendue et s'ulcérer.

5. La tumeur fibro-épithéliale de Pinkus

Cette tumeur est considérée par certains comme une variante rare de CBC habituellement localisée sur le bas du dos. Elle se présente typiquement comme un nodule unique ou multiple, discrètement érythémateux, lisse, relativement ferme et parfois pédiculé. Elle évolue lentement vers un CBC plus typique. Elle peut survenir plusieurs années après une radiothérapie.

D'autres descriptions ont été retrouvées dans la littérature examinée :

- le CBC ulcéreux : toutes les formes de CBC pouvant s'ulcérer, le groupe de travail considère qu'il est impossible de distiguer une forme ulcéreuse spécifique. L'ulcération peut survenir d'emblée ou survenir secondairement au cours de l'évolution de la tumeur. L'ulcération peut avoir une évolution extensive et destructrice. La tumeur peut envahir les tissus sous-jacents. Les terminologies d'*ulcus rodens* et d'*ulcus terebrans*, correspondant à des formes historiques, ne sont pas retenues ;
- le CBC infiltrant et le CBC micronodulaire (3,30). Le groupe de travail considère qu'il s'agit de termes histologiques qui ne peuvent être utilisés pour la classification clinique ;
- le CBC agressif (30) qui regroupe pour l'auteur les formes sclérodermiformes et infiltrantes.

II.2. Formes histologiques

La première description du carcinome basocellulaire (CBC) est attribuée à Jacob en 1827 (31) mais les critères de reconnaissance histologique ont été définis en 1903 par Krompecher qui lui a donné le nom de « carcinome basocellulaire » (32). Le carcinome basocellulaire est décrit comme une tumeur constituée d'amas de cellules basaloïdes avec un arrangement palissadique des cellules en périphérie et une disposition aléatoire au centre. Ces cellules seraient dérivées de cellules pluripotentes situées dans la couche basale épidermique et pilaire.

Les guides de recommandations sur la prise en charge des CBC, récemment publiés (BAD, NHMRC, NCCN) (1-3), n'accordent aucune place à la description histologique. De nombreuses classifications sont rapportées dans la littérature. Elles correspondent à des descriptions d'auteurs. Elles s'entendent habituellement sur les termes les plus fréquents, mais il existe une terminologie variée pour décrire des aspects similaires. Ces différences terminologiques dans la définition des sous-types histologiques expliquent les difficultés rencontrées pour comparer les études. À cet égard, certaines ont été exclues de notre analyse lorsque le sous-type histologique n'était pas clairement défini. En accord avec le groupe de travail, la détermination des différentes formes histologiques a été établie à partir d'ouvrages de références récents en dermatopathologie (33-36). Le tableau présenté en annexe II rapporte les descriptions des sous-types histologiques de CBC mentionnés dans ces ouvrages. À ces documents, a été ajoutée l'étude de Scrivener *et al.* (37) permettant d'apprécier la fréquence des différents sous-types histologiques. Cette étude représente la plus importante série publiée à partir de 13 457 CBC diagnostiqués entre 1967 et 1996 dans le laboratoire d'histopathologie cutanée de Strasbourg. Dans cette étude, les CBC étaient classés en 3 sous-groupes – nodulaires, superficiels et sclérodermiformes – les CBC dits infiltrants dans le paragraphe ci-dessous étant rattachés au sous-groupe des

CBC nodulaires ou étant classés « indéterminés ». Les formes associant des aspects superficiel et nodulaire étaient rattachées à la composante majoritaire. Les formes comportant une composante sclérodermiforme, même minoritaire, étaient rattachées au sous-groupe sclérodermiforme.

Sur le plan histopathologique, la tumeur est dermique, constituée de cellules basaloïdes agencées de façon variable, en travées, en lobules ou en nodules, avec une disposition palissadique des noyaux en périphérie. L'anisonucléose et l'activité mitotique sont souvent discrètes. La rétraction des cellules tumorales crée artificiellement une délimitation nette entre la tumeur et le stroma sous la forme d'un croissant clair appelé « artefact de rétraction ». Sa présence est plus ou moins marquée selon le type histologique de CBC.

Suite à l'analyse de ces classifications, le groupe de travail propose de retenir les formes histologiques suivantes et d'utiliser la terminologie retenue.

1. Le carcinome basocellulaire nodulaire

Il est ainsi décrit par Lowe (36) tandis que Weedon (33) utilise le terme de CBC solide. Elder (34) distingue 2 formes de CBC nodulaire, le solide et l'adénoïde kystique. McKee (35) lui donne également le nom de nodulo-kystique. Il représente 78,7 % des CBC dans l'étude de Scrivener *et al*. (37). Il est défini histologiquement par la présence, dans le derme, d'un ou de plusieurs massifs ou lobules de grande taille. Ces massifs sont habituellement circonscrits, bien délimités, constitués de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie. Les artefacts de rétraction sont habituellement présents. La taille des nodules tumoraux doit être évaluée pour distinguer le CBC nodulaire du CBC infiltrant micronodulaire.

2. Le carcinome basocellulaire superficiel

Il est aussi appelé « pagétoïde ». Il est décrit par Weedon, Elder et Lowe. Il n'est pas décrit par McKee. Il représente 15,1 % des CBC dans l'étude de Scrivener *et al.* (37). Il est défini histologiquement par la présence d'un nid tumoral intradermique, toujours appendu à l'épiderme et/ou aux follicules pileux. Ce foyer tumoral est constitué de cellules basaloïdes dont les noyaux sont disposés parallèlement, agencés en palissade en périphérie. Des artefacts de rétraction sont habituellement présents et séparent les cellules tumorales du stroma.

Le plus souvent, les foyers tumoraux apparaissent multiples, séparés par des intervalles de peau normale, définissant le carcinome basocellulaire superficiel multifocal ou multicentrique. Des études de reconstruction dans les trois dimensions ont montré une origine unicentrique des foyers tumoraux (38) qui seraient tous connectés entre eux et connectés à l'épiderme (39), rendant l'individualisation de cette forme et sa dénomination discutables.

3. Le carcinome basocellulaire infiltrant

Il regroupe le CBC infiltrant trabéculaire et le CBC infiltrant micronodulaire. Le CBC infiltrant trabéculaire est décrit par Weedon, Elder et Lowe. Il n'est pas cité par McKee et Scrivener. Il est défini par la présence de foyers tumoraux de petite taille, mal limités, intradermiques ou parfois dermo-hypodermiques. Ces foyers, peu cellulaires, ont une architecture variée, en îlots irréguliers ou en travées. L'agencement palissadique des noyaux périphériques est souvent discret ou absent. Le stroma est variable. La prolifération

tumorale s'étend dans le derme et parfois l'hypoderme, avec des limites floues selon un mode très infiltrant.
Le CBC infiltrant micronodulaire est décrit par Weedon, Elder et Lowe. Il n'est pas mentionné par McKee. Il est caractérisé par une multitude de foyers tumoraux de petite taille. Aucune limite chiffrée validée n'a pu être retenue pour définir la taille de ces foyers. L'agencement palissadique des noyaux en périphérie est parfois discret.

4. Le carcinome basocellulaire sclérodermiforme
Aussi appelé « sclérosant » ou « morphéiforme », il est décrit par Weedon, Elder, Lowe et McKee. Il représente 6,2 % des CBC dans l'étude de Scrivener *et al*. (37). Il réalise une infiltration très particulière du derme. Les foyers tumoraux sont des cordons effilés parfois représentés par une seule assise cellulaire. Les cellules tumorales sont peu différenciées en cellules basaloïdes et l'agencement palissadique périphérique est absent. La tumeur infiltre un stroma tumoral très scléreux. Les éléments tumoraux occupent habituellement toute la hauteur du derme, parfois s'étendent à l'hypoderme.

5. La tumeur fibro-épithéliale de Pinkus
Elle est décrite par Weedon, Elder, Lowe et McKee. Elle a longtemps été considérée comme une lésion précancéreuse (40), elle serait maintenant reconnue comme une variante de CBC. Morphologiquement, les cellules tumorales sont regroupées en cordons anastomosés appendus à l'épiderme, réalisant un réseau. Le stroma est lâche. La tumeur est souvent assez superficielle, bien délimitée en profondeur.

6. Le carcinome basocellulaire métatypique
Il est décrit par Weedon, Elder, McKee et Lowe. Il est défini comme un carcinome basocellulaire comportant une différenciation malpighienne carcinomateuse. L'existence de cette lésion comme un sous-type histologique de CBC ou comme une forme transitionnelle avec le carcinome épidermoïde est controversée (36).

7. Le carcinome mixte
Il n'est pas décrit dans les ouvrages de dermatopathologie de Weedon, Elder, McKee et Lowe. Il est défini par l'association d'un CBC et d'un carcinome épidermoïde, chaque composante étant clairement identifiable.

Les différents sous-types histologiques peuvent s'associer.

La plupart de ces sous-types de carcinome basocellulaire peuvent comporter, en plus, des aspects histologiques particuliers qui concernent la composante épithéliale et/ou le stroma.

*** Aspect particulier de la composante épithéliale**

- La forme adénoïde : elle est individualisée par Weedon, McKee et Lowe tandis que Elder l'assimile au CBC nodulaire. Les cellules tumorales sont agencées en cordons anastomosés pour réaliser parfois des structures glandulaires. Ces cellules tumorales ont parfois un aspect sécrétoire, sans différenciation eccrine ou apocrine (34), et la lumière peut être partiellement occupée par une substance colloïde. Le stroma a un aspect mucoïde.

- La forme kératinisante ou pilaire : elle est individualisée par Weedon, Elder, McKee et Lowe. Elle correspond à un carcinome basocellulaire dont certains foyers tumoraux sont le siège d'amas de kératine, sans différenciation malpighienne carcinomateuse. Elder a suggéré qu'il s'agisse d'une différenciation pilaire (34).

- La forme kystique : elle est seulement individualisée par Weedon tandis que Elder l'assimile au CBC nodulaire. McKee et Lowe ne la mentionnent pas. Cet aspect peut constituer la majorité de la tumeur. Certains foyers tumoraux sont kystiques, à contenu mucineux.

- La forme pigmentée ou tatouée : elle est citée par Weedon, Elder, McKee et Lowe. Il s'agit d'une forme clinique et histologique. La pigmentation est liée à l'accumulation de mélanine dans les mélanocytes et les kératinocytes présents dans les foyers tumoraux. La mélanine est aussi phagocytée par les macrophages dermiques.

- La forme avec différenciation annexielle : elle est citée par Weedon, Elder, McKee et Lowe. Tous les carcinomes basocellulaires peuvent avoir une différenciation annexielle : folliculaire, sébacée ou sudorale.

- Les variantes cytologiques : occasionnellement, le carcinome basocellulaire peut présenter des variantes cytologiques responsables de difficultés diagnostiques sur des biopsies de petite taille. Les cellules tumorales peuvent être très atypiques, de grande taille et multinucléées – « CBC pléomorphe » – (décrites par Weedon et Lowe) ; elles peuvent aussi être claires (décrites par Weedon et Lowe), fusiformes et schwanniennes (décrites par Weedon), granuleuses (décrites par Weedon et Lowe), à cellules indépendantes mucosécrétantes (décrites par Weedon et Lowe), ou avec une différenciation myoépithéliale (décrite par Weedon) ou neuro-endocrine (décrite par Weedon et Lowe).

*** Aspect particulier du stroma**

Le stroma représente une part importante du carcinome basocellulaire et peut montrer de nombreuses variations. Il aide parfois à l'identification du sous-type histologique comme pour le CBC sclérodermiforme ; souvent son aspect est indépendant du sous-type histologique. Le stroma peut être inflammatoire (particulièrement en cas d'ulcération) ou mucineux ; il peut aussi comporter des dépôts amyloïdes ou des calcifications avec de la métaplasie osseuse.

Recommandation
La distinction de 3 sous-types cliniques et de 4 sous-types histologiques principaux est recommandée. Le but est de simplifier la classification des CBC, d'homogénéiser son utilisation et de la rendre pertinente pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Pour une meilleure compréhension entre médecins, l'utilisation de la terminologie retenue est recommandée.

Sous-types cliniques

- **CBC nodulaire : il se présente comme une papule ou un nodule lisse, translucide, grisâtre et télangiectasique constituant la lésion élémentaire ou perle. La lésion croît progressivement et atteint une taille variable avec une périphérie faite de succession de perles. La forme dite « à bordure perlée » ou « plan cicatriciel » constitue une variété de CBC nodulaire avec extension centrifuge.**
- **CBC superficiel : c'est une plaque rouge plane, bien limitée, à extension très lentement centrifuge. Elle est parfois recouverte de petites squames ou de croûtes. Les perles caractéristiques ne sont en règle générale pas visibles à l'œil nu. Le CBC superficiel peut être multiple d'emblée. Il prédomine en zone de peau couverte.**
- **CBC sclérodermiforme : c'est une plaque dure, brillante, mal limitée et déprimée, souvent difficile à voir en l'absence d'ulcération et qui ressemble à une cicatrice blanche. Elle évolue lentement de façon centrifuge. Les limites de la tumeur sont très difficiles à préciser. Cette lésion peut rester longtemps méconnue et finir par être très étendue.**

Ces 3 sous-types cliniques peuvent se pigmenter et/ou s'ulcérer.

Sous-types histologiques

- **CBC nodulaire : il est défini par la présence, dans le derme, d'un ou de plusieurs massifs ou lobules larges et bien circonscrits, constitués de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie. Des artefacts de rétraction sont habituellement présents.**
- **CBC superficiel : il est défini par la présence d'un nid tumoral appendu à l'épiderme et/ou aux follicules pileux. Ce foyer tumoral est constitué de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie. Des artefacts de rétraction sont habituellement présents et séparent les cellules tumorales du stroma. Le plus souvent, les foyers tumoraux paraissent multiples, séparés par des intervalles de peau normale. Le CBC superficiel est aussi appelé CBC « pagétoïde ». Cette terminologie doit être abandonnée.**
- **CBC infiltrant : il est recommandé de limiter ce terme aux CBC trabéculaire ou micronodulaire. Dans sa forme trabéculaire, il est défini par la présence de foyers tumoraux de petite taille, mal limités, intradermiques ou parfois dermo-hypodermiques. Ces foyers, peu cellulaires, ont une architecture variée, en îlots irréguliers ou en travées. L'agencement palissadique des noyaux périphériques est souvent discret ou absent. La prolifération tumorale s'étend dans le derme avec des limites floues selon un mode très infiltrant. Dans sa forme micronodulaire, il est caractérisé par une multitude de foyers tumoraux de petite taille formant des lobules bien limités. Aucune limite chiffrée validée n'a pu être retenue pour définir la taille de ces foyers. L'agencement palissadique des noyaux en périphérie est parfois discret.**
- **CBC sclérodermiforme : les foyers tumoraux sont des cordons effilés, parfois représentés par une seule assise cellulaire. Les cellules tumorales sont peu différenciées et l'agencement palissadique périphérique est absent. La tumeur infiltre un stroma tumoral très scléreux. Les éléments tumoraux occupent habituellement toute la hauteur du derme, parfois s'étendent à l'hypoderme.**

Ces différents sous-types histologiques peuvent s'associer. Le sous-type de la composante de plus mauvais pronostic doit alors être retenu.

Ils peuvent comporter des aspects histologiques supplémentaires qui concernent la composante épithéliale et/ou stromale.

Il n'existe pas d'accord professionnel concernant la place nosologique de la tumeur fibro-épithéliale de Pinkus qui est retenue par certains comme une forme anatomo-clinique rare de CBC.

Des formes histologiques particulières sont également individualisées :

- **CBC métatypique : il est défini comme un CBC comportant une différenciation malpighienne carcinomateuse. L'existence de cette lésion comme un sous-type histologique de CBC ou comme une forme transitionnelle avec le carcinome épidermoïde reste controversée ;**
- **Carcinome mixte ou composite : il est défini par l'association d'un CBC et d'un carcinome épidermoïde, chaque composante étant clairement identifiable.**

III. FACTEURS PRONOSTIQUES DU CARCINOME BASOCELLULAIRE

III.1. Études retenues

Afin d'éviter les répétitions dans la suite du chapitre, la méthodologie des études permettant d'étudier les facteurs pronostiques du carcinome basocellulaire est décrite ci-dessous.

La série de meilleure qualité méthodologique identifiée (niveau 3) permettant d'évaluer les facteurs pronostiques cliniques du carcinome basocellulaire est la série de Silverman *et al*. (8-11). Les auteurs ont rapporté les résultats d'une cohorte rétrospective comportant 5 755 carcinomes basocellulaires prouvés histologiquement et pris en charge entre 1955 et 1982 dans le département d'oncologie cutanée du *New York University Medical Center*. Les résultats concernant les 3 531 premières tumeurs incluses entre 1955 et 1969 ont été rapportés par Kopf (17) et Dubin (41) et ne seront donc pas analysés séparément. Les 4 776 tumeurs traitées par 3 modalités thérapeutiques ont été étudiées et se répartissaient de la façon suivante : 51,8 % par curetage-électrocoagulation (n = 2 980), 18,6 % par radiothérapie (selon 3 méthodes standardisées) (n = 1 073), 12,6 % par exérèse chirurgicale (n = 723). 66,4 % des tumeurs étaient des tumeurs primaires et 33,6 % des tumeurs récidivantes ayant déjà été traitées. Le taux de récidive était établi rétrospectivement à partir du suivi de ces patients. Plus de la moitié des tumeurs ont été suivies au moins 5 ans. 80 % des récidives ont été prouvées histologiquement et 20 % suspectées cliniquement. Les traitements étaient réalisés essentiellement par des résidents encadrés par des médecins seniors.

Une analyse des sous-groupes traités par curetage (9), exérèse chirurgicale (10) et radiothérapie (11) a été réalisée. Les taux de récidive utilisés étaient les taux cumulés à 5 ans par analyse de survie. Les mêmes types de curette et d'électrocoagulateur ont été utilisés tout au long de l'étude. La radiothérapie était réalisée selon un schéma standard comportant 5 séances à 2-3 jours d'intervalle à raison de 680 R/séance (dose

totale : 3 400 R) avec un appareil Picker #120 ou Dermopan 2 et une marge de 5 mm. En général, la radiothérapie n'était pas utilisée chez les sujets de moins de 40 ans. Les caractéristiques des sous-groupes étudiés sont rappelées dans le *tableau 3*.

Tableau 3.

Traitement	Nombre de tumeurs traitées entre 1955-82	Nombre de formes primaires		Nombre de récidives	Ratio F/H	Âge : moyenne (extrêmes)
		Tumeurs	Patients			
Curetage	2 980	2 314	1 691	666	51,5/48,5	61 (20-90)
Exérèse chirurgicale	723	588	483	135	50,5/49,5	59 (14-88)
Radiothérapie	1 073	862	752	211	50,7/49,3	64 (29-93)

Roenigk *et al.* (12) ont rapporté les données du registre des cancers cutanés de la *Cleveland Clinic Foundation* entre 1981 et 1983 et concernant les 1 620 carcinomes basocellulaires traités selon différentes modalités thérapeutiques durant cette période chez 1 090 patients. Les tumeurs se répartissaient de la façon suivante : hommes 61 %/femmes 39 % ; âge moyen : 62 ans (21-96, SD : 13) ; localisation : nez 25 %, lèvres et région périlabiale : 4 %, yeux et région péri-orbitaire : 7 %, oreilles : 3 %, reste de la face 29 %, cou et cuir chevelu 11 %, tronc 15 %, membres supérieurs 3 %, membres inférieurs 2 % (54 % des tumeurs étaient donc localisées au nez et au reste de la face) ; type histologique : nodulaires 51 %, superficiels 10 %, adénoïdes 7 %, mixtes 7 %, sclérodermiformes 3 %, métatypiques 1 %. Les auteurs ont évalué l'influence de la localisation et du sous-type histologique sur le pronostic en comparant les pourcentages de tumeurs récidivantes (lors de la prise en charge) en fonction du site tumoral et du sous-type histologique. Dans cette série, 239 carcinomes basocellulaires correspondaient à des récidives (15 %) (niveau 3).

Rigel *et al.* (42) ont rapporté les résultats d'une étude rétrospective monocentrique de 2 960 carcinomes basocellulaires primaires et récidivants (après différents traitements : chirurgie conventionnelle, radiothérapie, cryothérapie, chimiothérapie topique) traités en chirurgie de Mohs par un même chirurgien entre 1965 et 1980 et suivis 5 ans. Ils ont étudié en analyse univariée l'effet de 6 facteurs sur le taux de récidive (sans précision quant au taux étudié) : sexe, âge, diamètre maximum de la lésion, localisation, nombre de recoupes nécessaires en chirurgie de Mohs, type de traitement antérieur. Les effectifs des différents groupes ne sont pas précisés (niveau 4).

Trois revues systématiques réalisées par Thissen *et al*. et par Rowe *et al*., analysées plus loin pour l'évaluation des traitements, sont également utilisées dans ce chapitre sur le pronostic.

Thissen *et al.* (7) ont réalisé une revue systématique des études rapportant les taux de récidive des carcinomes basocellulaires primaires après différents traitements. Cette revue rassemblait les 18 études prospectives publiées entre 1970 et 1997 ayant inclus au moins 50 tumeurs ou patients suivis pendant 5 ans et plus (soit un total de 9 930 tumeurs). Les différents traitements étudiés étaient : la chirurgie micrographique, l'exérèse chirurgicale (à l'exclusion des techniques comportant une vérification histologique extemporanée), le

curetage-électrocoagulation, la cryochirurgie, la radiothérapie, l'interféron, le 5 FU et la photothérapie dynamique. Les différents taux rapportés ou calculés quand cela était possible étaient le taux strict, le taux brut et le taux actuariel par analyse de survie. Cette étude a été réalisée dans un centre de référence néerlandais pour la chirurgie de Mohs.

Rowe *et al.* (5,6) ont publié 2 revues systématiques rapportant les taux de récidive après traitement, respectivement, de tumeurs primaires et de tumeurs récidivantes. Ont été analysées les études de plus de 20 patients publiées entre 1945 et 1989 et rapportant des taux de récidive de carcinomes basocellulaires primaires d'une part et récidivants d'autre part, après différents traitements : exérèse chirurgicale, radiothérapie, cryothérapie, curetage-électrocoagulation et chirurgie de Mohs. Les taux de récidive ont été classés en 2 catégories : court terme (moins de 5 ans) et long terme (5 ans). La méthodologie de la revue est plus détaillée au chapitre traitement.

III.2. Considérations méthodologiques

Définitions

Le carcinome basocellulaire est une tumeur à malignité essentiellement locale. Elle ne métastase qu'exceptionnellement et est à l'origine d'une faible mortalité. De ce fait, les critères classiques utilisés en cancérologie (survie, survie sans métastases) ne sont pas les plus pertinents pour évaluer les facteurs pronostiques du carcinome basocellulaire. Le taux de récidive local est retenu comme le principal critère pronostique objectif.

La récidive est due à l'exérèse incomplète de la tumeur initiale. À cet égard, les facteurs de risque d'exérèse incomplète sont un marqueur indirect du risque de récidive. Ils sont étudiés dans un paragraphe spécifique (« Prise en charge – exérèse incomplète »).

Le risque de récidive n'est pas suffisant à l'appréciation du pronostic puisque certaines récidives pourront être traitées facilement alors que d'autres poseront de sérieux problèmes du fait d'un risque d'envahissement d'organes nobles ou des problèmes esthétiques et/ou fonctionnels posés par le traitement complémentaire. Les recommandations tiendront compte de cet état de fait. Dans un premier temps seront évalués les facteurs de risque de récidive purs.

À cet égard, il est essentiel de connaître les particularités méthodologiques liées au calcul du taux de récidive pour analyser les études sur le sujet. En effet, plusieurs taux de récidive peuvent être calculés :

- **le taux brut** correspond au nombre de récidives enregistrées à la fin de la période de suivi divisé par le nombre total de patients ou de tumeurs inclus(es). Il sous-estime le taux de récidive en ne tenant pas compte des perdus de vue ayant fait une récidive ;
- **le taux strict** correspond au nombre de récidives enregistrées à la fin de la période de suivi divisé par le nombre de patients ou de tumeurs suivi(e)s jusqu'au terme de cette période ou jusqu'à une récidive. Il surestime le taux de récidive en ne tenant pas compte des perdus de vue n'ayant pas fait de récidive ;
- **le taux par analyse de survie** prend en compte les données de suivi (date de survenue de la récidive, date de sortie de l'étude). Il fournit une valeur comprise entre le taux brut et le taux strict. C'est le taux le plus proche du taux réel.

Le taux de récidive peut être exprimé par patient ou par tumeur. L'expression par tumeur, en l'absence de correction, ne tient pas compte du facteur « sujet » puisqu'elle met au même plan deux tumeurs développées chez un même sujet et deux tumeurs développées chez deux sujets différents.

Le taux de récidive peut être calculé au terme d'une période de suivi plus ou moins longue et augmente avec la durée du suivi.
Les écarts entre les trois types de taux (brut, strict, par analyse de survie) peuvent être très importants si le nombre de perdus de vue est élevé. Le taux de récidive, quel que soit son mode de calcul, varie avec la durée de suivi. La comparaison d'études rapportant des taux de récidive calculés selon des méthodes différentes peut conduire à des erreurs d'interprétation. Ces difficultés méthodologiques sont illustrées dans les principales séries sur le sujet rapportées ci-dessous. Couplées aux nombreux biais et facteurs de confusion fréquemment rencontrés dans la littérature analysée, elles rendent difficile voire parfois impossible l'évaluation des facteurs pronostiques et des traitements des carcinomes basocellulaires.

Influence du mode de calcul du taux de récidive : taux brut, taux strict, taux par analyse de survie

La série de Silverman *et al*. (8-11) rapporte les taux de récidive de tumeurs primaires traitées par trois modalités thérapeutiques. Elle illustre les variations majeures qui peuvent être obtenues selon la méthode de calcul du taux de récidive. Par exemple, selon le taux rapporté, le taux de récidive à 5 ans varie de 10,4 % à 17,3 % pour le traitement par électrocoagulation.

Tableau 4. Taux de récidive avec chacune des 3 modalités thérapeutiques étudiées.

Traitement	Taux brut		Taux strict	Taux par analyse de survie	
	à 2 ans	à 5 ans	à 5 ans	à 5 ans	à 10 ans
Curetage-électrocoagulation	6,4 %	10,4 %	17,3 %	13,2 %	18,2 %
Exérèse chirurgicale	2,2 %	3,6 %	6,8 %	4,8 %	7 %
Radiothérapie	3,7 %	6 %	10 %	7,4 %	10,4 %

Influence de la durée de suivi sur le taux de récidive

L'influence de la durée de suivi sur le taux de récidive est étudiée dans la revue de Rowe *et al*. (5). Cette influence est démontrée par comparaison des taux de récidive à court terme (moins de 5 ans) et à long terme (5 ans). Elle est également illustrée par la détermination du pourcentage annuel cumulé de récidives sur 5 ans et 10 ans. Les taux moyens calculés semblent mélanger des taux stricts, bruts et par analyse de survie.

Tableau 5. Taux de récidive sous différentes modalités thérapeutiques rapportés dans la revue de Rowe *et al.*, 1989 (5).

Type de traitement	Nombre de séries étudiées	Nombre de tumeurs	TR à court terme moyen (valeurs extrêmes)	TR à long terme moyen (valeurs extrêmes)
Exérèse chirurgicale	Court terme : 27 Long terme : 10	Court terme : 5 560 Long terme : 2 606	2,8 % (0-10,3)	10,1 % (1,2-23,4)
Cryochirurgie	Court terme : 13 Long terme : 1	Court terme : 2 462 Long terme : 269	3,7 % (2-12,9)	7,5 %
Curetage-électrocoagulation	Court terme : 12 Long terme : 10	Court terme : 3 664 Long terme : 3 573	4,7 % (1,8-25)	7,7 % (1,3-18,8)
Radiothérapie	Court terme : 18 Long terme : 13	Court terme : 6 072 Long terme : 4 695	5,3 % (2,8-10)	8,7 % (4,1-31)
Toutes techniques sauf chirurgie micrographique	Court terme : 72 Long terme : 34	Court terme : 17 758 Long terme : 11 143	4,2 %	8,7 %
Chirurgie micrographique	Court terme : 1 Long terme : 2	Court terme : 367 Long terme : 7 660	1,4 %	1,0 % (0,7-1,8)

TR : taux de récidive ; court terme : < 5 ans ; long terme : 5 ans

Le délai de survenue des récidives au cours des 5 premières années pour l'exérèse chirurgicale, le curetage-électrocoagulation et la radiothérapie est comparable quelle que soit la modalité thérapeutique étudiée. En moyenne pour un suivi de 5 ans, on observe 36 % de récidives survenues au bout de 1 an, 61 % au bout de 2 ans, 80 % au bout de 3 ans, 90 % au bout de 4 ans et 100 % par définition au bout de 5 ans. De plus l'analyse des études rapportant un suivi sur 6-10 ans montre que 82 % des récidives surviennent dans les 5 premières années et 18 % entre 6 et 10 ans après le traitement initial. À partir de ces données, il apparaît que sur un suivi de 10 ans, le pourcentage cumulé de récidives serait de 30 % à 1 an, 50 % à 2 ans, 66 % à 3 ans, 74 % à 4 ans, 82 % à 5 ans et 100 % à 10 ans. En appliquant ce facteur de correction, le taux de récidive pour les modalités thérapeutique autres que la chirurgie micrographique passerait de 8,7 % à 5 ans, à 10,6 % à 10 ans. Le taux à 5 ans pour les modalités non-Mohs est plus de 2 fois plus élevé que le taux à court terme (8,7 % *vs* 4,2 %).
Ainsi, le taux de récidive observé varie-t-il considérablement avec la durée de suivi, les récurrences après traitement survenant plus tardivement que souvent annoncé dans la littérature.

Principaux biais observés dans les études analysées
Plusieurs facteurs pronostiques sont suspectés dans le carcinome basocellulaire comme le sous-type clinique et histologique, la taille, la localisation, le caractère primaire ou récidivant de la tumeur, l'âge, le sexe, le statut immunitaire, le traitement utilisé. La mise en évidence d'un facteur pronostique nécessite donc une analyse multivariée ou un appariement des groupes comparés pour tous les facteurs potentiels autres que le facteur étudié. Ce type d'analyse a rarement été réalisé dans le cadre du carcinome basocellulaire.
Un autre biais devant être pris en compte est celui lié à la variabilité des résultats obtenus en fonction de la qualité du geste réalisé, lui-même fonction de la performance de l'opérateur et du mode opératoire précis utilisé. Ainsi, la qualification du chirurgien, son expérience, les marges utilisées, l'utilisation ou non d'un examen extemporané sont-elles susceptibles de faire varier les résultats des études portant sur la chirurgie. De même, les différents protocoles de radiothérapie ou de cryothérapie peuvent-ils influer sur le taux de

récidive. Il en va de même pour la méthode de curetage. L'absence d'homogénéité au niveau de ces critères rend fragiles les comparaisons entre études.
Un autre biais est représenté par l'absence d'attribution des traitements en double aveugle, en particulier dans des séries non comparatives visant à promouvoir une méthode.
Roenigk, dans son étude, compare les résultats obtenus – récidives et facteurs de risque de récidives – à ceux d'une période antérieure (1976-1979) pour le même centre et portant sur 1 159 CBC dont 496 récidives (12,43). Il montre ainsi que le nombre de CBC récidivés diminue dans le temps alors que globalement celui des CBC augmente. Cette variation des taux de récidive dans le temps au sein d'un même centre est également montrée par Silverman *et al.* pour la technique du curetage. Cette différence peut s'expliquer par le développement du concept de CBC à haut risque et par le traitement de ces derniers par la chirurgie de Mohs ainsi que par l'évolution des techniques utilisées. Des séries non contemporaines, même réalisées au sein d'un même centre, doivent donc être comparées avec la plus grande prudence.
De façon plus accessoire, les taux de récidive peuvent être surévalués par l'impossibilité de faire la distinction entre une récidive et une nouvelle tumeur primaire au même site. Cependant la probabilité de cette dernière éventualité est faible et correspond au plus au pourcentage de récidive observé avec la technique de référence (chirurgie de Mohs), soit environ 1 %.

Au total, les principaux biais et facteurs de confusion à prendre en compte dans l'analyse des articles portant sur le pronostic du carcinome basocellulaire et gênant fréquemment leur analyse comportent :

- les différences dans le mode de calcul du taux de récidive : type de taux, durée de suivi ;
- l'hétérogénéité des groupes comparés en termes de taille, de localisation, de sous-type clinique et histologique, de caractère primaire ou récidivant des tumeurs, de traitements utilisés, de terrain (âge, sexe, statut immunitaire) ;
- la variabilité des techniques employées et des performances des opérateurs au sein d'une même modalité thérapeutique, en particulier la chirurgie, la radiothérapie et la cryochirurgie ;
- les biais d'interprétation en l'absence d'analyse en aveugle ;
- les variations des techniques et des recrutements dans le temps.

III.3. Facteurs cliniques

Dans ce paragraphe, nous décrirons dans un premier temps les résultats de la série la plus informative identifiée dans la littérature. Nous rapporterons ensuite les données issues des 3 recommandations analysées. Chaque facteur de risque potentiel sera ensuite analysé en reprenant les données provenant de ces deux sources, complétées par les données éventuelles provenant d'une littérature spécifique complémentaire. Pour une lecture plus rapide, le lecteur pourra sauter l'analyse de ces références bibliographiques et se rendre directement au paragraphe III.3.2 où les facteurs pronostiques sont étudiés un à un en ne rappelant que les données essentielles issues des sources détaillées ci-dessous.

III.3.1. Données de la littérature

— *Données issues de la principale série pronostique*

Dans la série de Silverman *et al.* (8-11), les auteurs abordent dans un premier temps le rôle pronostique de la récidive tumorale, dans un deuxième temps étudient, en analyse univariée, les différents facteurs pronostiques potentiels puis réalisent une analyse multivariée.

Tumeurs récidivantes* vs *tumeurs primaires

Le taux de récidive par analyse de survie à 5 ans de l'ensemble des tumeurs primaires était de 10,6 %. Il était de 15,4 % pour les tumeurs récidivantes. La comparaison des courbes de survie sans récidive sur 10 ans pour ces deux types de tumeurs montrait une différence significative (p = 0,0002). Par analyse des courbes de survie sans récidives sur 5 ans, le meilleur pronostic des formes primaires était retrouvé dans le groupe curetage-électrocoagulation (taux de récidive à 5 ans : 13,2 % *vs* 18,1 % p = 0,002), dans le groupe exérèse chirurgicale (taux de récidive à 5 ans : 4,8 % *vs* 11,6 % p = 0,034) mais pas dans le groupe radiothérapie (taux de récidive à 5 ans : 7,4 % *vs* 9,5 % p = 0,552). Il apparaît donc que les tumeurs récidivantes ont un plus mauvais pronostic que les tumeurs primaires. Cependant, en l'absence d'appariement entre les deux groupes pour les autres facteurs pronostiques potentiels, on ne peut affirmer que le caractère récidivant est directement responsable du plus mauvais pronostic, en particulier du fait que les tumeurs récidivantes peuvent être déjà porteuses de facteurs de mauvais pronostic lors de leur prise en charge initiale à l'état de tumeur primaire.

Analyse univariée

Une analyse univariée a été réalisée dans le groupe des tumeurs primaires pour déterminer si certains facteurs avaient un effet sur les récidives : âge au moment du traitement, sexe, durée d'évolution déclarée par le patient avant traitement, taille de la lésion déterminée par son plus grand diamètre, localisation anatomique de la lésion déterminée en fonction de 3 zones (haut risque : nez, sillon naso-génien et naso-labial, oreilles, menton, région mandibulaire, péri-orale et péri-oculaire ; risque intermédiaire : cuir chevelu, front, région pré et postauriculaire, région malaire ; faible risque : cou, tronc et membres), période de traitement (1955-1963, 1964-1972 ou 1973-1982).

La taille de la lésion a une influence sur le taux de récidive dans le groupe curetage et dans le groupe radiothérapie. La différence n'est pas significative dans le groupe exérèse chirurgicale, ce résultat pouvant s'expliquer par le fait que 70 % des lésions de plus de 15 mm sont situées sur des sites à bas risque. Une tendance se dégage lorsque l'analyse porte uniquement sur les tumeurs de l'extrémité céphalique (n = 380).

Tableau 6.

Taille (mm)				0-5	6-9	10-14	15-19	20 et plus	p
Taux de récidive	Curetage			8,5 %	10,5 %	15,1 %	19,8 %	26,1 %	< 0,001
	Exérèse	Toutes localisations		2,9 %	6,9 %	6,7 %	1,9 %		0,280
		Tête	1955-1982	3,2 %	8 %	9 %			0,196
			1964-1982	2,2 %	5,2 %	10,1 %			ND
	Radiothérapie			4,4 %		9,5 %			0,01

La localisation a une influence sur le pronostic dans les groupes curetage et exérèse chirurgicale. Elle n'en a pas dans le groupe radiothérapie. La distinction entre zone à haut risque, risque intermédiaire et risque faible est retrouvée dans le groupe curetage. Dans le groupe exérèse la zone à faible risque conserve un taux de récidive inférieur, la stratification entre zone à risque intermédiaire et haut risque n'apparaissant pas, possiblement en raison du faible nombre de tumeurs traitées dans certaines régions et faisant considérer la tête dans son ensemble comme la zone à plus haut risque. Les taux de récidive les plus élevés sont cependant enregistrés au niveau des oreilles et du sillon naso-labial (42,9 % et 20,2 %). Dans le groupe radiothérapie moins de 1 % des tumeurs traitées par radiothérapie étaient situées sur la zone à bas risque. La répartition par zones à risque élevé et intermédiaire n'est pas retrouvée.

Tableau 7.

Localisation		Haut risque	Risque intermédiaire	Bas risque	p
Taux de récidive	Curetage	17,5 %	12,9 %	8,6 %	< 0,05
	Exérèse	6,6 %		0,7 %	0,009
	Radiothérapie	ND	ND	ND	ND

L'âge n'a d'influence sur le taux de récidive dans aucun groupe.

Tableau 8.

Âge (années)		14-49	50-59	60-69	70-79	80-90	p
Taux de récidive	Curetage	13,9 %	12,6 %	13,9 %	12,6 %	11,5 %	0,949
	Exérèse	1,9 %	5 %	4,7 %	8 %		0,318
	Radiothérapie	9,5 %		7 %	5,3 %	6,2 %	0,643

Le sexe n'a pas d'influence sur le taux de récidive dans le groupe curetage. Il existe plus de récidives chez les hommes dans le groupe exérèse. Une simple tendance non significative est retrouvée dans le groupe radiothérapie.

Tableau 9.

Sexe		H	F	p
Taux de récidive	Curetage	13,7 %	12,8 %	0,683
	Exérèse	6,6 %	3,1 %	0,05
	Radiothérapie	9,1 %	5,9 %	0,1

La durée d'évolution avant traitement n'a d'influence sur le taux de récidive dans aucun groupe.

Tableau 10.

Durée (mois)		0-4	5-10	11-23	24-59	60 et plus	p
Taux de récidive	Curetage	15,1 %	13,5 %	12,4 %	15,2 %	13,1 %	0,875
	Exérèse	3 %	5,8 %	8,3 %	3,7 %	2,2 %	0,488
	Radiothérapie	6 %	5,9 %	7,6 %	7,3 %	10,5 %	0,796

La période de traitement a une influence sur le taux de récidive dans le groupe curetage. Ce facteur n'a pas d'influence dans les groupes exérèse chirurgicale et radiothérapie.

Tableau 11.

Année		1955-1963	1964-1972	1973-1982	p
Taux de récidive	Curetage	17 %	12,3 %	7,3 %	0,05
	Exérèse	6 %	3,3 %	2,6 %	0,444
	Radiothérapie	6,1 %	8,7 %	8,5 %	0,511

Analyse multivariée

L'analyse multivariée retrouve les résultas suivants dans les 3 groupes.

Curetage : la taille ($p < 0,001$), la localisation ($p < 0,001$) et la période de traitement ($p = 0,012$) sont des facteurs pronostiques indépendants.

Exérèse : la localisation ($p = 0,010$), le sexe ($p = 0,004$) sont des facteurs pronostiques indépendants. L'âge, la durée d'évolution, la période de traitement et la taille ne sortent pas comme facteurs pronostiques indépendants de récidive.

Radiothérapie : la taille ($p = 0,003$) est un facteur pronostique indépendant. La localisation, l'âge, la durée d'évolution, le sexe et la période de traitement ne sortent pas comme facteurs pronostiques indépendants de récidive.

Les résultats des analyses univariées et multivariées sont synthétisés dans le *tableau 12*.

Tableau 12.

Traitement	Âge		Sexe		Durée		Taille		Localisation		Période	
	AU	AM	AU	AM	AU	AM	AU	AM	AU	AM	AU	AM
Curetage	NS	NS	NS	NS	NS	NS	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,001	0,05	0,012
Exérèse	NS	NS	0,05	0,004	NS	NS	NS (0,28)	NS	0,009	0,01	NS	NS
Radiothérapie	NS	NS	NS (0,1)	NS	NS	NS	0,01	0,003	ND	ND	NS	NS

AU : analyse univariée ; AM : analyse multivariée ; NS : non significatif ; ND : non disponible

Au total, cette cohorte rétrospective biaisée du fait de l'absence d'appariement pour le sous-type clinique et histologique (niveau 3) montre que :

- l'âge et la durée d'évolution ne sont pas des facteurs pronostiques ;
- la taille et la localisation sont des facteurs pronostiques. La distinction entre zone à haut risque, risque intermédiaire et bas risque n'apparaît clairement que pour la série curetage ;
- le rôle du sexe comme facteur pronostique ne peut être affirmé ni éliminé.

Le rôle de la période de traitement dans la série curetage illustre les variations de compétence des opérateurs et les modifications de recrutement avec le développement de la chirurgie micrographique qui avec le temps s'est vu réserver les formes de mauvais pronostic.

— *Données issues des recommandations*

Les facteurs pronostiques retenus par les 3 recommandations étudiées sont rapportés puis les critères appliqués à chaque facteur sont explicités recommandation par recommandation.

La taille, la localisation de la tumeur, le sous-type clinique du fait de la bonne ou de la mauvaise définition des marges de la tumeur, le caractère récidivant sont retenus par les 3 recommandations.

L'immunosuppression est retenue par la BAD et le NCCN.
La survenue sur un site de radiothérapie n'est retenue que par le NCCN. Le NHMRC retient par ailleurs l'exérèse incomplète, la modalité thérapeutique et la nævomatose basocellulaire.

Tableau 13 résumant les facteurs pronostiques retenus dans les 3 recommandations récentes concernant le carcinome basocellulaire.

NHMRC, 2002 (1)	BAD, 1999 (2)	NCCN, 2003 (3)
• Taille et profondeur d'invasion (stade TNM*) • Localisation • Sous-type clinique • Sous-type histologique • Récidives • Modalité thérapeutique • Exérèse incomplète • Engainement périnerveux • Nævomatose basocellulaire	• Taille • Localisation • Sous-type clinique/définition des limites de la tumeur • Sous-type histologique • Récidive • Immunosuppression	• Taille • Localisation • Définition des limites de la tumeur • Sous-type histologique • Récidive • Immunosuppression • Radiothérapie antérieure • Engainement périnerveux

*cf. annexe V

Recommandations du NHMRC (1)

Les facteurs pronostiques retenus par l'*Australian Cancer Network* sont précisés dans le *tableau 14*.

Tableau 14.

Facteur pronostique	Critères retenus		
	Stade	**Taille**	**Taux de contrôle à 5 ans**
Taille et profondeur d'invasion	T1	≤ 2 cm	95
	T2	> 2 cm et ≤ 5 cm	88
	T3	> 5 cm	50
	T4	Invasion des tissus sous-cutanés	
Sous-type clinique et histologique	Les formes superficielles et nodulaires ont des limites souvent plus nettes que les formes sclérodermiformes et infiltrantes qui ont des taux de récidive plus élevés. La forme métatypique a également des taux de récidive plus élevés.		
Localisation	Les tumeurs situées sur la face et particulièrement sur et autour du nez, des paupières et des oreilles ont des taux de récidive plus élevés.		
Récidive	La récidive est un facteur de mauvais pronostic.		
Modalité thérapeutique	La chirurgie d'exérèse reste le traitement de choix. La radiothérapie, le curetage-électrocoagulation, la cryothérapie donnent des taux de contrôle qui vont respectivement en diminuant. L'interféron, le laser, la photothérapie dynamique doivent être considérés comme expérimentaux.		
Exérèse incomplète	Le risque de récidive après exérèse incomplète est de 30 %. Il est plus important si les marges profondes et latérales sont atteintes.		
Extension périneurale	Rare, elle nécessite un avis spécialisé.		
Nævomatose basocellulaire	La fréquence de carcinomes basocellulaire est élevée tout au long de la vie.		

Recommandations de la BAD (2)
Les facteurs pronostiques retenus sont rappelés dans le *tableau 13*. La valeur retenue pour séparer les tumeurs de grande taille et de petite taille est de 2 cm. Les localisations sont divisées en haut risque et bas risque sans précision quant aux zones qui leur correspondent. Les types cliniques distingués sont les types nodulaires, superficiels et sclérodermiformes.

Recommandations du NCCN (3)
Les facteurs pronostiques retenus sont précisés dans le *tableau 15*.

Tableau 15.

Facteur pronostique	Bas risque	Haut risque
Localisation/taille	Zone L < 20 mm Zone M < 10 mm Zone H < 6 mm*	Zone L ≥ 20 mm Zone M ≥ 10 mm Zone H ≥ 6 mm
Limites de la tumeur	Bien définie	Mal définie
Récidive	Non	Oui
Immunodépression	Non	Oui
Site de radiothérapie	Non	Oui
Sous-type histologique	Nodulaire, superficiel	Sclérodermiforme, micronodulaire, mixte infiltrant
Extension périneurale	Non	Oui

* Certaines localisations constituent un facteur de mauvais pronostic quelle que soit la taille dans certaines situations cliniques ; zone H : région H de la face (région centrofaciale, paupières, sourcils, régions péri-orbitaires, nez, lèvres, menton, mandibules, régions pré et postauriculaires, tempes, oreilles), organes génitaux, mains, pieds ; zone M : joues, front, cuir chevelu, cou ; zone L : tronc et membres.

III.3.2. Analyse des facteurs pronostiques

— *La récidive tumorale*

Dans la série de Silverman *et al*., le taux de récidive des tumeurs primaires est inférieur au taux de récidive des tumeurs récidivantes (10,6 % *vs* 15,4 %, p = 0,002), cette différence étant retrouvée dans les sous-groupes curetage-électrocoagulation (13,2 % *vs* 18,1 %, p = 0,002) et exérèse chirurgicale (4,8 % *vs* 11,6 %, p = 0,034) mais pas dans le sous-groupe radiothérapie. Dans cette série, les tumeurs récidivantes ont un plus mauvais pronostic que les tumeurs primaires sans que l'on puisse affirmer que le caractère récidivant constitue un facteur de risque indépendant (niveau 3).
La récidive tumorale est retenue comme facteur de mauvais pronostic dans les 3 recommandations analysées.
D'autres études de moindre qualité (niveau 4) viennent confirmer ce facteur pronostique :
Les taux de récidive à court terme et à long terme rapportés dans les 2 revues systématiques de Rowe *et al*. (5,6) sont résumés dans le *tableau 16*.

Tableau 16.

	Tumeurs primaires				Tumeurs récidivantes			
Type de traitement	**Nombre de séries étudiées**	**Nombre de tumeurs**	**TR moyen à CT (valeurs extrêmes)**	**TR moyen à LT (valeurs extrêmes)**	**Nombre de séries étudiées**	**Nombre de tumeurs**	**TR moyen à CT (valeurs extrêmes)**	**TR moyen à LT (valeurs extrêmes)**
Exérèse chirurgicale	CT : 27 LT : 10	CT: 5 560 LT: 2 606	2,8 % (0-10,3)	10,1 % (1,2-23,4)	CT : 12 LT : 5	CT: 950 LT : 552	13,5 % (4,4-24)	17,4 % (5-0,2)
Cryochirurgie	CT : 13 LT : 1	CT: 2 462 LT : 269	3,7 % (2-12,9)	7,5 %	CT: 3 LT : 0	CT : 261 LT : 0	13 % (8-18,9)	ND
Curetage-électrocoagulation	CT : 12 LT : 10	CT : 3 664 LT : 3 573	4,7 % (1,8-25)	7,7 % (1,3-18,8)	CT : 5 LT : 1	CT : 222 LT : 115	33,3 % (7,7-58,9)	40 %
Radiothérapie	CT : 18 LT : 13	CT : 6 072 LT : 4 695	5,3 % (2,8-10)	8,7 % (4,1-31)	CT : 4 LT : 2	CT : 227 LT : 102	35,7 % (12,5-51,3)	9,8 % (9-11,4)
Toutes techniques sauf chirurgie micrographique	CT : 72 LT : 34	CT : 17 758 LT : 11 143	4,2 %	8,7 %	CT : LT :	CT : 1 660 LT : 739	19,1 %	19,9 %
Chirurgie micrographique	CT : 1 LT : 2	CT : 367 LT : 7 660	1,4 %	1,0 % (0,7-1,8)	CT : 2 LT : 4	CT : 230 LT : 3 009	5,2 % (4,2-10)	5,6 % (3,4-12,5)

CT : court terme ; LT : long terme.

Les taux de récidive après traitement de tumeurs récidivantes apparaissent comme supérieurs aux taux de récidive après traitement de tumeurs primaires (19,9 % *vs* 8,7 % pour les modalités non-Mohs et 5,6 % *vs* 1 % pour la chirurgie micrographique, taux de récidive à long terme). Cette conclusion se fonde cependant sur la comparaison de séries sans aucun appariement pour les autres facteurs pronostiques potentiels.

Dans l'étude de Rigel *et al*. (42) il existe une différence significative dans le taux de récidive entre tumeurs primitives et tumeurs récidivées (1,8 % *vs* 3,4 %, p = 0,008). Le taux de récidive est de 6 % pour les tumeurs ayant déjà été traitées à 3 reprises par électrocoagulation-curetage ou à 2 reprises par chirurgie conventionnelle et de 2,9 % pour celles déja traitées par radiothérapie.

Le problème de la taille des tumeurs récidivantes par rapport à la taille des tumeurs primaires est abordé dans 2 études. Bentkover constate, dans une étude rétrospective sur une période de 10 ans, à propos de 557 CBC de la tête et du cou, et comparant la chirurgie de Mohs à une technique particulière d'examen extemporané, une différence significative dans la taille entre tumeurs récidivantes et non récidivantes de la tête et du cou : 1,56 cm *vs* 1,04 cm (44). Dans la série de Roenigk, les tumeurs récidivantes sont également de plus grande taille que les tumeurs primaires (pourcentage de tumeurs > 2 cm : 33 % *vs* 8 %, p < 0,001). Cette augmentation de taille pourrait expliquer pour une part le plus mauvais pronostic des formes récidivantes.

Conclusion : la récidive est un facteur de mauvais pronostic dont le caractère indépendant ne peut être affirmé (niveau 3). L'aggravation du pronostic avec le nombre de récidives est possible mais n'est pas démontrée formellement.

— *La taille*

Dans la série de Silverman, la taille apparaît comme un facteur pronostique de récidive en analyse univariée et multivariée dans les sous-groupes curetage et radiothérapie.

La taille est retenue comme facteur pronostique dans les 3 recommandations.
Le problème qui se pose est celui du choix, pour une part arbitraire, des valeurs seuils permettant de déterminer les différents groupes à risque.
Le NHMRC indique des taux de récidive croissants en fonction du stade T de la classification TNM (annexe V) et dans le reste de la recommandation considère que les tumeurs de grande taille sont celles > 2 cm. C'est la valeur également retenue par la BAD pour séparer les tumeurs de grande taille et de petite taille. Le NCCN retient des valeurs seuils différentes en fonction de la topographie (cf. *tableau 15*). Les auteurs de cette recommandation se fondent sur une analyse en sous-groupe de la série curetage de Silverman. Sur la période 1973-1982 l'analyse du taux de récidive en fonction de la taille dans les différents sous-groupes de localisation (haut risque, risque intermédiaire, faible risque) montre une différence significative pour une valeur seuil de 6 mm dans le sous-groupe de localisation à haut risque (4,5 % *vs* 17,6 %, p = 0,047) et de 10 mm dans le sous-groupe des tumeurs à risque intermédiaire (5,3 % *vs* 22,7 %, p = 0,023). Cette analyse montre que dans les zones à faible risque le taux de récidive est indépendant de la taille. L'existence d'une liaison entre le facteur taille et le facteur localisation n'est pas démontrée formellement dans l'étude. La recommandation appliquée à l'ensemble des carcinomes basocellulaires se fonde donc sur une extrapolation des résultats du sous-groupe curetage et retient arbitrairement une taille limite de 2 cm pour les localisations à faible risque.
Le NHMRC retient que les tumeurs avancées qui peuvent avoir un envahissement des tissus sous-jacents cartilagineux ou osseux sont plus difficiles à traiter. Elles sont moins bien limitées et le traitement radical chirurgical peut être source d'une morbidité qui rend le geste impossible ou inacceptable par le malade (1).
Dans l'étude de Rigel *et al*. (42), le taux de récidive à 5 ans augmente avec la taille (< 1 cm : 1,4 %, 1-1,9 cm : 2,4 %, 2-2,9 cm : 2,8 %, 3-3,9 cm : 3,2 %, 4-4,9 cm : 6,7 %, ≥ 5 cm : 7,8 %, p = 0,01).

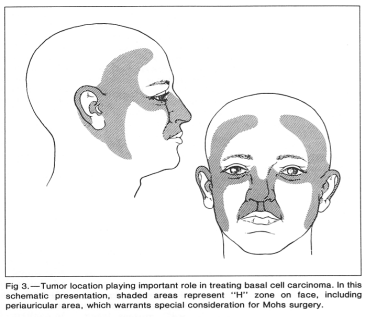
Conclusion : le taux de récidive augmente en fonction de la taille de la tumeur primitive (niveau 3). La détermination des valeurs seuils permettant de définir les différents groupes à risque de récidive comporte une part d'arbitraire ; la limite de 2 cm admise par la plupart des recommandations est reprise par le groupe de travail pour distinguer sur ce critère un groupe à haut risque et un groupe à bas risque.

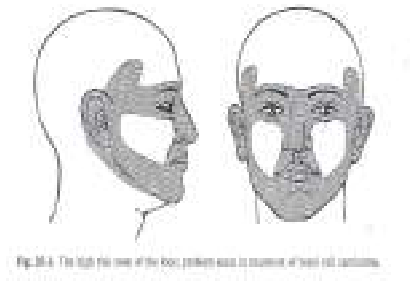
— *La localisation*

Dans la série de Silverman, la localisation apparaît comme un facteur pronostique de récidive dans les sous-groupes curetage et exérèse chirurgicale et lorsque les différentes localisations sont réparties en 3 zones : haut risque (nez, sillon naso-génien et naso-labial, oreilles, menton, région mandibulaire, péri-orale et péri-oculaire), risque intermédiaire (cuir chevelu, front, région pré et postauriculaire, région malaire) et faible risque (cou, tronc et membres). Les auteurs précisent que la détermination de ces 3 zones a été établie à partir des résultats de l'étude mais ne précisent pas la méthode utilisée. La distinction entre zone à haut risque, risque intermédiaire et risque faible n'est retrouvée que dans le groupe curetage. Dans le groupe exérèse**,** la zone à faible risque conserve un taux de récidive inférieur, la stratification entre zone à risque intermédiaire et haut risque n'apparaissant pas et faisant considérer la tête dans son ensemble comme la zone à plus haut risque. Le groupe radiothérapie n'est pas analysable pour ce facteur en raison d'un biais majeur de recrutement.

Les 3 recommandations étudiées retiennent la localisation comme facteur pronostique de récidive. Pour le NHMRC, les tumeurs de la face et particulièrement celles situées sur et autour du nez, des paupières et des oreilles ont un plus mauvais pronostic. Les zones à risque ne sont pas précisées dans la recommandation de la BAD. Dans la recommandation du NCCN, 3 zones sont distinguées en se fondant sur la description de Swanson *et al*. de 1983 pour les zones à haut risque de la face (45) (cf. *tableau 17*). La description proposée correspond cependant à une publication ultérieure (1998) du même auteur (46) dans laquelle la définition des zones à risque est légèrement différente en incluant le menton et la région mandibulaire. La détermination de la zone H par Swanson est fondée selon l'auteur sur l'augmentation du risque de récidive (45,46) et sur des considérations fonctionnelles et esthétiques en chirurgie de Mohs (45). Elle n'est pas argumentée. Comparés aux zones définies dans la série de Silverman, les organes génitaux, les mains et les pieds sont inclus dans la région à haut risque, de même que la région pré et post-auriculaire. Le cou est considéré comme une zone à risque intermédiaire.

Tableau 17. Comparaison des schémas des zones à risque de la face selon Swanson, 1983 et 1998 (45,46) et Silverman, 1991 (9).





Silverman, 1991	*Swanson, 1983*	*Swanson, 1998 et NCCN*

Tableau 18. Comparaison des zones à risque selon la recommandation du NCCN, 2003 (3) et Silverman, 1991 (9).

Zone	NCCN, 2003 (3)	Silverman, 1991 (9)
Haut risque	• région centrofaciale, lèvres, nez • région pré et postauriculaire, tempes, oreilles • paupières, sourcils, région péri-orbitaire • menton et mandibules • organes génitaux, mains, pieds	• nez, sillon naso-génien et naso-labial, région péri-orale • oreilles • région péri-oculaire • menton et région mandibulaire
Risque intermédiaire	• cuir chevelu • front • joues • cou	• cuir chevelu • front • région malaire • région pré et postauriculaire
Risque faible	• tronc et membres	• tronc et membres • cou

Dans leur étude, Roenigk *et al*. (12) évaluent l'influence de la localisation sur le pronostic en comparant les pourcentages de tumeurs récidivantes (lors de la prise en charge) en fonction du site tumoral. Le pourcentage de tumeurs récidivantes pour chaque localisation

a été comparé au pourcentage de tumeurs récidivantes pour l'ensemble des autres sites, fournissant les OR suivants :

Tableau 19.

Localisation	Nombre total de tumeurs	Pourcentage de tumeurs récidivantes	OR (IC 95)	% de tumeurs > 2 cm
Nez	410	24 %	2,38 (1,79-3,19)	4 %
Oreilles	51	20 %	1,43 (0,7-2,92)	13 %
Région oculaire	120	17 %	1,17 (0,7-1,95)	10 %
Reste de la face	463	15 %	1,04 (0,78-1,39)	16 %
Lèvres	63	14 %	0,96 (0,46-1,98)	7 %
Membres inférieurs	27	11 %	0,72 (0,21-2,44)	25 %
Cou/cuir chevelu	185	9 %	0,55 (0,33-0,92)	12 %
Tronc	243	4 %	0,22 (0,11-0,41)	20 %
Membres supérieurs	56	2 %	0,10 (0,01-0,73)	15 %
Globe oculaire	1	1		
ND	1	0		
Total	1 620	239		

Dans cette série, les tumeurs récidivantes sont donc significativement plus fréquentes sur le nez et significativement moins fréquentes sur le tronc, les membres supérieurs et le cou/cuir chevelu. La comparaison étant faite par rapport à l'ensemble des autres localisations et non par rapport aux localisations ayant le pourcentage le plus faible, on ne peut exclure une augmentation de la fréquence des formes récidivantes sur les autres régions de la face par rapport au tronc et aux membres supérieurs. Il faut noter l'absence dans cette étude d'appariement ou d'analyse multivariée tenant compte des autres facteurs pronostiques potentiels. Les différences mises en évidence pourraient donc ne pas être dues à la localisation en elle-même mais à d'autres facteurs pronostiques associés. À cet égard, la taille ne peut pas être retenue comme un facteur de confusion dans la mesure où le pourcentage de tumeurs supérieures à 2 cm est plus faible dans les localisations où la fréquence des tumeurs récidivantes est la plus élevée.

Dans l'étude de Rigel *et al*. (42), le taux de récidive varie significativement en fonction de la localisation (p = 0,0007). Rappelons que les effectifs de chaque groupe ne sont pas détaillés dans cette étude, de même que la nature du taux de récidive étudié. Les taux rapportés sont détaillés dans le *tableau 20*.

Tableau 20.

Localisation	Taux de récurrence	
Région rétro-auriculaire	14,0 %	
Oreilles	4,8 %	
Région péri-orbitaire	3,8 %	
Scalp	3,4 %	
Tronc	2,9 %	
Menton	2,6 %	**p = 0,0007**
Nez	2,4 %	
Front	1,7 %	
Joue	1,3 %	
Cou	1,3 %	
Région péri-orale	1,1 %	
Membres	0 %	

Certaines hypothèses non démontrées sont proposées pour expliquer le rôle pronostique de certaines localisations. Les difficultés chirurgicales, l'extension tumorale en profondeur dans les follicules pileux et la notion de plans de fusions embryonnaires de moindre résistance, localisées dans certaines zones pré et rétro-auriculaires, paranasales, ou au niveau du canthus interne favoriseraient l'extension tumorale notamment de façon perpendiculaire (47,48). Wentzell ne retrouve cependant sur 41 prélèvements histologiques réalisés sur 5 cadavres frais aucune structure identifiable de type plan de fusion embryonnaire. La richesse de ces zones en nerfs, la proximité du périchondre ou du périoste, ainsi que la richesse en glandes sébacées et la nature conservatrice du traitement pourraient expliquer à elles seules la progression tumorale et les taux de récidive (49).

Conclusion : la localisation constitue un facteur pronostique de récidive du carcinome basocellulaire (niveau 3). Plusieurs subdivisions, différentes les unes des autres, en zone à haut risque, zone à risque intermédiaire et zone à faible risque ont été proposées. Elles ne permettent pas de déterminer avec précision quelles sont les zones à risque de récidive. Il en ressort cependant que l'extrémité céphalique est une topographie à risque de récidive plus élevé que le tronc et les membres. Parmi les topographies céphaliques la région centrofaciale (nez, bouche), oculaire et auriculaire et les zones qui les circonscrivent sont plus à risque que les autres localisations céphaliques (niveaux 4). Dans un but pratique le groupe de travail a défini trois zones à risque. Une zone à haut risque sur et autour des régions centrofaciale (nez, bouche), oculaire et auriculaire. Une zone à risque intermédiaire au niveau du reste de la tête (cuir chevelu, front, joues, menton). Une zone à faible risque sur le cou, le tronc et les membres.

— *Le sous-type clinique*

Le rôle du sous-type clinique n'est pas étudié dans la série de Silverman.
Les 3 recommandations retiennent l'aspect morphologique de la tumeur et plus particulièrement le caractère bien ou mal limité des bords comme facteur pronostique. Le NHMRC traite parallèlement l'aspect clinique et histologique et retient les formes superficielles et nodulaires comme étant habituellement bien limitées et d'exérèse facile et les formes infiltrantes et sclérodermiformes comme étant mal limitées, rendant la définition des limites d'exérèse plus difficile. La BAD distingue les types nodulaire, superficiel et sclérodermiforme. Le NCCN ne précise pas quels types cliniques doivent être considérés comme mal limités.
Aucune littérature permettant d'étudier spécifiquement le rôle du sous-type clinique n'a été identifiée. En revanche, comme l'a fait le NHMRC, une analyse des études traitant des facteurs pronostiques histologiques permet par corrélation anatomoclinique de proposer des formes cliniques à risque de récidive (cf. chapitre III.4).

Conclusion : selon l'avis du groupe de travail, les formes mal limitées cliniquement ou sclérodermiformes doivent être considérées comme étant à risque de récidive augmenté.

— *L'immunosuppression*

Ce facteur, non étudié dans la série de Silverman, n'est pas retenu par le NHMRC comme facteur pronostique contrairement au cas du carcinome épidermoïde. Il est retenu par la BAD sans justification. Le NCCN, en se fondant sur quelques cas rapportés dans la

littérature et sur l'expérience des membres du groupe de travail, retient l'immunosuppression comme un facteur de mauvais pronostic.
Le rôle de l'immunosuppression dans la physiopathologie du carcinome basocellulaire a été abordé *via* des études de mesure de prévalence et d'incidence de la tumeur dans des populations d'immunodéprimés (20,50-52). Les résultats, non détaillés dans ce document car en dehors du champ de l'évaluation du pronostic, montrent un rôle potentiel de l'immunosuppression systémique et/ou local dans le développement du carcinome basocellulaire, même si ce rôle est moins évident que pour le carcinome épidermoïde.
Le pronostic des carcinomes basocellulaires développés chez les patients immunodéprimés n'est abordé que dans des petites séries de cas non comparatives et non représentatives ou dans des cas cliniques isolés rapportés dans la littérature (53-55). Il ne peut donc être évalué.

Conclusion : les données disponibles suggèrent le rôle potentiel de l'immunosuppression dans le développement des carcinomes basocellulaires même si ce rôle apparaît beaucoup moins nettement que pour le carcinome épidermoïde. En revanche, aucune étude démontrant le mauvais pronostic des carcinomes basocellulaires survenant chez des patients immunodéprimés n'a été identifiée.

— *La radiothérapie antérieure*

Ce facteur n'est pas étudié dans la série de Silverman.
Concernant les tumeurs développées sur un site de radiothérapie antérieure réalisée pour une autre indication, ce facteur n'est retenu comme étant de mauvais pronostic que par le NCCN en se fondant sur un accord professionnel et quelques descriptions rapportées dans la littérature. Les cas rapportés dans la littérature (56-58) ne permettent pas de déterminer le pronostic du carcinome basocellulaire dans ce contexte particulier.
Le pronostic des tumeurs récidivantes après traitement par radiothérapie a été étudié dans une étude comparant ce type de carcinome basocellulaire à des formes récidivantes après un autre type de traitement (59). Vingt-cinq CBC et 2 carcinomes mixtes récidivants après radiothérapie exclusive ou associée à un autre traitement ont été comparés à 27 CBC récidivants après traitement par chirurgie, curetage, cryochirurgie ou 5 FU et appariés pour le sexe, l'âge, la localisation et la taille. Tous les cas ont été traités par chirurgie de Mohs et évalués sur trois critères : le nombre de recoupes nécessaires à l'exérèse complète de la tumeur, le rapport de la surface d'exérèse par rapport à la surface apparente de la tumeur en préopératoire, l'envahissement des tissus sous-cutanés (périchondre, périoste, cartilage, os). Une différence significative était présente pour les 2 derniers critères en termes de comparaison de moyenne entre les 2 groupes (859 ± 1 016 *vs* 372 ± 504, $p < 0,05$ et 59 % *vs* 22 %, $p < 0,01$ respectivement). La différence pour le nombre de recoupes (2,11 ± 1,09 *vs* 1,74 ± 0,59) n'était pas significative. La faible taille de la série qui n'est de ce fait pas représentative de l'ensemble des CBC, la négativité de l'un des trois critères de jugement et le caractère indirect de ces critères de jugement par rapport au risque de récidive doivent modérer l'interprétation de cette étude. Elle indiquerait néanmoins que les CBC récidivants après radiothérapie sont plus difficiles à évaluer en termes de limite clinique par rapport aux autres CBC récidivants (niveau 3).

Conclusion : le pronostic des carcinomes basocellulaires survenant sur une zone de radiothérapie antérieure ne peut être déterminé. Les limites tumorales des formes récidivantes après radiothérapie pourraient être plus difficiles à évaluer.

— *Âge*

Dans la série de Silverman, l'âge ne constitue pas un facteur pronostique de récidive.
Il n'est pas retenu comme un facteur pronostique par le NHMRC, le NCCN et la BAD.

Conclusion : il n'existe pas d'argument pour retenir l'âge comme facteur pronostique des carcinomes basocellulaires.

— *Sexe*

Dans la série de Silverman, le sexe ne constitue un facteur pronostique que dans le sous-groupe exérèse avec plus de récidives chez les hommes.
Le NHMRC, le NCCN et la BAD ne retiennent pas le sexe comme facteur pronostique.

Conclusion : le sexe ne peut pas être retenu comme un facteur de risque de récidive.

— *Durée d'évolution*

La durée d'évolution ne constitue pas un facteur pronostique de récidive dans la série de Silverman.
Ce critère n'est pas retenu par les 3 recommandations étudiées.
Doivent être mises à part les formes négligées pendant de nombreuses années et aboutissant à des formes géantes et métastatiques qui restent exceptionnelles.

Conclusion : la durée d'évolution ne constitue pas un facteur pronostique.

— *La nævomatose basocellulaire*

Il s'agit d'une maladie génétique se traduisant par la survenue précoce et récurrente de carcinomes basocellulaires. Elle n'est pas abordée dans cette recommandation.

— *La modalité thérapeutique*

La modalité thérapeutique n'est pas considérée ici comme facteur pronostique pour deux raisons. En premier lieu, il ne s'agit pas d'un facteur pronostique qui dépend de la tumeur mais de sa prise en charge. En second lieu, étudier le rôle pronostique de la modalité thérapeutique revient à évaluer les différents traitements, ce sujet faisant l'objet du chapitre IV de ce document.

— *Autres critères pour étudier le pronostic des CBC*

Métastases

La survenue de métastases est un événement exceptionnel dans le cadre du carcinome basocellulaire [0,0028 % à 0,1 % (60)]. Les quelques cas rapportés dans la littérature sont peu contributifs pour l'étude des facteurs pronostiques.
La série de Lo (56) rapporte 12 cas colligés entre 1936 et 1989 dans le département de chirurgie de Mohs de l'Université du Wisconsin pour lesquels l'aspect histologique était identique sur la tumeur primaire et la métastase. Une revue de la littérature publiée en 1980

rapporte les caractéristiques de 38 cas de CBC métastatiques rapportés dans 24 publications. La plupart des métastases étaient ganglionnaires.
Dans la série de Lo, la majorité des cas avaient une très longue durée d'évolution (14 ans en moyenne, 7-34 ans), correspondaient à des récidives (11/12), la moitié ayant été précédemment irradiés et 2 étant survenus sur une zone d'irradiation antérieure pour acné. Dix tumeurs étaient localisées sur la face. Leur taille allait de 3,6 cm à 20 cm de plus grand diamètre. Une extension périneurale était notée dans 5 cas.
Dans la revue de Blewitt *et al*. (61), la plupart des tumeurs étaient situées sur la face ou le cuir chevelu, étaient de grande taille et/ou comportaient un envahissement en profondeur et présentaient une longue durée d'évolution avec des récidives multiples après traitement par chirurgie et/ou radiothérapie. La durée d'évolution allait de 4 à 25 ans (11 ans en moyenne).
Conclusion : les petites séries de cas rapportés ne permettent pas d'identifier les facteurs pronostiques de survenue de métastases dans le cadre du carcinome basocellulaire. La survenue de métastases dans le carcinome basocellulaire est exceptionnelle.

Mortalité

La mortalité liée au carcinome basocellulaire est également très faible, rendant ce critère peu pertinent pour l'étude des facteurs pronostiques.
La série de Weinstock (62) collige tous les cas de décès par carcinome cutané enregistrés à Rhode Island entre 1979 et 1987. Elle montre une mortalité par CBC de 0,088/100 000. L'âge moyen était de 85 ans et 4 des 10 décès par carcinome basocellulaire étaient associés à un refus de traitement par le patient et 1 cas associé à un retard majeur de prise en charge.
La mortalité des formes métastatiques est abordée dans la série de 12 carcinomes basocellulaires métastatiques rapportée par Lo (56), le taux de survie à 5 ans était de 2/12 après traitement combinant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.
Conclusion : les facteurs associés à la mortalité ne peuvent pas être identifiés à partir des séries rapportées. La mortalité des CBC est très faible.

Conclusion : l'analyse des formes métastatiques et léthales de carcinome basocellulaire ne fournit pas de niveau de preuve satisfaisant pour l'étude des facteurs pronostiques de cette tumeur.

III.4. Facteurs histologiques

Le rôle pronostique des facteurs histologiques a été étudié dans les 3 recommandations du NHMRC (1), du NCCN (3) et de la BAD (2). Les 3 recommandations retiennent le sous-type histologique comme facteur histo-pronostique. Le NHMRC (1) et le NCCN (3) retiennent également l'invasion périneurale. En raison de la faible justification de ces recommandations, une analyse bibliographique spécifique a été réalisée.

III.4.1. Le sous-type histologique

Les sous-types retenus par le NHMRC comme étant de mauvais pronostic sont les sous-types sclérodermiforme, infiltrant et métatypique. Ceux retenus par le NCCN sont les sous-types sclérodermiforme, mixte infiltrant et micronodulaire. Aucune donnée concernant les sous-types histologiques agressifs n'est fournie par la BAD. Deux types d'études ont permis d'évaluer la pertinence de ce facteur pronostique : celles étudiant l'extension

infraclinique en fonction du sous-type histologique et celles étudiant le taux de récidive en fonction du sous-type histologique.

Sous-type histologique et extension infraclinique

Quatre études analysant l'extension infraclinique du CBC ont été retenues.

Sexton *et al.* ont recherché la présence de cellules tumorales sur les berges d'exérèse de 467 CBC et corrélé les résultats aux sous-types histologiques (63). La technique chirurgicale de résection (particulièrement la taille des marges) n'était pas précisée.

Tableau 21. Évaluation de l'envahissement des marges d'exérèse selon le sous-type histologique rapporté dans l'étude de Sexton *et al.*, 1990 (63).

Sous-type histologique	Nombre d'excisions	Marges positives (%)
Nodulaire	94	6 (6,4)
Micronodulaire	59	11 (18,6)
Superficiel	56	2 (3,6)
Infiltrant	34	9 (26,5)
Sclérodermiforme	6	2 (33,3)
Nodulaire-micronodulaire	115	19 (16,5)
Mixte avec infiltrant	103	31 (30,1)
Total	467	80 (17,1)

Les marges d'exérèse étaient plus souvent atteintes pour les sous-types sclérodermiformes (33,3 %), infiltrants (26,5 %) et micronodulaires (18,6 %). Elles l'étaient plus rarement pour les sous-types superficiels (3,6 %) et nodulaires (6,4 %). Les marges étaient atteintes pour 16,5 % des CBC mixtes associant une forme nodulaire et micronodulaire et 30,1 % des CBC mixtes infiltrants. Il existe une association significative entre la présence de cellules tumorales sur les berges de résection et le sous-type histologique du CBC ($p < 0,001$), le groupe des formes nodulaires et superficielles présentant significativement moins de marges positives par rapport au groupe des formes micronodulaires, infiltrantes et mixtes avec infiltration ($p < 0,001$).

Batra et Kelley (64), à partir d'une étude rétrospective, ont étudié l'extension infraclinique en se fondant sur le nombre de recoupes nécessaires à l'exérèse complète de la tumeur en chirurgie de Mohs. Ils ont ainsi montré que l'extension infraclinique du sous-type sclérodermiforme (comprenant en fait les sous-types sclérodermiformes, infiltrants et micronodulaires) est significativement plus fréquente que celle du CBC nodulaire (comprenant en fait les sous-types nodulaires et superficiels) ($p < 0,01$; OR : 2,3).

Hendrix et Parlette (65) ont comparé l'extension infraclinique du CBC micronodulaire et du CBC nodulaire. L'étude a été menée à partir de deux groupes de 69 CBC traités par chirurgie micrographique de Mohs. Les groupes étaient appariés pour la localisation tumorale, la taille, le nombre de récidives, le traitement préalable, l'âge et le sexe du patient. L'extension infraclinique était mesurée en millimètres, par le degré d'infiltration des différentes structures en profondeur et par le nombre de recoupes péritumorales lors de la chirurgie de Mohs. L'extension infraclinique était significativement supérieure dans le groupe des CBC micronodulaires par rapport aux nodulaires. L'infiltration en profondeur était également plus importante pour les CBC micronodulaires par rapport aux CBC nodulaires pour les formes primitives et récidivantes avec une différence significative (respectivement $p = 0,002$ et $p = 0,003$).

Des résultats identiques sont obtenus par Breuninger et Dietz (66) à partir d'une étude prospective de 1 146 CBC composés de 916 formes solides, 230 fibrosantes et 258

superficielles. Aucune définition des différents sous-types histologiques n'est mentionnée dans l'étude. Le sous-type fibrosant montrait une extension infraclinique plus importante avec une différence significative ($p < 0,001$) par rapport aux sous-types solides et superficiels.
Conclusion : les CBC micronodulaires, infiltrants et sclérodermiformes ont une extension infraclinique plus importante que les formes superficielles et nodulaires (niveau 4). Ils sont donc susceptibles d'être l'objet d'exérèses incomplètes plus fréquentes.

Sous-type histologique et récidive
L'analyse de ce type d'étude est souvent rendue difficile par la variabilité des terminologies employées pour définir les sous-types de CBC et par les différences dans la durée de suivi des patients (variant de 6 mois à 10 ans).
Une seule étude analysant le taux de récidive en fonction du sous-type histologique a été retenue.
Roenigk *et al*. (12) ont évalué l'influence du sous-type histologique sur le pronostic en comparant les taux de récidives tumorales en fonction du sous-type histologique.

Tableau 22. Taux de récurrence selon le sous-type histologique rapportés dans l'étude de Roenigk *et al*., 1986 (12).

Type histologique	Nombre total de tumeurs	Pourcentage de tumeurs récidivantes	OR
Multifocal	2	50 %	5,80
Sclérodermiforme	54	37 %	3,62*
Métatypique	15	33 %	2,93
Mixte	109	21 %	1,60
Nodulaire	819	15 %	1,09
Kératosique	27	15 %	1,01
Adénoïde	112	9 %	0,55
Kystique	60	8 %	0,52
Superficiel	159	6 %	**0,32***
Nævomatose basocellulaire	9	0	0,30
Tumeur fibro-épithéliale	3	0	0,82
NS	251	15 %	1,00
Total	1 620		

* Statistiquement significatif par comparaison à tous les autres sous-types avec un intervalle de confiance de 95 %. Les limites de l'IC 95 % ne sont pas fournies dans l'article.

Cette analyse montre le meilleur pronostic des formes superficielles (OR = 0,32) et le pronostic péjoratif du sous-type sclérodermiforme (OR = 3,62), le CBC nodulaire ayant un pronostic intermédiaire (OR = 1,09). Elle suggère le mauvais pronostic des formes métatypiques et multifocales dont les effectifs des groupes sont cependant trop faibles pour permettre de conclure. Il existe également une tendance pour les formes mixtes. Cependant la classification histologique n'est pas clairement définie et ne fait pas apparaître le sous-type infiltrant. Par ailleurs, cette étude se référant à un registre, il n'existe pas d'appariement pour les autres facteurs pronostiques entre les différents sous-types histologiques. De même, les traitements ne sont pas identiques dans les différents sous-types histologiques. Ainsi ne peut-on pas éliminer le fait que les différences mises en évidence soient liées à d'autres facteurs pronostiques associés, plutôt qu'au sous-type histologique en lui-même.
Conclusion : Les carcinomes sclérodermiformes récidivent plus fréquemment et les carcinomes basocellulaires superficiels récidivent moins fréquemment (niveau 4).

Conclusion : les sous-types infiltrants (trabéculaires ou micronodulaires) et sclérodermiformes ont un potentiel de récidive plus important que les sous-types superficiels et nodulaires (niveau 4). Le CBC métatypique semble également présenter un taux de récidive plus élevé. Dans les formes mixtes, associant plusieurs sous-types histologiques, le groupe de travail propose de retenir le pronostic du sous-type ayant le pronostic le plus péjoratif (3,30).

III.4.2. L'engainement périnerveux

Dans les recommandations du NHMRC (1) et du NCCN (3), l'engainement périnerveux a été retenu comme un facteur influençant le pronostic du CBC. Ceci n'a pas été retenu dans les recommandations de la BAD (2). Ces recommandations s'appuient essentiellement sur des publications relatives au carcinome épidermoïde, les données de la littérature étant plus nombreuses en raison de la plus grande incidence de l'engainement périnerveux dans ce type de carcinome.
L'engainement périnerveux est défini par la présence, à l'examen histologique, de cellules tumorales le long ou à l'intérieur des filets nerveux. Une étude, réalisée par Mohs et Lathrop, sur 1 686 CBC rapporte une incidence de 1 % (67). Cette incidence est certainement sous-estimée par la technique macroscopique des coupes verticales (68). Quelques séries de cas de petite taille ont été identifiées dans la littérature : Hanke *et al*. ont rapporté en 1983 une étude à partir de 10 cas de CBC avec engainement périnerveux ainsi qu'une revue de la littérature colligeant 9 cas (68). L'ensemble de ces 19 observations correspondait à une récidive d'un CBC de la tête ou du cou. Cependant, sur les seules données de cette littérature descriptive, il est impossible d'affirmer que l'engainement péri-nerveux est un facteur pronostique histologique.

Conclusion : la littérature analysée ne permet pas de déterminer si l'engainement péri-nerveux constitue un facteur de risque de récidive.

III.4.3. Autres facteurs

Les recommandations du NHMRC (1), du NCCN (3) et de la BAD (2) ne mentionnent aucun facteur histologique pronostique autre que le sous-type histologique et l'engainement périnerveux.
Deux publications évaluant le rôle d'autres facteurs pronostiques ont été étudiées. Leurs résultats sont résumés dans le *tableau 23*.

Tableau 23.

Auteur, année, références	Type d'étude	Critères étudiés
Dixon *et al*., 1989 (69)	Étude rétrospective comparant deux groupes de CBC traités et suivis entre 1974 et 1986. Un groupe correspondait à 30 CBC récidivés ; l'autre groupe rassemblait 74 CBC non récidivants durant cette période.	Tous les paramètres histologiques ont été mesurés par deux pathologistes. Lorsque les mesures différaient, l'avis d'un troisième pathologiste était demandé. - différenciation palissadique en périphérie des foyers tumoraux (p = 0,008) - pléomorphisme nucléaire (p = 0,034) - morphologie des foyers tumoraux (p = 0,001) - fibrose du stroma (p = 0,036) - présence de remaniements kystiques (p = 0,022) - différenciation malpighienne (NS) et atypies nucléaires au sein de cette composante (p = 0,032) - mesure de l'invasion en profondeur (NS) - taille des foyers tumoraux et d'autres paramètres histologiques (NS)
Jacobs *et al*., 1982 (70)	Étude rétrospective à partir de 56 CBC traités par chirurgie, séparant cliniquement deux groupes. Un groupe correspondait à 22 CBC agressifs avec infiltration en profondeur, destruction des tissus sous-jacents ou récidive unique ou multiple ; l'autre groupe rassemblait 34 CBC non agressifs, excluant les critères précédents.	- groupement cellulaire : foyers tumoraux de grande taille bien limités *vs* foyers de petite taille irrégulièrement limités (p < 0,01) - différenciation palissadique des noyaux en périphérie des foyers tumoraux apparaissant nettement (p < 0,001) - métaplasie malpighienne (p < 0,05) (plus fréquente dans le groupe non agressif) - index mitotique (NS)

Il est à noter que les paramètres étudiés dans ces 2 études sont en fait liés au sous-type histologique comme la fibrose propre aux CBC infiltrants et sclérodermiformes, les remaniements kystiques plus souvent observés pour le CBC nodulaire ou l'agencement palissadique des noyaux en périphérie des foyers tumoraux qui est plus discret dans les CBC sclérodermiformes. Le faible nombre de tumeurs de ces études rend les séries peu représentatives de l'ensemble des carcinomes basocellulaires. Enfin l'évaluation de ces facteurs pronostiques est difficile en pratique et moins applicable que le sous-type histologique.

Conclusion : le rôle pronostique de certaines caractéristiques histologiques n'est pas établi et demande à être confirmé par des études complémentaires (niveau 4).

Recommandation
Le critère objectif d'évaluation du pronostic est le risque de récidive. Il doit être complété par l'évaluation du risque d'envahissement local et de la difficulté de prise en charge thérapeutique en cas de récidive (accord professionnel).

Certains facteurs conditionnent le taux de récidive des CBC (grade C).

Les facteurs cliniques sont (grade C) :
- **la localisation ;**
- **la taille ;**
- **les formes mal limitées ou sclérodermiformes ;**

- **les formes récidivées.**

Pour la localisation, 3 zones topographiques à risque de récidive sont retenues :
- **une zone à bas risque de récidive : tronc et membres ;**
- **une zone à risque intermédiaire de récidive : front, joue, menton, cuir chevelu et cou ;**
- **une zone à haut risque de récidive : nez et zones péri-orificielles de l'extrémité céphalique.**

La taille (plus grand diamètre de la tumeur) à partir de laquelle le risque de récidive peut être considéré comme augmenté varie en fonction de la topographie :
- **supérieure à 1 centimètre pour les zones à haut risque de récidive ;**
- **supérieure à 2 centimètres sur les zones à bas risque et à risque intermédiaire de récidive.**

L'âge, la durée d'évolution et le sexe ne sont pas des facteurs de risque de récidive (grade C). Les données disponibles sont insuffisantes pour déterminer si l'immunosuppression et la radiothérapie antérieure sont des facteurs de risque de récidive.

Les facteurs histologiques sont les formes histologiques agressives définies ici comme les sous-types sclérodermiformes et infiltrants et les formes métatypiques (grade C). En cas d'association, le pronostic global dépend de la composante de plus mauvais pronostic.

Les données sont insuffisantes pour déterminer si l'engainement périnerveux et d'autres aspects particuliers de la composante stromale ou épithéliale sont des facteurs de risque de récidive.

III.5. Définition de groupes pronostiques des carcinomes basocellulaires

En se fondant sur un accord professionnel au sein du groupe de travail et du groupe de lecture, il est proposé un classement des carcinomes basocellulaires en 3 groupes pronostiques.

Recommandation
En pratique, il est proposé de distinguer 3 groupes pronostiques en fonction du risque de récidive ainsi que du risque d'envahissement local et de la difficulté de prise en charge thérapeutique en cas de récidive. Ces groupes pronostiques seront utilisés pour guider les choix thérapeutiques.

Le groupe de mauvais pronostic comprend :
- **les formes cliniques sclérodermiformes ou mal limitées et les formes histologiques agressives ;**
- **les formes récidivées (à l'exception des CBC superficiels) ;**

- **les CBC nodulaires de la zone à haut risque de récidive et de taille supérieure à 1 cm.**

Le groupe de bon pronostic comprend :
- **tous les CBC superficiels primaires et la tumeur de Pinkus ;**
- **les CBC nodulaires primaires, bien limités, de moins de 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récidive et de moins de 2 cm sur la zone à bas risque de récidive.**

Le groupe de pronostic intermédiaire comprend :
- **les CBC superficiels récidivés ;**
- **les CBC nodulaires < 1 cm sur la zone à haut risque de récidive, > 1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récidive et > 2 cm sur la zone à bas risque de récidive.**

IV. MOYENS DE TRAITEMENT ET LEUR ÉVALUATION

Comme indiqué au paragraphe « Stratégie bibliographique », l'évaluation des traitements du carcinome basocellulaire a été fondée sur l'analyse systématique de la recommandation du NHMRC, des recommandations du NCCN et de la BAD, de la méta-analyse des essais randomisés (4) et des revues systématiques (5-7). Les données issues de la série de Silverman concernant la chirurgie, l'électrocoagulation et la radiothérapie ont également été retenues (8-11). Une analyse bibliographique systématique a été réalisée à partir de 2001, date de fin de la période d'analyse bibliographique de la recommandation du NHMRC. Lorsque nécessaire, une recherche bibliographique spécifique a été réalisée.

IV.1. Principales études retenues

Afin d'éviter les répétitions dans la suite du chapitre, la méthodologie des principales études permettant d'évaluer les traitements du carcinome basocellulaire est décrite ci-dessous. Pour une lecture plus rapide, le lecteur pourra passer directement au paragraphe suivant dans lequel chaque traitement est évalué séparément en fonction des données détaillées ci-dessous.

La méthodologie des 3 recommandations étudiées est précisée dans le paragraphe « Stratégie bibliographique » au début de la recommandation.

Une méta-analyse de la *Cochrane Library* a été publiée par Bath *et al.* (4). Elle analyse les essais randomisés publiés et non publiés sur le traitement des carcinomes basocellulaires. La recherche a inclus les modalités thérapeutiques suivantes : exérèse chirurgicale, chirurgie de Mohs, curetage-électrocoagulation, cryochirurgie, photothérapie dynamique, laser, radiothérapie, traitements topiques par imiquimod et 5 FU, interféron intralésionnel et chimiothérapie. Étaient retenues les études randomisées réalisées chez l'adulte présentant un (ou plusieurs) carcinome(s) basocellulaire(s) primaire(s) prouvé(s) histologiquement, à l'exclusion des syndromes génétiques responsables de carcinomes basocellulaires du type syndrome de Gorlin ou autres.
Le critère de jugement principal était le taux de récidive à 3-5 ans évalué cliniquement. Le critère secondaire était le taux de récidive histologique à 6 mois. Les résultats étaient exprimés sous forme d'*odds ratio*. Les effets indésirables étaient évalués sur l'aspect

esthétique à 6 mois, 1 an et 5 ans rapporté par le patient et par un observateur en aveugle, ainsi que sur la douleur pendant et après le traitement. Ces résultats étaient rapportés qualitativement.

Dix-neuf études ont été retenues se rapportant à 8 modalités thérapeutiques : exérèse chirurgicale, radiothérapie, cryothérapie, photothérapie dynamique, interféron intralésionnel, BEC-5, 5 FU et imiquimod. Le *tableau 24* rapporte les 19 études randomisées étudiées dans la revue Cochrane de Bath *et al.* (4).

Tableau 24.

Traitement étudié	Études
Exérèse chirurgicale	
vs radiothérapie	Avril, 1997 (71)
vs cryothérapie	Thissen, 2000 (72)
Radiothérapie	
vs exérèse chirurgicale	Avril, 1997 (71)
vs cryothérapie	Hall, 1986 (73)
Cryothérapie	
vs radiothérapie	Hall, 1986 (73)
vs exérèse chirurgicale	Thissen, 2000 (72)
vs PTD	Wang, 2001 (74)
Photothérapie dynamique	
vs cryothérapie	Wang, 2001 (74)
laser *vs* lumière halogène	Soler, 2000 (75)
Interféron intralésionnel	
alpha 2a, 2b ou 2a + 2b	Alpsoy, 1996 (76)
alpha 2b *vs* véhicule	Cornel, 1990 (77)
alpha 2b à plusieurs doses	Edwards, 1990 (78)
béta *vs* placebo	Rogozinski, 1997 (79)
BEC-5	
vs véhicule	Punjabi, 2000 (80)
5 FU	
excipient PC *vs* petrolatum	Romagosa, 2000 (81)
différents traitements 5 FU/épinéphrine	Miller, 1997 (82)
imiquimod crème à 5 %	
CBC superficiel	
Dose réponse en ouvert	Marks, 2001 (83)
Dose réponse *vs* véhicule	Robinson, 2001 (84) Geisse, 2001 (85)
Dose réponse avec et sans occlusion	Sterry, 2001 (86)
CBC nodulaire	
Dose réponse en ouvert	Shumack, 2001 (87)
Dose réponse avec et sans occlusion	Sterry, 2001 (86)
CBC superficiel et nodulaire	
5 doses *vs* véhicule	Beutner, 1999 (88)

PTD : photothérapie dynamique

La qualité des études a été jugée globalement basse. Sur les 19 études, 5 décrivaient une procédure de randomisation satisfaisante (71,74,75,77,88) et 11 étaient analysées en intention de traiter (71,75,76,80,81,83-88) dont 6 concernant l'imiquimod. L'évaluation des critères de jugement a été réalisée en aveugle dans la plupart des cas. Il est à noter que le respect de l'aveugle concernant certains traitements comme la chirurgie, la radiothérapie ou la cryochirurgie est impossible pour le patient par nature. Seule une étude a réalisé un

suivi à long terme en évaluant le critère principal à 4 ans (71). Deux études avaient une durée de suivi de 2 ans (73,79), 3 études de 1 an (72,74,77), 6 études de 6 mois (75,76,78,80-82). Les études concernant l'imiquimod comportaient un suivi de 6 semaines avec prélèvement histologique systématique.
La nature des lésions étudiées est précisée ci-dessous.

Tableau 25. Type de carcinome basocellulaire dans les études randomisées retenues.

Type de carcinome basocellulaire	Nombre d'études	Études
Superficiels	2	Soler, 2000 (75) Sterry, 2001 (86)
Nodulaires	4	Sterry, 2001 (86) Romagosa, 2000 (81) Shumack, 2001 (87) Robinson, 2001 (89)
Superficiels et nodulaires	11	Thissen, 2000 (72) Hall, 1986 (73) Wang, 2001 (74) Cornell, 1990 (77) Edwards, 1990 (78) Rogozinski, 1997 (79) Punjabi, 2000 (80) Marks, 2001 (83) Geisse, 2001 (85) Miller, 1997 (90) Beutner, 1999 (88)
Superficiels, nodulaires, sclérodermiformes	2	Avril, 1997 (71) Alpsoy, 1996 (76)

Les résultats des études seront analysés avec chaque modalité thérapeutique.
Les conclusions de cette méta-analyse sont les suivantes :

- malgré le nombre très important de travaux concernant le traitement des CBC, il y a très peu de littérature de bonne qualité sur l'efficacité des traitements utilisés ;
- la majorité des études a été réalisée sur des CBC à faible risque, leurs résultats n'étant probablement pas applicables aux CBC sclérodermiformes. Des études spécifiques sur ce type de CBC sont nécessaires ;
- la chirurgie et la radiothérapie apparaissent comme les traitements les plus efficaces, les meilleurs résultats étant obtenus avec la chirurgie. Les résultats cosmétiques sont meilleurs avec la chirurgie ;
- l'évaluation de la cryothérapie est rendue difficile par la multiplicité des techniques utilisées, certaines étant probablement meilleures que d'autres. La technique est pratique et moins coûteuse que la chirurgie et la radiothérapie. Les taux de guérison ne sont pas évaluables avec les études randomisées rapportées ;
- d'autres traitements peuvent avoir une utilité mais aucun n'a été comparé à la chirurgie et de nouvelles études *vs* chirurgie sont nécessaires avant de pouvoir les recommander ;
- les taux de récidive observés avec la PTD sont supérieurs à ceux rapportés dans d'autres études avec la chirurgie, la radiothérapie et la cryochirurgie. La lumière halogène à

large spectre semble fournir des résultats carcinologiques et cosmétiques comparables au laser avec l'intérêt d'un moindre coût, d'une meilleure sécurité et d'une plus grande facilité d'emploi ;
- le traitement par IFN alpha est associé à de nombreux effets secondaires et nécessite de nombreuses visites, ce qui obère son utilité, particulièrement chez les sujets âgés ;
- les études préliminaires concernant l'imiquimod suggèrent un taux de succès satisfaisant (87-88 %) dans le traitement des CBC superficiels à la posologie de 1 appl/j pendant 6 semaines et un taux de succès modeste (76 %) dans le traitement des CBC nodulaires avec une durée de traitement de 12 semaines. Ces résultats devront être confirmés dans des études à long terme (3-5 ans de suivi) comparant l'imiquimod à la chirurgie.

Thissen *et al.* ont réalisé une revue systématique des études rapportant les taux de récidive des carcinomes basocellulaires primaires après différents traitements. Cette revue rassemble les 18 études prospectives publiées entre 1970 et 1997 ayant inclus au moins 50 tumeurs ou patients suivis pendant 5 ans et plus (soit un total de 9 930 tumeurs). Les différents traitements étudiés étaient : la chirurgie micrographique, l'exérèse chirurgicale (à l'exclusion des techniques comportant une vérification histologique extemporanée), le curetage-électrocoagulation, la cryochirurgie, la radiothérapie, l'interféron, le 5 FU et la photothérapie dynamique. Les différents taux rapportés ou calculés quand cela était possible étaient le taux strict, le taux brut et le taux actuariel par analyse de survie. Cette étude a été réalisée dans un centre de référence néerlandais pour la chirurgie de Mohs.
Les taux de récidive bruts, stricts et par analyse de survie obtenus avec les différents traitements étudiés sont synthétisés dans le *tableau 26*.

Tableau 26. Taux de récurrence sous différentes modalités thérapeutiques rapportés dans la revue de Thissen *et al.*, 1999 (7).

Type de traitement	Nombre de séries étudiées	Nombre de patients/tumeurs	TR brut moyen (valeurs extrêmes)	TR strict moyen (valeurs extrêmes)	TR actuariel par analyse de survie moyen (valeurs extrêmes)
Chirurgie micrographique	3	2 660 patients	0,8 (0,5-1,3)	1,1 (0,6-1,7)	ND
Exérèse chirurgicale	3	1 303 patients	ND (1,4-2,9)	ND (ND-8,1)	5,3 (3,2-8)
Cryochirurgie	4	798 patients	3 (0-11,4)	4,3 (0-20,4)	ND (0-16,5)
Curetage-électrocoagulation	6	4 212 tumeurs	ND (3,8-18,1)	ND (ND-8,5)	ND (5,7-18,8)
Radiothérapie	1	862 patients	ND	ND	7,4
5 FU	1	95 patients	12,6	21,4	ND

TR : taux de récidive > 5 ans

Du fait de l'hétérogénéité des taux rapportés, les auteurs de cette revue concluent à l'impossibilité de comparer les taux de récurrence avec les différents traitements et renoncent à l'élaboration de recommandations fondées sur les preuves. Ils proposent toutefois les indications suivantes : les taux les plus faibles sont rapportés avec la chirurgie micrographique puis dans l'ordre avec l'exérèse chirurgicale, la cryochirurgie et le curetage-électrocoagulation ; la chirurgie de Mohs doit être réservée aux CBC de grande

taille, dans les zones à risque ou sclérodermiformes ; pour les CBC de petite taille nodulaires, superficiels, la chirurgie d'exérèse reste le traitement de choix ; les autres modalités thérapeutiques peuvent être utilisées chez les patients pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée ; l'immunothérapie et la photothérapie dynamique sont des méthodes encore expérimentales.
Outre les problèmes méthodologiques explicités dans le chapitre pronostic, il faut insister sur les biais d'indication liés au fait que des facteurs pronostiques potentiels sont parfois des facteurs conditionnant le choix du traitement dans les études où l'allocation des traitements n'est pas randomisée.
Les résultats de cette revue, confrontés aux autres données et en tenant compte de ces remarques, seront cependant utilisés comme un élément de l'argumentaire scientifique pour l'évaluation des traitements.

Rowe *et al.* ont publié 2 revues systématiques rapportant les taux de récidive après traitement de tumeurs primaires (5) et de tumeurs récidivantes (6). La revue concernant les formes primaires a systématiquement étudié les études de plus de 20 patients publiées entre 1947 et 1989 et rapportant des taux de récidive de carcinomes basocellulaires primaires après différents traitements : exérèse chirurgicale, radiothérapie, cryothérapie, curetage-électrocoagulation et chirurgie de Mohs. Cent six études rétrospectives et prospectives ont été retenues (37 concernant l'exérèse chirurgicale, 21 le curetage-électrocoagulation, 31 la radiothérapie, 14 la cryochirurgie, et 3 la chirurgie micrographique). Les taux de récidive ont été classés en 2 catégories : court terme (moins de 5 ans) et long terme (5 ans). Le type de taux moyen calculé n'était pas clairement défini. Ont été exclues les études mélangeant carcinomes basocellulaires et épidermoïdes, des formes primaires et récidivantes et rapportant plusieurs techniques lorsque les différents sous-groupes ne pouvaient être individualisés. Ont également été exclues les séries rapportant des taux de récidive anormalement élevés en raison de problèmes techniques évidents ou très probables (par exemple : mauvaise utilisation de la cryochirurgie, absence de reprise chirurgicale malgré des marges positives). Ont été exclues les études ayant des durées de suivi ne rentrant pas dans le cadre du court terme ou du long terme tel que défini dans l'article. Les séries redondantes ont été éliminées en ne conservant que la plus récente ou la plus pertinente. Les techniques ne rentrant pas dans le cadre habituel de la définition de la modalité thérapeutique étudiée ont été laissées de côté. L'objectif principal de l'étude était d'étudier les délais de survenue des récidives. Cependant cette étude est utile à l'évaluation des traitements car elle fournit des taux de récidive moyens à court terme et à long terme avec les différentes modalités thérapeutiques. Les résultats sont synthétisés dans le *tableau 27*.

Tableau 27. Taux de récidive sous différentes modalités thérapeutiques rapportés dans la revue de Rowe *et al.*, 1989 (tumeurs primaires) (5).

Type de traitement	Nombre de séries étudiées	Nombre de tumeurs	TR à court terme moyen (valeurs extrêmes)	TR à long terme moyen (valeurs extrêmes)
Exérèse chirurgicale	Court terme : 27 Long terme : 10	Court terme : 5 560 Long terme : 2 606	2,8 % (0-10,3)	10,1 % (1,2-23,4)
Cryochirurgie	Court terme : 13 Long terme : 1	Court terme : 2 462 Long terme : 269	3,7 % (2-12,9)	7,5 %
Curetage-électrocoagulation	Court terme : 12 Long terme : 10	Court terme : 3 664 Long terme : 3 573	4,7 % (1,8-25)	7,7 % (1,3-18,8)
Radiothérapie	Court terme : 18 Long terme : 13	Court terme : 6 072 Long terme : 4 695	5,3 % (2,8-10)	8,7 % (4,1-31)
Toutes techniques sauf chirurgie micrographique	Court terme : 72 Long terme : 34	Court terme : 17 758 Long terme : 11 143	4,2 %	8,7 %
Chirurgie micrographique	Court terme : 1 Long terme : 2	Court terme : 367 Long terme : 7 660	1,4 %	1,0 % (0,7-1,8)

TR : taux de récidive ; court terme : < 5 ans ; long terme : 5 ans

Les limites méthodologiques détaillées pour l'étude précédente s'appliquent à cette revue systématique. Le niveau méthodologique des études retenues est inférieur à celui des études de la revue de Thissen. Tout comme Thissen *et al.*, les auteurs concluent à la nécessité de rapporter les taux de récidive de façon standardisée sous forme d'un taux actuariel par analyse de survie à 5 ans.

Concernant les taux de récidive par traitement, le taux moyen de récidive à 5 ans est de 1 % pour la chirurgie de Mohs soit 8,7 fois plus faible que pour les modalités non-Mohs et inférieur à toutes les techniques prises séparément. Un taux étonnamment élevé de 10,1 % est retrouvé pour l'exérèse chirurgicale, pouvant traduire un biais d'indication. Ce taux est de 8,7 % pour la radiothérapie. Le taux de 7,5 % rapporté pour la cryochirurgie provient de l'analyse d'une seule étude.

Les résultats de cette revue indiquent donc la supériorité de la chirurgie de Mohs et ne montrent pas de différence entre les autres traitements.

Une revue systématique similaire des études publiées entre 1945 et 1989 et concernant les carcinomes basocellulaires récidivants (précédemment traités) a été publiée par le même auteur. Trente-huit études ont été retenues (17 concernant l'exérèse chirurgicale, 6 le curetage-électrocoagulation, 6 la radiothérapie, 3 la cryochirurgie, et 6 la chirurgie micrographique).

Ont également été retenues les études de plus de 20 patients. Ont été exclues les études mélangeant des formes primaires et récidivantes lorsque les différents sous-groupes ne pouvaient être individualisés. Les séries redondantes ont été éliminées en ne conservant que la plus récente ou la plus pertinente. Les résultats sont synthétisés dans le *tableau 28*.

Tableau 28. Taux de récidive sous différentes modalités thérapeutiques rapportés dans la revue de Rowe *et al.*, 1989 (tumeurs récidivantes) (6).

Type de traitement	Nombre de séries étudiées	Nombre de tumeurs	TR à court terme moyen (valeurs extrêmes)	TR à long terme moyen (valeurs extrêmes)
Exérèse chirurgicale	Court terme : 12 Long terme : 5	Court terme : 950 Long terme : 552	13,5 % (4,4-24)	17,4 % (5-20,2)
Cryochirurgie	Court terme : 3 Long terme : 0	Court terme : 261 Long terme : 0	13 % (8-18,9)	ND
Curetage-électrocoagulation	Court terme : 5 Long terme : 1	Court terme : 222 Long terme : 115	33,3 % (7,7-58,9)	40 %
Radiothérapie	Court terme : 4 Long terme : 2	Court terme : 227 Long terme : 102	35,7 % (12,5-51,3)	9,8 % (9-11,4)
Toutes techniques sauf chirurgie micrographique	Court terme : Long terme :	Court terme : 1 660 Long terme : 739	19,1 %	19,9 %
Chirurgie micrographique	Court terme : 2 Long terme : 4	Court terme : 230 Long terme : 3 009	5,2 % (4,2-10)	5,6 % (3,4-12,5)

TR : taux de récidive ; court terme : < 5 ans ; long terme : 5 ans

Les effectifs des différents groupes sont nettement inférieurs à ceux de la revue concernant les formes primaires, certains taux n'étant calculés qu'à partir d'une ou deux études. Comme indiqué dans le chapitre pronostic, la revue montre que le taux de récidive après traitement de tumeurs déjà récidivantes est nettement supérieur au taux de récidive après traitement de tumeurs primaires : 19,9 % *vs* 8,7 pour les modalités non-Mohss et 5,6 % *vs* 1 % pour la chirurgie de Mohs. Le taux à 5 ans pour la chirurgie micrographique de Mohs de 5,6 % est presque 4 fois plus faible que pour les modalités non-Mohs (19,9 %) et inférieur à toutes les techniques prises séparément. Les taux rapportés sont de 9,8 % pour la radiothérapie et de 17,4 % pour la chirurgie d'exérèse. Non déterminé pour la cryochirurgie, il est de 40 % dans la seule étude à long terme concernant le curetage-électrocoagulation.
En conclusion, les auteurs recommandent la chirurgie de Mohs ou la chirurgie classique pour le traitement des formes récidivantes et propose la radiothérapie comme alternative sur les lésions de petite taille. Le curetage et la cryochirurgie ne sont pas recommandés dans cette indication par les auteurs.

Les taux de récidive des tumeurs primaires avec les trois modalités thérapeutiques étudiées dans l'étude de Silverman dont la méthodologie est détaillée au chapitre « Pronostic » sont rapportés dans le *tableau 29*.

Tableau 29.

Traitement	Taux brut		Taux strict	Taux par analyse de survie	
	à 2 ans	à 5 ans	à 5 ans	à 5 ans	à 10 ans
Curetage-électrocoagulation	6,4 %	10,4 %	17,3 %	13,2 %	18,2 %
Exérèse chirurgicale	2,2 %	3,6 %	6,8 %	4,8 %	7 %
Radiothérapie	3,7 %	6 %	10 %	7,4 %	10,4 %

Recommandation
Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des traitements des CBC est le taux de récidive. Différents taux sont utilisés selon le mode de calcul et la durée de suivi. Cette hétérogénéité rend la littérature difficilement analysable. Le taux qui devrait être utilisé est le taux de récidive par analyse de survie à 5 ans.
Pour les CBC primaires le taux de récidive par analyse de survie à 5 ans est de l'ordre de 1 % avec la chirurgie micrographique de Mohs et la chirurgie d'exérèse classique avec examen extemporané, de l'ordre de 5-10 % avec la chirurgie d'exérèse classique, la radiothérapie et la cryochirurgie et de l'ordre de 7-13 % pour le curetage-électrocoagulation. Pour les tumeurs récidivées il est de l'ordre de 5 % avec la chirurgie micrographique de Mohs, de l'ordre de 10-20 % avec la chirurgie d'exérèse classique et la radiothérapie, de l'ordre de 40 % avec le curetage-électrocoagulation.

IV.2. Évaluation des différentes modalités thérapeutiques

IV.2.1. Exérèse chirurgicale

— *Exérèse classique*

La chirurgie d'exérèse classique est le traitement le plus habituel des CBC. C'est un traitement radical qui permet un examen histologique de la lésion et des marges.

But de l'exérèse chirurgicale.
Le but de l'exérèse chirurgicale est d'obtenir d'emblée une exérèse complète de la lésion avec contrôle histologique des bords latéraux et profonds. Les marges initiales d'exérèse doivent être suffisantes pour obtenir cette exérèse complète.

Technique
L'exérèse doit être carcinologique. Le dessin de la perte de substance est donc réalisé sans souci initial de la réparation. La marge doit prendre en considération les différents facteurs du pronostic et résulter d'un bilan préopératoire tumoral de risque de récidive. Une fois la marge déterminée la technique opératoire doit être stricte : éclairage adapté, précision des limites de la lésion à l'aide d'une loupe et de la palpation, fixation aux plans profonds, étirement et pincement de la peau péritumorale, marquage des limites tumorales au crayon dermographique ou à l'encre, mesure et marquage de la marge de sécurité, étude du mode de fermeture cutanée. La pièce d'exérèse doit être orientée.
La reconstruction par exérèse suture simple directe sera préférée chaque fois qu'elle est possible techniquement. Une greffe ou un lambeau résultent d'indications spécifiques : perte de substance, topographie. Une fermeture différée peut être envisagée, après contrôle des marges confirmant la nature complète de l'exérèse soit par examen histologique post-opératoire standard initial, soit par examen extemporané.

Évaluation de l'efficacité
Recommandations du NHMRC (1)
La chirurgie d'exérèse permet de traiter la majorité des CBC cliniquement favorables avec une marge de 3 mm minimum et une très grande probabilité d'exérèse complète et de contrôle à long terme.

Les malades présentant un CBC de grande taille (> 2 cm), mal limité ou multiple, de type histologique défavorable (infiltrant, ulcéré, sclérodermiforme) ou localisé sur des sites topographiques à haut risque de récidive (zone centrofaciale, régions péri-orificielles) doivent être considérés pour un avis spécialisé.

Recommandations du NCCN (3)
L'approche chirurgicale est la plus efficace et la plus satisfaisante en termes de guérison, mais il doit être tenu compte du retentissement fonctionnel et esthétique ainsi que de l'avis du malade. La chirurgie d'exérèse avec examen postopératoire histologique des marges reste valable pour les CBC à faible risque dont l'exérèse première est incomplète et localisés sur des zones topographiques à bas risque, ainsi que pour les CBC de plus grande taille du tronc ou des extrémités si une marge de 10 mm est possible. Cette exérèse avec examen histologique postopératoire ne sera réalisée que si la plaie peut être fermée en suture directe ou à l'aide d'une greffe. Si un lambeau est indispensable le groupe pense qu'un contrôle histologique peropératoire est nécessaire.

La chirurgie d'exérèse avec examen postopératoire des marges est indiquée pour les CBC inférieurs à 2 cm, de bas risque de récidive, avec une réparation de type exérèse suture directe ou greffe. La marge est de 4 mm. Pour les tumeurs de 2 cm ou plus, localisées dans les zones de faible risque, le même traitement peut être appliqué si la marge de sécurité est augmentée à 10 mm.

Recommandations de la BAD (2) (cf. annexe VI)
La chirurgie d'exérèse est probablement le traitement de choix :
- des CBC de petite taille nodulaires et sclérodermiformes dans les zones à faible risque de récidive. La marge recommandée serait de 4 mm ;
- des CBC de grande taille nodulaires ou sclérodermiformes sur les zones à faible risque ;
- des CBC de petite taille nodulaires sur les zones à haut risque.

La chirurgie d'exérèse est généralement un bon choix thérapeutique pour :
- les CBC de petite taille sclérodermiformes sur les zones à haut risque ;
- les CBC de grande taille nodulaires ou superficiels sur les zones à haut risque.

La chirurgie d'exérèse est un choix correct pour :
- les CBC de grande taille de type superficiel dans les zones à bas risque et de type sclérodermiforme dans les zones à haut risque.

La chirurgie d'exérèse est un choix possible mais souvent non nécessaire pour :
- les CBC superficiels de petite taille dans les zones à faible risque.

Bath *et al.* (4) rapportent un essai randomisé comparant la chirurgie à la radiothérapie dans les CBC primaires de la face et de taille inférieure à 4 cm (71). Les CBC traités mesuraient, pour la grande majorité d'entre eux, moins de 2 cm (94 %), souvent moins de 1 cm (51 %) et correspondaient à des sous-types cliniques ulcérés, nodulaires et superficiels (96 %) excluant donc les CBC sclérodermiformes de mauvais pronostic. Les données sur le sous-type histologique n'étaient pas fournies. Le taux de récidive était apprécié à 4 ans. 174 malades étaient traités par chirurgie. Il s'agissait d'une chirurgie d'exérèse avec contrôle peropératoire des marges sur coupes congelées dans 91 % des cas.

La marge initiale était de 2 mm. Une nouvelle procédure de chirurgie s'était avérée nécessaire dans 39 % des cas. La marge moyenne histologique n'était pas précisée. À l'issue du contrôle histologique définitif, 160 CBC avaient une exérèse complète (92 %), 6 cas (3 %) étaient d'exérèse incertaine (absence de tumeur en examen extemporané mais présence de tumeur sur le contrôle histologique) et 7 cas (5 %) étaient d'exérèse incomplète ; 6 d'entre eux ont bénéficié d'une nouvelle exérèse. 173 CBC ont été traités par radiothérapie. La radiothérapie était réalisée selon trois protocoles différents : curiethérapie interstitielle à l'iridium 192 (65-70 Gy en 5 à 7 jours) (n = 95), radiothérapie de contact 50 kV (n = 57), 2 séances de 18 à 20 Gy à 2 semaines d'intervalle uniquement pour les CBC de moins de 2 cm, radiothérapie conventionnelle 85-250 kV (n = 21), par fractions de 2 à 4 Gy délivrées 3-4 fois par semaine pour une dose totale de 60 Gy. Le taux de récidive actuariel à 4 ans dans le groupe exérèse chirurgicale était de 0,7 % (IC 95 % 0,1-3,9). Ce taux était significativement plus faible que le taux de récidive observé dans le groupe radiothérapie : 7,5 % (IC 95 % 4,2-13,1) (p = 0,003). Après ajustement de différents critères (caractères bien ou mal définis des bords, infiltration, taille et localisation) le risque relatif d'échec entre la radiothérapie et la chirurgie était de 11,7 (p = 0,001, IC 95 % 1,5-91). Les résultats cosmétiques étaient appréciés par le malade sur une échelle analogique visuelle avant les consultations et au cours des consultations par interrogatoire (bon/correct/mauvais) par le dermatologue, et en aveugle à partir de photographies par 3 personnes non intéressées dans l'étude : le photographe, le data manager, une secrétaire médicale. Ces résultats cosmétiques étaient significativement meilleurs en faveur de la chirurgie pour le malade (p = 0,05), le dermatologue (p = 0,0001), le photographe et le data manager pendant toute la période de l'étude. Les résultats étaient identiques en postopératoire et se sont améliorés progressivement en faveur de la chirurgie pour devenir clairement meilleurs après la deuxième année. À 4 ans il était noté pour les malades 87 % de bons résultats après chirurgie et 67 % après radiothérapie, et pour le dermatologue une cicatrice peu visible dans 79 % des cas de chirurgie contre 49 % en radiothérapie.
Les auteurs concluent que la chirurgie est supérieure à la radiothérapie dans les CBC de la face de moins de 4 cm. Il faut remarquer que les CBC traités étaient pour la grande majorité d'entre eux de petite taille et d'un type clinique *a priori* non agressif. La technique chirurgicale utilisée était une technique de contrôle peropératoire des marges plus élaborée qu'une exérèse simple avec contrôle postopératoire. Les taux de récidive observés avec cette technique se rapprochent des taux de récidive de la technique de Mohs (1 %). L'utilisation d'une telle technique pour des CBC de taille inférieure à 2 cm et cliniquement de bon pronostic est discutable. Les résultats ne doivent donc pas être extrapolés à ceux qui auraient été obtenus avec une exérèse suture simple.

Une seconde étude concernait la chirurgie d'exérèse *vs* la cryochirurgie (72). Elle comparait ces 2 méthodes dans le traitement des CBC superficiels et nodulaires de la tête et du cou de moins de 2 cm. Il n'existait pas de différence en termes de récidive entre les 2 groupes à 1 an : 3/48 en cryochirurgie et 0/48 en chirurgie. La faiblesse de l'effectif ne permet pas d'exclure une supériorité de la chirurgie. Le résultat cosmétique, apprécié par 5 observateurs indépendants et le malade, était significativement meilleur avec la chirurgie. Ce dernier critère était le critère principal de l'étude.

Thissen *et al.* (72) retrouvent un taux de récidive actuariel moyen à 5 ans de 5,3 % pour l'ensemble des techniques d'exérèse chirurgicale classiques à l'exclusion des techniques

comportant une vérification histologique extemporanée. Ce taux est difficilement comparable aux alternatives thérapeutiques étudiées. Ils proposent cependant que la chirurgie d'exérèse soit le traitement de première intention en l'absence de contre-indication sauf pour les CBC de grande taille dans la zone faciale à haut risque, et sauf pour les CBC de sous-type histologique agressif où la chirurgie de Mohs est recommandée. L'analyse des autres techniques est cependant sujette à discussion. La cryochirurgie a un taux de récidive plus important que la chirurgie, mais cela résulte de la prise en compte d'une étude concernant des CBC des paupières d'une taille supérieure à 1 cm. Pour l'électrocoagulation il n'est pas tenu compte de l'amélioration de la technique et de la qualité de l'opérateur au sein de la série présentée par Silverman.

Rowe *et al*. (6) retrouvent, pour les tumeurs primaires, un taux de récidive moyen à long terme de 10,1 %, comparable aux taux obtenus avec les alternatives thérapeutiques (cryothérapie, curetage, radiothérapie) à l'exception de la chirurgie de Mohs qui fournit des taux inférieurs. Pour les tumeurs récidivantes, le taux de récidive moyen à long terme est de 17,4 %. Ce taux reste comparable à celui obtenu avec la radiothérapie (9,8 % à 5 ans). Les données à long terme sont manquantes pour la cryochirurgie. La chirurgie semble plus performante que le curetage-électrocoagulation (40 % de récidive au-delà de 5 ans). La chirurgie de Mohs semble plus performante que la chirurgie classique avec un taux à 5 ans de 5,6 %.

Silverman (8,11) dans son étude rétrospective confirme l'efficacité de la chirurgie pour les CBC primitifs (n = 723) avec des taux de récidive bruts, stricts et actuariels par analyse de survie à 5 ans respectivement de 3,6 %, 6,8 % et 4,8 %. Le taux de récidive actuariel à 10 ans est de 7 %. Ces taux sont inférieurs à ceux observés avec les 2 autres techniques (électrocoagulation et radiothérapie) mais la comparaison est impossible en l'absence d'appariement pour les différents facteurs pronostiques. Le taux de récidive actuariel à 5 ans est plus élevé pour les tumeurs récidivantes : 11,6 % ($p = 0,0034$). L'auteur conclut que les CBC primitifs du cou, du tronc et des extrémités peuvent être traités par chirurgie quelle que soit leur taille. Les CBC primitifs localisés à la tête et < 6 mm ont des taux de guérison élevés de même que les CBC entre 6 et 9 mm mais cela reste à confirmer.

Conclusion : la chirurgie est un traitement efficace des CBC primaires, associé à un taux élevé de guérison. La plupart des CBC peuvent être traités chirurgicalement, qu'il s'agisse de tumeurs de petite taille avec un résultat fonctionnel et esthétique souvent excellent ou de tumeurs plus agressives qui peuvent nécessiter un geste plus délabrant. Elle permet de plus un contrôle histologique du diagnostic et des marges d'exérèse. Le groupe de travail considère que la chirurgie reste le traitement de référence du CBC auquel toutes les autres techniques devraient être comparées.

Recommandation

La chirurgie reste le traitement de choix auquel toutes les autres techniques devraient être comparées. Elle permet un taux élevé de guérison, notamment par le contrôle histologique des marges. L'exérèse doit être avant tout carcinologique.

Marges d'exérèse

Recommandations du NHMRC (1)

Selon les recommandations du NHMRC, le facteur de récidive et de guérison principal est le caractère complet de l'exérèse à l'examen histologique. Les marges seront donc adaptées pour obtenir cette exérèse complète. Il doit être tenu compte de l'expérience de l'opérateur, du type de CBC, de l'histologie, de la taille, de la localisation. Toute recommandation sur l'importance de l'exérèse ne peut rester qu'une indication. Les recommandations de la littérature varient entre 2 et 5 mm ou plus. L'extension infraclinique irrégulière explique le taux d'exérèses incomplètes. Ce taux passe de 25 % pour une marge de 2 mm à 5 % pour une marge de 4 mm. Pour les lésions de petite taille non localisées dans la zone centrofaciale, 3 à 4 mm de marge latérale sont un bon critère d'exérèse complète et de guérison. La marge en profondeur n'a pas fait l'objet d'étude précise pour les CBC. Les CBC sont en majorité peu épais et une exérèse incluant du tissu graisseux est suffisante. Il doit cependant être porté une attention particulière aux zones où le tissu graisseux est peu abondant ou absent.

La recommandation est que la majorité des CBC cliniquement favorables peuvent être enlevés avec une marge latérale de 3 mm minimum avec une très grande probabilité d'exérèse complète et de contrôle à long terme.

Les auteurs recommandent que les malades ayant des CBC > 2 cm, mal limités ou avec des lésions multiples, de pronostic histologique défavorable (infiltrants, ulcérés, morphéiformes) ou localisés sur des zones à risque de récidive élevé (zones centrofaciale et péri-orificielles) soient considérés pour un avis en centre spécialisé.

Recommandations de la BAD (2)

La BAD ne fait pas de recommandation sur les marges d'exérèse. Les marges doivent simplement être adaptées aux facteurs pronostiques (taille, topographie, limitation des bords et type de la lésion, histologie, récidive et immunosuppression). L'étude de Wolf et Zitelli (91) est citée. Elle montre que les CBC bien limités et de taille inférieure à 2 cm ont une extension infraclinique supérieure à 4 mm dans 5 % des cas, et qu'une marge de 3 mm permet d'obtenir une exérèse complète dans 85 % des cas. En ce qui concerne les CBC de grande taille ou sclérodermiformes, une marge chirurgicale plus large est nécessaire pour obtenir une exérèse complète en histologie : 66 % d'exérèse complète pour une marge de 3 mm, 82 % pour une marge de 5 mm, et plus de 95 % pour une marge de 13-15 mm.

Recommandations du NCCN (3)

La marge retenue pour la chirurgie d'exérèse avec examen postopératoire histologique des marges est basée sur l'étude de Wolf et Zitelli (91) détaillée ci-dessous : marge de 4 mm pour les CBC bien limités d'une taille inférieure à 2 cm (91). La chirurgie d'exérèse avec examen postopératoire histologique des marges reste valable pour les CBC à faible risque dont l'exérèse première est incomplète et localisés sur des zones topographiques à bas risque, ainsi que pour les CBC de plus grande taille du tronc ou des membres si une marge de 10 mm est possible.

Les données issues de ces recommandations sont synthétisées dans le *tableau 30*.

Tableau 30.

	NHMRC, 2002 (1)	Marge recommandée BAD, 1999 (2)	NCCN, 2003 (3)
CBC de pronostic favorable	3 mm minimum	Précise le taux d'exérèse complète attendu : 3 mm ≥ 85 % 4 mm ≥ 95 %	4 mm
CBC de pronostic défavorable[(1)]	Avis spécialisé	Précise le taux d'exérèse complète attendu : 3 mm ≥ 66 % 5 mm ≥ 82 % 13-15 mm ≥ 95 %	10 mm ou chirurgie micrographique[(2)]

[(1)] **NHMRC :** CBC > 2 cm, mal limités ou avec des lésions multiples, de pronostic histologique défavorable (infiltrants, ulcéreux, morphéiformes) ou localisés sur des zones à risque de récidive élevé (zones centrofaciale et péri-orificielles) ; **BAD :** CBC de grande taille ou morphéiformes ; [(2)]**NCCN :** la marge de 4 mm est recommandée pour les CBC à bas risque (bien limités d'une taille inférieure à 2 cm) ; la marge de 10 mm est recommandée pour les reprises après exérèse incomplète de CBC à bas risque ou des CBC de plus grande taille sur le tronc ou les extrémités si cette marge est réalisable ; la chirurgie de Mohs est recommandée pour les tumeurs à haut risque.

Cinq études ont été retenues concernant l'analyse des marges d'exérèse latérales des CBC. Aucune étude concernant les marges profondes n'a été identifiée.

Wolf et Zitelli (91) ont mené une étude monocentrique prospective durant 7 mois portant sur 117 CBC primitifs bien limités traités dans le centre universitaire de Pittsburgh dans l'unité de chirurgie cutanée du département de dermatologie. Le type histologique des CBC n'a pas été pris en considération Il était réalisé dans de bonnes conditions de lumière, un repérage et un marquage des bords de la lésion. Toute ambiguïté sur l'appréciation visuelle ou tactile de la tumeur entraînait une exclusion de l'étude. Un marquage au violet de Gentiane était ensuite fait à partir de la limite tumorale tous les 2 mm. Une exérèse avec une marge de 2 mm était réalisée et un examen de la pièce était fait selon la technique de Mohs. L'exérèse était ensuite complétée tous les 2 mm en fonction des résultats. 62 % des CBC avaient une taille inférieure ou égale à 1 cm et 9 % supérieure à 2 cm. Il n'a pas été noté de différence significative pour l'extension infraclinique entre les différents CBC de taille inférieure à 2 cm. En revanche, après 2 cm l'extension infraclinique était plus importante. Les auteurs se sont limités aux CBC de moins de 2 cm. Dans ces conditions l'extension infraclinique allait de 1 à 6 mm. Une limite de 4 mm permettait une exérèse complète de 98 % des CBC, une limite à 3 mm de 85 % des CBC et à 2 mm de 75 % des CBC. La marge moyenne permettant 95 % d'exérèse complète était de 3,79 mm. L'analyse des courbes produites dans l'article fait ressortir des résultats identiques avec une marge de 3 mm pour les CBC de moins de 6 mm de diamètre. L'extension en profondeur n'a pas été étudiée. Les auteurs proposent cependant que, le tissu adipeux ne constituant pas un milieu favorable au développement du CBC, une exérèse en profondeur au sein du tissu graisseux sous-cutané puisse être considérée comme raisonnable dans les zones où ce dernier est abondant. Dans le cas contraire (oreilles, front) une exérèse plus profonde jusqu'au fascia, au périchondre ou au périoste leur paraît plus appropriée (niveau 4).

Epstein (92) a mené pendant 1 an une étude prospective sur l'analyse visuelle des marges d'exérèse de 131 CBC. Les CBC étaient classés en 3 types : nodulaires, superficiels et infiltrants. À l'aide d'une loupe binoculaire, et avant anesthésie locale il appréciait les limites de la tumeur et repérait celles-ci par marquage au feutre. Il marquait ensuite la

ligne proposée d'exérèse avec une marge de 1,5 à 2 mm à l'aide d'un feutre de couleur différente. Après anesthésie locale la limite tumorale était repérée par électrocoagulation puis l'exérèse était réalisée avec la marge prédéterminée. L'examen anatomopathologique systématiquement revu par l'auteur avait pour but de déterminer le caractère complet de l'exérèse et de noter la correspondance entre limite tumorale microscopique et limite de la lésion marquée par électrocoagulation. Cette correspondance était jugée bonne si les 2 limites étaient dans une marge de 1 mm.
Cent un CBC étaient évaluables, 93 % des CBC étaient dans la zone de 1 mm. Six CBC avaient une extension infraclinique supérieure à 1 mm, 4 de ces 6 CBC étaient tout de même en exérèse complète et 2 en exérèse incomplète. Globalement les exérèses étaient complètes dans 98 % des cas.
Les tumeurs en échec de traitement étaient de plus grande taille : diamètre moyen de 13 mm (9-18) contre 8 mm (3-20) dans le groupe exérèse complète, et plus fréquemment de type superficiel (43 % contre 21 %), ou infiltrant : 28 % contre 6 %.
Il est conclu que l'on peut déterminer en préopératoire les limites tumorales avec une sensibilité de 94 % à 1 mm près et qu'une marge de 2 mm est suffisante pour les CBC d'une taille inférieure à 10 mm, non infiltrants. L'auteur recommande d'effectuer le repérage des limites tumorales sous une bonne lumière et en s'aidant de la palpation.
Les CBC de cette étude étaient probablement des CBC primitifs mais ce critère n'était pas précisé. Il s'agissait de CBC de petite taille, inférieure à 2 cm, voir inférieure pour nombre d'entre eux à 1 cm (nombre non précisé), et l'examen histologique était standard avec à ce titre un faible pourcentage des marges réellement concernées par l'examen. Il n'était fait aucun calcul statistique (niveau 4).

Breuninger et Dietz (66) ont étudié de façon prospective 2 016 CBC non sélectionnés : 1 757 CBC primitifs et 259 CBC récidivants. 916 CBC étaient solides, 230 sclérodermiformes, 258 superficiels, et 353 mixtes. Une analyse préopératoire des limites tumorales était réalisée. Une marge de sécurité de 2 à 6 mm était prise (moyenne 3,8 mm) sauf pour les CBC de moins de 10 mm où la marge n'excédait pas 4 mm. Une exérèse était faite à la marge de sécurité emportant la partie superficielle du tissu graisseux. L'examen histologique de la pièce était réalisé selon une technique de Mohs modifiée. Les données suivantes étaient notées : marge chirurgicale (2-6 mm, moyenne 3,4 mm), exérèse en profondeur, nombre de procédures permettant une exérèse complète, caractère primitif ou récidivant du CBC, type histologique. L'extension infraclinique était exprimée sous forme de courbes représentant la probabilité d'envahissement des marges en fonction de la marge utilisée.
L'extension infraclinique était près de deux fois supérieure pour les CBC récidivants par rapport aux CBC primitifs ($p = 0,001$). Elle était significativement associée à la taille de la tumeur ($p < 0,001$). Elle était plus importante pour les CBC sclérodermiformes ($p = 0,001$). L'extension infraclinique augmentait avec la taille de la tumeur quel que soit le type histologique solide ou fibrosant indépendamment du caractère primitif ou récidivant du CBC. La topographie des lésions n'affectait pas directement dans cette étude le degré d'extension infraclinique (niveau 4).

Les auteurs font des recommandations pour qu'une exérèse première permette d'obtenir une exérèse complète dans 80 % des cas dans le cadre d'une chirurgie de Mohs pour des CBC primitifs (*tableau 31*). Ils proposent que les CBC récidivants soient considérés comme les CBC de type fibrosant.

Tableau 31.

Diamètre (mm)	Marge de sécurité (mm)	
	CBC solides et superficiels	CBC fibrosants
< 10	3	4
10-20	4	5
> 20	5-6	6-7

Bisson *et al.* (93) ont étudié de façon prospective 100 CBC consécutifs traités par chirurgie d'exérèse chez 86 malades. La taille des CBC variait de 1 à 30 mm et faisait en moyenne 8,9 mm. 68 % des CBC étaient de type nodulaire, 12 % de type superficiel, 4 % de type sclérodermiforme ou infiltrant, et 10 % d'un autre type. 92 % des lésions étaient localisées sur la tête et le cou. Le diagnostic était clinique et histologique. Les limites tumorales de chaque lésion ainsi qu'une marge de sécurité de 2 à 4 mm étaient repérées par marquage. Ce repérage s'effectuait sous un bon éclairage et à l'aide d'une loupe X 3,5. La marge variait en fonction de la topographie. La distance entre le marquage de la tumeur et la marge de sécurité était mesurée après exérèse. Un examen histologique fait par un seul examinateur notait la mesure de la marge latérale et profonde la plus proche du tissu tumoral.
96 % des exérèses étaient complètes. 4 % étaient incomplètes pour les marges latérales. La marge clinique était de 3 ± 0,97 mm, et la marge histologique de 3,7 ± 1,7 mm. Il existait une corrélation entre le point clinique et histologique le plus proche de la tumeur dans 69 % des cas. Les marges histologiques étaient plus grandes que les marges cliniques dans 69 % des cas. Cette différence entre marge clinique et histologique tient potentiellement à l'appréciation très rigoureuse des marges cliniques et plus particulièrement au fait que toute inflammation était considérée comme tissu tumoral clinique. La rétraction tumorale intervient peu pour différencier marges cliniques et histologiques car la mesure de la marge clinique était faite après l'exérèse, 94 % de la rétraction se produisant après cette exérèse et seulement 6 % après fixation dans le formol. Les auteurs ne donnent aucune recommandation sur la marge à prendre mais constatent que 3 mm dans leurs conditions sont suffisants pour la grande majorité des CBC (93).

Burg *et al.* (94) ont mené une étude sur 72 CBC traités par chirurgie micrographique afin de déterminer l'extension infraclinique (EIC). Le caractère rétrospectif probable de l'étude n'était pas précisé. Pour l'ensemble des CBC l'EIC était estimée à 7,6 ± 4,5 mm. Cette EIC était plus importante pour les 45 CBC récidivants (8,9 ± 4,8 mm) que pour les 27 CBC primitifs (5,5 ± 3 mm) ($p < 0,0005$). L'EIC augmentait avec la durée d'évolution, les CBC évoluant depuis 1 an avaient une EIC de 4,6 ± 2,3 mm contre 8,9 ± 5 mm pour ceux évoluant depuis plus de 5 ans ($p < 0,0005$). L'EIC la plus étendue était notée pour les CBC du front et des zones temporales et occipitales (9,7 ± 5 mm et 9,5 ± 5 mm) et pour les CBC des autres régions de la face comme le nez (5,4 ± 2,5 mm) ($p < 0,005$). Les CBC ≤ 20 mm avaient une EIC de 6,2 ± 3,9 mm et les CBC > 20 mm de 10,2 ± 4,2 mm ($p < 0,0005$). L'EIC augmentait avec le nombre de récidives : première récidive 7,2 ± 3,5 mm, plus d'une récidive 9,4 ± 5,1 mm ($p < 0,05$ et $p < 0,0005$). Les CBC sclérodermiformes montraient une extension infraclinique plus importante (9,3 ± 5 mm) que celle des CBC de

type histologique solide (6,5 ± 3,8 mm) ($p < 0,05$). Il n'y avait pas de différence significative pour les récidives entre les CBC traités initialement par RT ou ceux traités par chirurgie. Les auteurs reommandent une marge de 5-10 mm pour les CBC récidivants ou évoluant depuis plus de 5 ans ou localisés sur le front ou le cuir chevelu ou d'une taille supérieure à 20 mm ou de type sclérodermiforme (niveau 4).

Les résultats des études précédentes sont synthétisés dans le *tableau 32* ci-dessous.

Tableau 32.

Auteur, année	Méthode	Critère	Résultats
Epstein, 1973 (92)	Étude prospective 101 CBC étudiés Taille inférieure à 2 cm, voire inférieure à 1 cm (nombre non précisé). Caractère primitif ou récidivant non précisé Exérèse à 1,5-2 mm	Concordance entre limites tumorales cliniques et histologiques (à 1 mm près) Taux d'exérèse complète	Concordance : 93 % Sous-évaluation clinique des limites: 6 % Exérèse complète : 98 % **Sous-évaluation** / **Concordance** Diamètre (mm) 13 (9-18) / 8 (3-20) C. superficiels 43 % / 21 % C. infiltrants 28 % / 6 %
Wolf et Zitelli, 1987 (91)	Étude prospective 117 CBC primitifs bien limités 62 % ≤ 1 cm 9 % > 2 cm	Envahissement à l'examen histologique par technique de Mohs des berges après exérèse tous les 2 mm	Pour les tumeurs de moins de 2 cm : **Marge** / **Exérèse complète** 4 mm 98 % 3,79 mm 95 % 3 mm 85 % 2 mm 75 %
Breuninger et Dietz, 1991 (66)	Étude prospective 2 016 CBC non sélectionnés 1 757 primitifs/259 récidivants 916 solides/230 fibrosants 258 superficiels/353 mixtes	Étude des facteurs influençant la marge nécessaire en chirurgie de Mohs pour obtenir une exérèse complète	Primitif/récidivant Taille Type histologique (fibrosant *vs* solide) Pas la topographie Marge permettant d'obtenir 95 % d'exérèse complète en fonction de la taille du CBC : < 10 mm (n = 970) : 5,5 mm 10-20 mm (n = 610) : 8,5 mm > 20 mm (n = 177) : 13 mm ($p < 0,001$)
Bisson, 2002, (93)	Étude prospective 100 CBC Exérèse à 2-4 mm	Concordance entre limite tumorale clinique et histologique	Marge clinique : 3 ± 0,97 mm Marge histologique de 3,7 ± 1,7 mm Marges histologiques > marges cliniques dans 69 % des cas Exérèse complète : 96 %
Burg, 1975 (94)	Étude rétrospective 72 CBC traités par chirurgie micrographique	Comparaison de l'extension clinique tumorale et de l'extension histologique estimée sur la surface du défect résultant d'une exérèse complète	Extension infraclinique : 7,6 ± 4,5 mm Facteur conditionnant l'EIC : primitif/récidivant temps d'évolution localisation taille type histologique (cf. texte pour les résultats détaillés)

Conclusion : les marges d'exérèse à appliquer aux carcinomes basocellulaires afin d'obtenir une exérèse complète après traitement chirurgical dépendent des facteurs de risque de récidive de la tumeur. Les facteurs identifiés comme devant être pris en compte

sont la taille, le caractère primaire ou récidivant, le type histologique. L'influence de la localisation est inconstamment retrouvée. Les marges appliquées dépendent du taux d'exérèse incomplète considéré comme acceptable. Les marges recommandées dans la littérature vont de 2 à 5 mm pour les CBC à faible risque et de 5 à 15 mm pour les CBC à haut risque, une alternative thérapeutique du type chirurgie de Mohs étant parfois préconisée dans cette situation. La plupart des études identifiées mélangent des carcinomes de pronostics différents, rendant difficile la détermination précise des marges adaptées à chaque situation. La meilleure étude identifiée est celle de Wolf et Zitelli qui permet de proposer une marge de 4 mm pour les tumeurs de bon pronostic si l'on accepte un taux d'exérèse incomplète de 2 à 5 %. La marge à appliquer en profondeur n'a pas fait l'objet d'étude précise, une exérèse incluant le tissu graisseux paraissant suffisante dans les zones où ce dernier est abondant. Dans les autres localisations (oreille, front), une exérèse plus profonde allant jusqu'au fascia, au périchondre ou au périoste paraît appropriée.

Recommandation
Pour les tumeurs de bon pronostic et afin d'obtenir un taux d'exérèse incomplète statistiquement inférieur à 5 %, une exérèse chirurgicale avec une marge latérale de 3 à 4 mm est recommandée (grade C).
Pour les tumeurs de pronostic intermédiaire, une marge latérale stricte de 4 mm au minimum est recommandée.
Pour les tumeurs de mauvais pronostic, l'analyse de la littérature ne permet pas de proposer des marges latérales standardisées. Elles pourront varier de 5 mm pour certaines tumeurs bien limitées, à 10 mm ou plus pour certains CBC récidivants et pour certains CBC sclérodermiformes. Si pour des raisons fonctionnelles ou esthétiques ces marges ne peuvent pas être respectées, il est recommandé de pratiquer un examen extemporané ou une chirurgie en 2 temps pour s'assurer que la marge est saine.
Dans tous les cas, les marges profondes sont situées dans le tissu graisseux sous-cutané et doivent atteindre en les respectant (sauf s'ils sont envahis) l'aponévrose (front), le périchondre (oreille, nez), ou le périoste (cuir chevelu). Pour les CBC superficiels elles peuvent être moins profondes.

Place de l'examen extemporané

L'examen extemporané combine un examen macroscopique et un examen histologique, dans des conditions particulières en raison de la nécessité d'un diagnostic immédiat. L'Anaes a établit des recommandations pour la pratique des examens extemporanés (95). La réponse préliminaire doit être confirmée par une étude complémentaire en paraffine du fragment examiné extemporanément et du reste de la pièce opératoire. L'examen extemporané nécessite un durcissement des tissus qui ne peut être obtenu rapidement que par une technique de congélation. Celle-ci n'assure pas une parfaite conservation des détails cellulaires mais maintient les architectures si les coupes effectuées sont de bonne qualité.
Dans la prise en charge du CBC, l'examen extemporané peut trouver sa place lors d'une chirurgie classique ou lors d'une chirurgie micrographique de Mohs. Celle-ci, faisant l'objet d'un chapitre séparé, ne sera pas détaillée ici.

Recommandations du NHMRC (1)
Le NHMRC reconnaît une grande valeur à l'examen extemporané pour assurer l'exérèse complète des CBC (1). Sa réalisation requiert cependant une consommation de temps et un coût qui limitent ses indications aux CBC à haut risque de récidive comme les CBC récidivants. Sa sensibilité et sa spécificité sont élevées dans l'évaluation d'éléments tumoraux résiduels sur les limites d'exérèse. Pour les petites lésions où le risque d'invasion des marges est faible, l'examen extemporané n'est pas indiqué. Alternativement, la chirurgie micrographique de Mohs est utile dans le traitement des CBC récidivants.

Recommandations du NCCN (3)
Le guide du NCCN (3) recommande la pratique d'un examen extemporané avec une chirurgie de Mohs ou une chirurgie classique pour les CBC à haut risque. L'examen extemporané des marges périphériques et profondes lors d'une chirurgie classique ne peut être considéré comme une alternative à la chirurgie de Mohs que s'il implique un contrôle extemporané de toutes les limites latérales et profondes. L'avis du groupe de travail du NCCN est que l'évaluation extemporanée de la totalité des marges périphériques et profondes de la pièce d'exérèse est l'élément clé permettant d'obtenir l'exérèse complète de la tumeur. La chirurgie de Mohs est cependant préférée par le NCCN en raison de son efficacité documentée. Lorsque la technique de Mohs ne peut pas être réalisée, un examen extemporané étudiant toutes les limites latérales et profondes doit être réalisé quelle qu'en soit la méthode.
Dans le chapitre traitant de la chirurgie d'exérèse, il est également mentionné que si un lambeau est indispensable le groupe pense qu'un contrôle histologique peropératoire est nécessaire.

Recommandations de la BAD (2)
Le guide de la BAD (2) ne dissocie pas la pratique de l'examen extemporané à l'occasion d'une chirurgie de Mohs par rapport à une chirurgie classique. Aucune recommandation n'est formulée sur la technique de l'examen extemporané lors d'une exérèse par chirurgie classique. Aucune recommandation n'est formulée sur les indications de l'examen extemporané lors de l'exérèse d'un CBC.

Trois études ont été retenues pour compléter l'évaluation de l'examen extemporané (44,71,96).

L'étude de **Avril *et al.*** (71) a été rapportée ci-dessus. Dans cette étude, 158 CBC, pour la plupart de bon pronostic, étaient soumis à une exérèse chirurgicale avec examen extemporané des limites latérales et profondes d'exérèse. Le taux de récidive à 4 ans était de 0,7 %, se rapprochant des taux obtenus après chirurgie micrographique de Mohs.

Bentkover a réalisé une étude rétrospective sur 10 ans, à partir de 557 CBC de la tête et du cou (44) dans le but de comparer le coût de la chirurgie micrographique de Mohs à celui de l'exérèse chirurgicale classique avec examen extemporané. 536 CBC (96,2 %) étaient étudiés en examen extemporané après chirurgie classique. 383 étaient classés histologiquement : nodulo-kystique (76,2 %), micronodulaire (0,52 %), multifocal (5,7 %), infiltrant (14,9 %), sclérodermiforme (2,3 %). Ces CBC étaient enlevés avec une marge de 2 à 3 mm par rapport à une limite visible à la loupe X 2,5. L'examen extemporané était réalisé selon la méthode en croix aux quatre points cardinaux de la pièce opératoire. Si une

marge était le siège de cellules tumorales, une nouvelle recoupe chirurgicale était réalisée et étudiée extemporanément en totalité par des plans de coupe horizontaux. 21 CBC (3,8 %) étaient étudiés en examen extemporané par chirurgie micrographique de Mohs. Les indications retenues pour la chirurgie de Mohs étaient : marges invisibles à la loupe ou situées à moins de 3 mm de la conjonctive, récidive après excision sans contrôle extemporané, récidive d'une tumeur excisée plus d'une fois sans examen extemporané ou traitée plus d'une fois par cryothérapie ou curetage-électrocoagulation, tumeurs de la conque, du conduit auditif externe ou de l'orifice externe de l'oreille, tumeurs de plus de 2 cm, récidives après radiothérapie, tumeurs nécessitant une reconstruction importante. Dans le groupe chirurgie classique, le taux de récidive était de 2,1 % à 5 ans (IC 95 %, 1 %-4,55 %). Ces récidives correspondaient à des sous-types nodulo-kystiques (40 %), micronodulaires (20 %), multifocaux (10 %) et infiltrants (30 %). Aucune récidive à 10 ans n'était observée dans le groupe Mohs.
Bien que le groupe chirurgie de Mohs se soit vu réserver les indications de plus mauvais pronostic et malgré le taux de récidive plus faible, son petit effectif ne permet pas de comparer la chirurgie de Mohs et la technique d'examen extemporané décrite dans l'étude. Elle montre que la technique d'examen extemporané classique qui n'examine pas 100 % des marges permet d'obtenir des taux de récidive faibles (2,1% à 5 ans).

Wong *et al.* ont mené une étude rétrospective sur 653 CBC péri-oculaires entre 1992 et 2001 (96). Le contrôle extemporané après exérèse classique était réservé aux lésions mal limitées, ou récidivantes, ou du canthus médian ou péricanaliculaire (n = 534). Les lésions nodulaires bien limitées étaient retirées avec une marge de 2 mm, les lésions mal limitées avec une marge de 4 mm. Les marges les plus proches de la paupière ou de la conjonctive et les marges les plus suspectes d'être envahies étaient étudiées tangentiellement en examen extemporané permettant une étude en totalité ; les autres marges étaient étudiées par de multiples coupes transverses. Six CBC étaient enlevés selon la technique de Mohs et 113 CBC par chirurgie classique sans examen extemporané. Le délai moyen de suivi était de 2,6 ans. Dans le groupe avec examen extemporané, le taux de récidive des tumeurs primaires (n = 423) était de 0,71 % à 2,6 ans et de 2,1 % à 5 ans. Pour les lésions récidivantes, ce taux était de 3,6 % à 2,6 ans et de 4,4 % à plus de 5 ans. Dans le groupe chirurgie de Mohs, aucune récidive n'était rapportée à 1,7 an. Dans le groupe des exérèses classiques sans contrôle extemporané le taux de récidive était de 5 % à 5 ans. Cette étude montre un taux de récidive faible (2,1 % à 5 ans) pour des tumeurs de mauvais pronostic traitées chirurgicalement avec l'examen extemporané décrit dans cette étude. La comparaison avec la chirurgie de Mohs ne peut pas être faite.

Conclusion : les *« guidelines »* existants recommandent la pratique d'un examen extemporané ou d'une chirurgie de Mohs pour la prise en charge des CBC à haut risque de récidive. Aucune étude de bonne qualité ne permet de comparer la chirurgie avec examen extemporané avec la chirurgie de Mohs, particulièrement pour les tumeurs de mauvais pronostic. Les taux de récidive rapportés avec différents types d'examens extemporanés sont cependant bas (de 0,7 % à 2,1 % à 5 ans). Les méthodes d'analyse en examen extemporané sont différentes dans les études analysées : analyse en croix, analyse de 100 % des marges, analyse complète de certaines marges à risque. Le degré d'exhaustivité de l'examen des marges semble pouvoir conditionner la performance de la technique. À cet égard, le NCCN n'accorde une valeur au contrôle extemporané lors d'une chirurgie classique que si celui-ci permet l'étude de 100 % des marges chirurgicales.

Recommandation
Dans la prise en charge du CBC, l'examen extemporané peut trouver sa place lors d'une chirurgie classique. Sa place dans la chirurgie micrographique de Mohs est abordée plus bas. La réponse doit être complétée par une étude postopératoire complémentaire du fragment examiné extemporanément et du reste de la pièce opératoire. Il doit être réservé au traitement de certaines tumeurs de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire (cf. Prise en charge thérapeutique).
Le contrôle extemporané a une bonne valeur s'il est orienté par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé de la manière la plus exhaustive possible sur ces zones. Dans les autres cas, il est rappelé qu'il ne permet l'examen que d'un faible pourcentage des marges.

Place des techniques de fermeture en plusieurs temps

Une étude a été identifiée, évaluant la technique d'exérèse en 2 temps.
Arfi *et al*. (97) ont mené entre septembre 1985 et décembre 1991 une étude rétrospective monocentrique portant sur 80 carcinomes cutanés de la face traités par exérèse chirurgicale en 2 temps. Ont été inclus des carcinomes de grande taille dont l'exérèse ne pouvait être réalisée en suture simple. 70 carcinomes (87 %) étaient des CBC dont 26 (32,5 %) étaient de sous-type histologique sclérodermiforme. 26 tumeurs correspondaient à des récidives. La marge initiale était variable de 2 à 5 mm. Une étude histologique était réalisée sur la pièce d'exérèse première avec analyse en croix. L'examen du fond de la pièce n'était pas systématique. En cas d'exérèse incomplète une nouvelle recoupe dirigée était réalisée. La probabilité de survie sans récidive était de 81 % à 96 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les CBC sclérodermiformes et les autres sous-types histologiques ($p = 0,85$) (niveau 4).

Conclusion
L'analyse de la littérature ne permet pas de déterminer les taux de récidive après chirurgie en 2 temps ni de comparer les taux de récidive après chirurgie en 2 temps et chirurgie de Mohs particulièrement dans le traitement des CBC de mauvais pronostic. La technique de fermeture en 2 temps permet une analyse des marges sur des coupes en paraffine, réputée de meilleure qualité que l'analyse en coupe congelée. Comme pour la réalisation des examens extemporanés, la technique d'examen des marges chirurgicales et son exhaustivité sont susceptibles de conditionner la performance de la technique. Elle pourrait logiquement être proposée pour traiter des CBC à haut risque de récidive et/ou pour des CBC qui nécessitent une reconstruction par greffe ou lambeau afin d'éviter en cas d'exérèse incomplète une reprise chirurgicale délicate.

Recommandation
La réalisation d'une chirurgie d'exérèse en 2 temps constitue une alternative à la réalisation d'un examen extemporané, car elle permet un contrôle en paraffine des marges avant fermeture. La morphologie tissulaire est mieux conservée sur les coupes en paraffine, mais aucune étude ne permet d'affirmer la meilleure efficacité de cette approche par rapport à la réalisation d'un examen extemporané. L'efficacité de ces deux méthodes dépend de la technique d'analyse des marges chirurgicales utilisée. Comme pour l'examen extemporané, l'examen histologique doit être orienté par le

chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé de la manière la plus exhaustive possible sur ces zones.
La réalisation d'une exérèse en 2 temps est particulièrement indiquée en cas de fermeture nécessitant une greffe ou un lambeau et rendant la reprise chirurgicale difficile en cas d'exérèse incomplète.

— *Chirurgie micrographique de Mohs*

Dans ce document le terme de chirurgie micrographique de Mohs (CMM) est retenu pour décrire la technique chirurgicale telle qu'elle est pratiquée aujourd'hui avec des coupes en congélation ; la chirurgie de Mohs telle qu'elle a été proposée par Frédéric Mohs en 1941 (98) comporte des différences par rapport à la technique pratiquée actuellement. Aux États-Unis, près de 500 dermatologues pratiquent la CMM. Les voisins européens de la France sont pourvus de plusieurs centres. En France, à notre connaissance, seul un centre pratique la CMM au moment de la rédaction de cette recommandation.

Le principe

Le principe de la chirurgie micrographique est de permettre l'étude de 100 % des marges chirurgicales, latérales et profondes, et de préciser au mieux le caractère complet d'une exérèse lésionnelle. Le but de la chirurgie micrographique de Mohs est de permettre l'exérèse minimale suffisante pour ne pas exposer au risque de récidive, tout en évitant le sacrifice inutile de peau saine. Elle se distingue d'une exérèse chirurgicale classique pour laquelle la méthode d'étude macroscopique sur pièce fixée ne permet qu'un examen partiel des marges d'exérèse, variable selon la technique employée [1 % des marges d'exérèse avec la réalisation de coupes perpendiculaires au grand axe de la pièce opératoire selon Abide *et al*. (99)].

La technique

La technique combine l'acte chirurgical et l'examen microscopique extemporané. Sous anesthésie locale, les limites tumorales sont dessinées et la tumeur est enlevée avec de très faibles marges latérales et profondes et confiée pour examen histologique standard. Cette exérèse est complétée par de minces recoupes horizontales. La première recoupe est enlevée sur l'ensemble de la surface de la perte de substance créée par l'ablation de la tumeur visible. Cette recoupe mesure 2 mm d'épaisseur. Elle est repérée, orientée et transmise à l'anatomopathologiste pour examen extemporané sur coupes congelées. La faible épaisseur de la recoupe permet de l'aplatir pour visualiser histologiquement les marges en deux dimensions ce qui correspond aux trois dimensions de l'extension de la tumeur dans l'espace : la partie périphérique correspond à l'épiderme latéral à la lésion et la partie centrale correspond au derme et à l'hypoderme sous-jacents à la tumeur.
Lors de l'examen extemporané, si les premières recoupes ne révèlent aucun foyer tumoral, la marge est considérée comme saine dans sa totalité ; sinon, les foyers tumoraux sont localisés afin d'orienter la reprise. Ces dernières sont répétées jusqu'à ce que l'exérèse tumorale soit complète. La réparation de la perte de substance peut être alors envisagée.

La technique nécessite une coordination permettant de réaliser dans le même temps le geste chirurgical, les coupes en congélation et la lecture des lames.

Analyse de la littérature sur l'efficacité de la CMM

. *Analyse des recommandations existantes*

Le NHMRC (1) retient l'intérêt de la CMM pour les tumeurs dont l'exérèse complète est difficile et pour lesquelles une récidive est probable. Il retient les indications de la CMM pour le traitement des CBC localisés au centre du visage ou dans les territoires péri-orificiels, les CBC récidivants, les CBC dont l'exérèse préalable est incomplète, les sous-types histologiques agressifs (sclérodermiforme, infiltrant ou micronodulaire) et les CBC de grand taille ou mal limités. Il rappelle que la CMM est une technique consommatrice de temps, coûteuse, qui nécessite un équipement en matériel et en personnel et des praticiens entraînés.

Le guide du NCCN (3) à partir des résultats fournis par les revues systématiques de Rowe (5,6) conclut à une plus grande efficacité thérapeutique de la CMM par rapport aux autres traitements. Il recommande le recours à la chirurgie micrographique de Mohs pour le traitement des CBC à haut risque.

Le guide de la BAD (2) se fonde également sur les résultats fournis par les revues de Rowe (5,6) pour conclure à une plus grande efficacité thérapeutique de la CMM et retient des taux de récidive à 5 ans de 1 % pour les CBC primitifs et de 5,6 % pour les CBC récidivants. Les indications retenues par la BAD pour le recours à la CMM sont la localisation (yeux, oreilles, lèvres, nez et zone naso-labiale), la taille (plus de 20 mm tout particulièrement en zone H), les CBC récidivants, les sous-types histologiques agressifs (sclérodermiforme, infiltrant ou micronodulaire) et les CBC avec engainement péri-nerveux. La BAD souligne l'importance du coût de la technique de Mohs sans référence bibliographique sur le sujet.

. *Analyse des revues systématiques*

Dans la revue systématique de Thissen *et al.* (7), les taux de récidive moyens rapportés avec la CMM sont de 0,8 % pour le taux brut à 5 ans et 1,1 % pour le taux strict à 5 ans. Ces taux sont les plus bas parmi tous les traitements évalués dans la revue. Les difficultés d'interprétation des taux rapportés dans cette étude ont été discutées plus haut. Cependant, le principal biais, à savoir le biais d'indication, devrait tendre à pénaliser les résultats obtenus avec la chirurgie micrographique pour laquelle sont réservées les tumeurs de plus mauvais pronostic, ce qui incite à retenir sa supériorité sur les autres techniques évaluées.

Dans la revue systématique de Rowe *et al.* concernant les CBC primaires (5), le taux de récidive à 5 ans pour la chirurgie micrographique de Mohs est de 1 %. Il est 8,7 fois plus faible que pour l'ensemble des autres modalités thérapeutiques et inférieur à toutes les techniques prises séparément. Dans la revue systématique concernant les CBC récidivants, le taux de récidive à 5 ans pour les CBC traités par la chirurgie micrographique de Mohs est de 5,6 %. Il est près de 4 fois plus faible que pour l'ensemble des autres modalités thérapeutiques (qui est de 19,9 %) et inférieur à toutes les techniques prises séparément.

. *Analyse complémentaire*

L'étude de Wennberg, réalisée en Suède, a quantifié le taux de récidive à 5 ans de CBC à haut risque traités par CMM (100). Il s'agissait d'une étude rétrospective entre 1983 et 1992, à partir de 228 CBC à haut risque chez 221 patients. Elle regroupait 87 CBC primitifs (38 %) et 141 récidives (62 %) préalablement traitées par cryochirurgie, curetage-électrocoagulation ou chirurgie. Tous les CBC avaient un sous-type histologique agressif (sclérodermiforme avec limites imprécises). Ils se situaient pour 98,7 % d'entre eux sur le visage. À 5 ans, 18 tumeurs récidivaient soit un taux brut de 8 % (18/228). Ce taux de récidive était de 6,5 % (5/87) pour les CBC primitifs et 10 % (13/141) pour les CBC récidivants (NS). Une évaluation à 12 mois montrait une satisfaction cosmétique pour 93 % des patients.
Cette étude présente l'intérêt de concerner des indications limitées à des CBC à haut risque (la plupart cumulant plusieurs facteurs de risque de récidive). Les indications retenues correspondent à moins de 1 % de l'ensemble des CBC. Le taux brut de récidive pour ces indications est de 8 %.

Indications de la CMM

La chirurgie de Mohs montre les taux de récidive les plus faibles de la littérature. Les indications de la technique doivent cependant être limitées et ce sur plusieurs arguments.
Arguments d'efficacité : bien que n'étant pas clairement évalué, le bénéfice de la chirurgie de Mohs est probablement maximal pour le groupe des tumeurs à haut risque de récidive, là où les autres techniques de traitement peuvent être prises en défaut. Ce bénéfice est probablement faible pour les tumeurs à faible risque de récidive, là où les alternatives thérapeutiques sont performantes. Le bénéfice esthétique n'a pas été abordé dans ce document.
Arguments de coût : la réalisation d'une CMM est coûteuse en raison du temps d'immobilisation du ou des opérateurs ; les données disponibles en termes de coût ne permettent cependant pas d'affirmer que la CMM est plus coûteuse ou moins coûteuse que les autres traitements dans des indications appropriées du fait en particulier du bénéfice en termes de diminution des récidives dans ces indications (cf. annexe III).
Arguments de faisabilité et de disponibilité : la CMM requiert une organisation spécifique et nécessite une équipe spécialisée et bien coordonnée. En France, une seule équipe réalise cette technique au moment où cette recommandation est rédigée.

. *Analyse des recommandations existantes*

Les indications issues des 3 recommandations sont présentées dans le *tableau 33*.

Tableau 33.

NCCN, 2003 (3)	NHMRC, 2002 (1)	BAD, 1999 (2)
> 20 mm en zone L > 10 mm en zone M > 6 mm en zone H	Centre du visage et territoires péri-orificiels	Yeux, oreilles, lèvres, nez, zone naso-labiale
	Grande taille	> 20 mm particulièrement dans les zones à haut risque
Récidive Zone irradiée	Récidive	Récidive
	Exérèse préalable incomplète	
Mauvaise délimitation clinique Patient immunodéprimé	Mauvaise délimitation clinique	
Histologie (sclérodermiforme, infiltrant)	Histologie (sclérodermiforme, infiltrant)	Histologie (sclérodermiforme, infiltrant)
Engainement périnerveux		Engainement périnerveux

Conclusion : les recommandations existantes reconnaissent la meilleure efficacité de la chirurgie micrographique de Mohs. Le taux de récidive à 5 ans, toutes indications confondues, est de l'ordre de 1 % pour les CBC primaires et de 5 % pour les CBC récidivants. Il est de 8 % dans une série de tumeurs de mauvais pronostic. Ce taux est inférieur à celui obtenu avec l'ensemble des autres modalités thérapeutiques évaluées à l'exception de la chirurgie avec examen extemporané qui montre un taux de récidive à 4 ans de 0,7 % pour des tumeurs primaires de bon pronostic (étude de niveau 1).
Les données analysées ne permettent pas de définir avec précision les indications dans lesquelles le bénéfice de la chirurgie de Mohs est maximal. Si l'on ne considère que les données d'efficacité (taux de récidive), on peut attendre un bénéfice supérieur pour les tumeurs à haut risque de récidive et moindre pour les tumeurs à faible risque de récidive, où d'autres modalités thérapeutiques fournissent des taux de récidive déjà faibles. Les données analysées ne permettent pas d'évaluer le bénéfice esthétique et fonctionnel.
Son utilisation nécessite la mise en place d'une coordination et de moyens spécifiques.
En France, à la différence des États-Unis, la technique est très peu répandue. Elle ne peut donc être recommandée actuellement sans proposition alternative pour des raisons de faisabilité. Son efficacité n'a pas été comparée à la chirurgie avec examen extemporané et à la chirurgie en 2 temps, particulièrement pour le traitement des tumeurs de mauvais pronostic. Du fait de son efficacité documentée et de l'absence de documentation satisfaisante des techniques alternatives, il pourrait être licite de proposer le développement de cette technique. À cet égard, les données de coût (annexe III) bien que partielles montrent que l'utilisation de la CMM dans le cadre d'indications appropriées ne génèrent pas nécessairement de surcoût. Une évaluation approfondie de la technique et la réalisation d'études comparatives CMM *vs* chirurgie avec examen extemporané et chirurgie en 2 temps seraient utiles à la prise de décision.

Recommandation
La chirurgie micrographique de Mohs (CMM) est la technique pour laquelle les taux de récidive les plus faibles sont rapportés dans la littérature, particulièrement pour le traitement des CBC de mauvais pronostic (grade C).

Les taux de récidive obtenus avec les techniques pouvant constituer une alternative à la chirurgie de Mohs sont peu documentés (chirurgie avec examen extemporané) ou pas documentés (chirurgie en 2 temps) pour le traitement des tumeurs de mauvais

pronostic. Des études comparatives sont nécessaires pour préciser leurs intérêts relatifs.

La CMM nécessite une équipe spécialisée et une bonne coordination permettant la réalisation conjointe du geste chirurgical, de la préparation des lames et de leur lecture. Seuls quelques centres peuvent actuellement proposer cette technique en France, alors qu'elle est de pratique courante dans certains pays comme les États-Unis.

La CMM doit être réservée aux CBC de mauvais pronostic et une évaluation approfondie de cette technique est souhaitable afin de développer si besoin sa pratique en France.

IV.2.2. Radiothérapie

Technique

La radiothérapie (RT) fait appel selon les cas aux rayons X de basse énergie, aux électrons de haute énergie, ou à la curiethérapie interstitielle.

Il s'agit d'une méthode non invasive, indolore, qui permet de traiter de nombreux CBC y compris de grande taille et de localisations difficiles, en minimisant les dégâts des tissus adjacents. Elle présente cependant des effets secondaires qui doivent être connus notamment pour les effets secondaires tardifs.

Les effets secondaires aigus surviennent 2 à 3 semaines après le début de la RT et sont réversibles en quelques jours ou quelques semaines. Il s'agit d'une épidermite caractérisée par la succession éventuelle d'un érythème, d'une desquamation sèche et d'ulcérations superficielles.

Les effets secondaires tardifs surviennent après plusieurs mois ou années et sont irréversibles. Il s'agit d'une atrophie cutanée, d'une perte de la pilosité et de la sudation, de modifications pigmentaires (hypo ou hyperpigmentation), de télangiectasies, de fibrose sous-cutanée, et plus rarement d'ulcérations par radionécrose. Ces modifications sont évolutives avec une aggravation potentielle au cours du temps. La radiothérapie expose au risque de second carcinome sur la zone irradiée.

La RT est contre-indiquée, sauf cas exceptionnels, dans les génodermatoses qui prédisposent aux cancers cutanés.

Les facteurs qui influencent les résultats cosmétiques sont : le type de RT, le volume et la surface traitée, la localisation, le degré de destruction tissulaire par la tumeur, la susceptibilité individuelle, la dose par séance et l'étalement. Les zones planes de la face (front, tempes), le dos, et les zones peu vascularisées évoluent plus souvent vers des complications ainsi que les zones cartilagineuses.

Analyse des recommandations du NHMRC (1)

La RT a été utilisée dans toutes les formes de CBC avec une efficacité comparable à la chirurgie. En se basant sur le fait que la plupart des CBC sont des lésions de petite taille, que la chirurgie est efficace, facile à réaliser et obtient des bons résultats cosmétiques le NHMRC ne retient la RT qu'en seconde intention après avis spécialisé. Les recommandations émises sont les suivantes :

la RT devrait être réservée à une minorité de CBC primitifs qui posent des problèmes particuliers pour la chirurgie et aux CBC récidivants ou avancés où la RT peut compléter la chirurgie pour améliorer le contrôle de tumeurs de plus mauvais pronostic.
Tous les CBC traités par RT doivent avoir une confirmation diagnostique histologique.
La RT des CBC T1 ou T2 primitifs obtient des résultats comparables à la chirurgie (cf. classification TNM annexe V).
Un avis pour la RT doit être considéré devant des tumeurs T3 ou T4 persistantes ou récidivantes.
La RT donne des taux de guérison comparables à la chirurgie pour les CBC avec exérèse incomplète et constitue une alternative si un traitement chirurgical ne peut pas être réalisé.

Analyse des recommandations du NCCN (3)
La RT a été une source de discussion au sein du groupe et a représenté le principal désaccord. Deux groupes se sont opposés au sein des experts. Le groupe des radiothérapeutes oncologues qui désiraient utiliser la RT pour pratiquement toutes les tumeurs et le groupe des chirurgiens qui ne voulaient utiliser la RT dans pratiquement aucune tumeur. Après relecture de la littérature sur le sujet un consensus s'est fait. Les chirurgiens ont admis que la RT effectuée correctement obtenait des très bons résultats en termes de taux de guérison et en termes de résultats cosmétiques. Les radiothérapeutes ont admis que ces résultats nécessitaient une technique très appropriée de la RT. Pour les recommandations concernant la RT, les experts ont pris en compte l'âge du malade, les critères de taille et de topographie des CBC ainsi que les critères histologiques dont l'invasion périneurale. Les recommandations émises sont les suivantes :
la RT peut être indiquée en première intention, chez des malades de plus de 55 ans, pour :

- les CBC primitifs à faible risque dans la zone dite M et H en excluant les mains, les pieds et les organes génitaux ;
- les CBC à haut risque : pour les tumeurs < 15 mm dans les zones H en excluant les mains, les pieds et les organes génitaux ; et pour les tumeurs < 20 mm dans les zones M, en l'absence d'autre facteur de haut risque de récidive.

La RT est indiquée en complément d'une exérèse incomplète d'un CBC à faible risque (la chirurgie avec contrôle peropératoire des marges est préférée si la fonction et la cosmétique sont acceptables).
La RT doit être considérée comme complément d'une chirurgie de type Mohs dans le cas d'une invasion périnerveuse extensive de nerf de gros calibre.
Les marges de sécurité de la RT sont de 5-10 mm pour les CBC < 20 mm et de 15-20 mm pour les CBC > 20 mm. Les doses recommandées sont de 45 à 50 Gy réparties en fractions de 2,5 à 3 Gy pour les tumeurs de moins de 2 cm ; pour les tumeurs de plus de 2 cm : 60 à 66 Gy par fractions de 2 Gy ou 50 à 60 Gy par fractions de 2,5 Gy.

Analyse des recommandations de la BAD (2)
La RT est très utile au traitement des CBC. Elle est au mieux faite par des RT oncologues ayant un intérêt particulier pour les carcinomes cutanés. Les taux de guérison chez des malades sélectionnés sont très élevés. La RT peut être utilisée pour le traitement de beaucoup de formes cliniques de CBC. Elle est probablement moins souhaitable pour les CBC de grande taille, sur les zones exposées aux traumatismes (extrémités, tronc) et chez les malades jeunes en raison des effets secondaires tardifs. Il peut être difficile, par RT, de retraiter des formes récidivantes après une RT première. Les doses fractionnées ont de nombreux avantages mais demandent des consultations multiples en centre spécialisé. Les

CBC récidivants après RT pourraient être plus agressifs et infiltrants. Les recommandations émises sont les suivantes :
la RT n'est jamais recommandée comme un traitement de choix.
La RT est généralement un bon choix pour :
- les CBC nodulaires de grande taille sur les zones à faible ou à haut risque ;
- les CBC nodulaires de petite taille sur les zones à haut risque ;
- les CBC superficiels quelle que soit la taille sur les zones à haut risque.

La RT est généralement un choix acceptable pour :
- les CBC sclérodermiformes quelle que soit la taille et la localisation ;
- les CBC superficiels de grande taille sur les zones à faible risque.

La RT est raisonnable mais habituellement non nécessaire pour :
- les CBC de petite taille superficiels ou nodulaires dans les zones à faible risque.

Analyse de la littérature
Bath (4) dans sa revue des études randomisées a retenu 2 études sur la RT.
L'essai randomisé qui compare la chirurgie avec examen extemporané et la RT dans les CBC de la face de moins de 4 cm est présenté plus haut (71). Les résultats montrent un taux de récidive actuariel à 4 ans de 0,7 % (0,1-3,9) pour la chirurgie avec examen extemporané (1/174) et de 6,3 % (4,2-13,1) avec la RT (11/173) (p = 0,003). Les résultats cosmétiques sont significativement meilleurs avec la chirurgie (71).
Une étude a comparé la RT à la cryochirurgie dans le traitement de CBC primitifs (73). Il était noté 39 % de récidives (17/44) pour la cryochirurgie contre 4 % (2/49) pour la RT. Les résultats cosmétiques et le degré d'inconfort étaient comparables. Cette étude n'a pas été retenue dans la revue systématique de Rowe (5) car les taux de récidives observées avec la cryochirurgie (39 %) étaient près de 3 fois supérieurs au taux habituel avec cette technique, pouvant témoigner d'un biais, l'article émanant de radiothérapeutes. L'étude ne donne pas d'indication sur le type de lésion et porte sur des résultats à court terme (1 an). Ceci est insuffisant pour apprécier les résultats cosmétiques au décours de la RT dont les manifestations ont plutôt tendance à s'aggraver à l'opposé de celles de la cryochirurgie qui auraient plutôt tendance à s'améliorer.

Thissen ne retient que la série de Silverman et conclut que vu le caractère unique de l'étude et les résultats cosmétiques, la RT ne devrait pas être utilisée en première intention chez des malades jeunes (7).

Rowe dans sa revue systématique de la littérature confirme l'efficacité de la RT dans le traitement des CBC primitifs avec un taux de récidive moyen à 5 ans de 8,7 % (485/5 549) (5). Il faut noter qu'à long terme ce taux est à peine plus élevé pour les tumeurs récidivantes (9,8 %) mais pour un échantillon beaucoup plus restreint (10/102) (6). Dans cette revue, le taux moyen de récidive à court terme est très élevé avec la RT : 35,7 % (81/227), illustrant les variations de résultats d'une étude à l'autre.

Silverman dans son étude rétrospective portant sur 1 03 CBC traités par RT, comprenant 882 formes primaires et 211 formes récidivantes, montre un taux de récidive actuariel à 5 ans de respectivement 7,4 % et 9,5 % (NS).
Les facteurs de risque de récidive dans le groupe radiothérapie se limitent en analyse uni et multivariée à la taille de la lésion. Les résultats cosmétiques ne sont bons ou excellents à long terme que dans 63 % des cas après 15 ans de suivi.

Conclusion : la radiothérapie est un traitement d'efficacité comparable à la chirurgie d'exérèse simple du carcinome basocellulaire. Les résultats cosmétiques sont inférieurs à ceux obtenus avec la chirurgie et se dégradent avec le temps. La radiothérapie expose à des effets secondaires limitant son utilisation chez les sujets jeunes. La chirurgie avec examen extemporané a démontré sa supériorité en termes d'efficacité et de résultats cosmétiques (niveau 1).

Recommandation
La radiothérapie est une technique qui donne de bons résultats en termes de contrôle local dans de nombreuses formes cliniques et histologiques de CBC.
L'utilisation de la radiothérapie impose une confirmation histologique préalable du diagnostic.
La radiothérapie peut faire appel aux rayons X de basse énergie (radiothérapie dite « de contact » bien adaptée au traitement des CBC), à la curiethérapie ou à la radiothérapie de haute énergie (photons ou électrons) en fonction de la présentation clinique.

La radiothérapie est contre-indiquée, en cas de syndromes génétiques prédisposant aux cancers cutanés du type naevomatose basocellulaire et *xeroderma pigmentosum*.

La radiothérapie n'est pas recommandée comme traitement de première intention si une chirurgie d'exérèse peut être réalisée. Elle n'est pas non plus recommandée :
- **chez les sujets de moins de 60 ans ;**
- **comme traitement des CBC sclérodermiformes ;**
- **sur certaines zones : oreilles, mains, pieds, jambes, organes génitaux.**

Il est proposé de réserver l'usage de la radiothérapie aux cas dans lesquels la chirurgie n'est pas possible (contre-indication chirurgicale, difficultés chirurgicales, refus du malade). Dans ce cadre, les meilleures indications retenues sont :
- **les CBC avec exérèse incomplète ;**
- **les CBC récidivés ;**
- **les CBC nodulaires d'une taille inférieure à 2 cm de l'extrémité céphalique ;**
- **les CBC avec un envahissement osseux ou cartilagineux.**

En fonction du pronostic de la tumeur, iI est proposé de respecter des marges de sécurité minimales de 5 à 10 mm au niveau du volume irradié par rapport au volume tumoral.

IV.2.3. Cryothérapie

Dans la littérature les termes cryothérapie et cryochirurgie sont employés indifféremment. Il s'agit d'une technique de destruction tissulaire par application d'un cryogène (azote liquide ou protoxyde d'azote).

Technique
Elle est très variable suivant le matériel utilisé pour appliquer le froid. Les Anglo-Saxons se servent essentiellement de sprays pulvérisant de l'azote liquide sur la surface à détruire :

tumeur et marge de sécurité. Les sprays peuvent être ouverts ou fermés, l'azote étant alors projeté dans des cônes de néoprène dont la taille est adaptée à la surface à traiter. Cette technique est souvent précédée d'un curetage de la tumeur qui permet de réaliser un prélèvement pour examen anatomopathologique, de déterminer de façon plus précise les limites tumorales, et d'optimiser les résultats. Un ou plusieurs cycles de congélation-décongélation de la tumeur sont ainsi réalisés, en règle 2 cycles. Une autre méthode utilisée en France consiste à appliquer l'azote par le moyen de cryodes fermées dont la taille est adaptée à la surface cible. Un contrôle de la température intratissulaire à l'aide d'aiguilles, par thermocouple ou par impédancemétrie, est possible mais n'est pas réalisé par tous les auteurs. L'existence d'un halo de congélation en périphérie de la zone cible et le temps de congélation et de décongélation sont utilisés pour apprécier la destruction tissulaire.
Il s'agit d'une technique relativement simple, ambulatoire, qui permet de traiter des lésions multiples et qui n'est pas contre-indiquée chez les malades sous anticoagulants.
L'évolution de la cryonécrose se fait sur plusieurs semaines avec la nécessité de pansements à renouveler.

Analyse des recommandations du NHMRC (1)
La cryochirurgie obtient des taux de guérison élevés pour les CBC primaires du tronc et des membres si la sélection des tumeurs et la technique sont optimales.
La cryochirurgie des CBC primaires de la tête et du cou obtient des taux de guérison équivalents aux autres méthodes standard si la sélection des tumeurs et la technique sont optimales.
La cryochirurgie obtient des taux de guérison plus bas pour des CBC de plus grande taille exception faite des formes superficielles.
La cryochirurgie obtient des taux de guérison plus bas pour les CBC localisés sur les zones à haut risque de la face et n'est pas recommandée dans ces conditions.
La cryochirurgie est contre-indiquée pour les CBC mal limités ou sclérodermiformes quelle que soit la topographie.
Une surveillance à long terme est essentielle après cryochirurgie des CBC car des récidives tardives sont possibles.

Analyse des recommandations du NCCN (3)
Cette recommandation ne parle pas de la cryochirurgie car ce n'est pas une technique employée couramment par les institutions affiliées au NCCN.

Analyse des recommandations de la BAD (2)
La BAD retient dans ses commentaires plusieurs points :
- les principales séries de la littérature excluent du traitement par cryochirurgie les CBC à très haut risque. L'obtention des taux de guérison élevés est conditionnée par une sélection rigoureuse des lésions d'histologie non agressive et localisées en dehors des zones faciales critiques ;
- la cryochirurgie est recommandée, dans la littérature ophtalmologique, dans les zones péri-oculaires même si une perte tissulaire complète des paupières est parfois observée ;
- le curetage permet d'augmenter les taux de guérison ;
- la cryochirurgie est moins utile dans les CBC récidivants ;
- la cicatrisation pose parfois des problèmes mais les résultats cosmétiques peuvent être excellents.

Les recommandations qui en découlent pour les CBC primaires sont :

- la cryochirurgie est probablement un traitement de choix des CBC superficiels de grande taille localisés sur les zones à faible risque ;
- la cryochirurgie est généralement un bon choix pour les CBC de petite taille superficiels ou nodulaires dans les zones à faible ou à haut risque ;
- la cryochirurgie est généralement un choix acceptable pour les CBC de grande taille superficiels ou nodulaires dans les zones à haut risque et sclérodermiformes dans les zones à faible risque, les CBC de petite taille sclérodermiformes dans les zones à faible ou à haut risque ;
- la cryochirurgie ne devrait probablement pas être utilisée pour les CBC de grande taille sclérodermiformes dans les zones à haut risque.

Analyse systématique de la littérature

Bath dans sa revue des études randomisées a retenu 2 études sur la cryochirurgie. La première est une étude de 1986 comparant RT et cryochirurgie dans le traitement des CBC primaires avec analyse des résultats à 1 an : récidives et cosmétique (73). Il était noté 39 % de récidives (17/44) pour la cryochirurgie (2 cycles de congélation/décongélation par la technique du spray) contre 2/49 (4 %) pour la RT. Les résultats cosmétiques et le degré d'inconfort étaient comparables. Cette étude qui n'avait pas été retenue par Rowe dans sa revue (5) ne donne aucun renseignement sur le type de CBC traité et montre un taux de récidive avec la cryochirurgie près de 3 fois supérieur aux taux de récidive habituellement observés avec cette technique. Les auteurs étaient des radiothérapeutes et étaient de ce fait susceptibles de ne pas maîtriser la technique de cryochirurgie. Pour cette raison, il n'est pas possible de retenir cette étude pour des recommandations concernant la cryochirurgie.
La seconde étude était celle de Thissen comparant les résultats cosmétiques de la cryochirurgie et de la chirurgie d'exérèse dans les CBC de la tête et du cou de moins de 2 cm (72). Elle est détaillée dans le paragraphe « Exérèse chirurgicale ».

Thissen retient 4 séries rapportant 798 CBC. Le taux de récidive brut moyen à 5 ans est de 3 % et le taux de récidive strict moyen de 4,3 % (valeurs extrêmes : 0-20,4 %). Le taux de récidive par analyse de survie n'a pas pu être calculé.

Rowe dans sa revue systématique de la littérature concernant 14 séries de CBC primaires traités par cryochirurgie, 13 à court terme (2 462 CBC) et 1 à long terme (269 CBC), retrouve des taux de récidive respectifs de 3,7 % et 7,5 %. Ces taux sont plus élevés pour les formes récidivantes avec un taux de récidive moyen à court terme (261 CBC) de 13 %. Aucune étude à long terme n'a été retenue. Il conclut qu'on ne peut pas recommander la cryochirurgie sur les CBC récidivants en l'absence d'études du taux à long terme.

Études complémentaires
Nordin rapporte une étude prospective (101) à propos de 100 carcinomes cutanés localisés à l'oreille traités par cryochirurgie et suivis au moins 5 ans ; 70 CBC primaires et 7 CBC récidivants ont été inclus dans l'étude. Les CBC sclérodermiformes ont étés exclus de l'étude à l'exception d'un cas. La cryochirurgie était réalisée selon la technique de curetage-congélation au spray avec un cône, et double cycle de congélation-décongélation. Une seule récidive sur les 100 carcinomes était notée. Il s'agissait d'un CBC sclérodermiforme de plus de 20 mm de diamètre. Le suivi était de plus de 5 ans pour 63 malades avec CBC, les 14 autres malades étaient décédés entre la 2e et la 4e année de suivi.

Le taux de récidive strict était de 2,5 % (1/63). La taille moyenne de l'ensemble des carcinomes était de 18 mm (5-70), et la taille spécifique des CBC n'était pas précisée. Les résultats cosmétiques étaient jugés bons par tous les malades à l'exception d'un cas (récidive), et ils étaient jugés bons ou acceptables par le médecin.

Kokoszka et Scheinfeld ont réalisé une revue des études évaluant l'efficacité carcinologique et cosmétique de la cryochirurgie dans le traitement des CBC (102). Les bases de données Medline, Embase, et Cancer Lit ont été interrogées respectivement de 1966, 1980, et 1983 à 2001. La Cochrane database ainsi que les références bibliographiques issues d'articles, de revues, de textbooks, et de guidelines ont été consultées. Les essais randomisés (n = 4) et les études prospectives non contrôlées (n = 13) ont été retenus. Les résultats sont résumés dans le *tableau 34*.

Tableau 34.

Étude	Localisation	Taille	Malades entrés	Malades suivis	Taux de récidive%	Cosmétique	Suivi années
Buschmann, 2002 (103)	Paupières	< 6 mm d'épaisseur	221	220	6,8	Excellent	3-5
Jaramillo-Ayerbe, 2000 (104)	Toute	< 10	171	84	8,2	Bon	> 5
Nordin, 1999 (105)	Oreille externe	0,52-7 cm	39	39	2,5	Bon	5
Lindgren, 1997 (106)	Paupières	0,3-2,5	222	222	0	Bon	5-10
Kuflik, 1997 (107)	Toute	0,6-4,4 cm	56	14	3,6	Bon	5-10
Goncalves, 1997 (108)	Paupières	10-24 mm	20	19	4/19	Excellent	5-9
Nordin, 1997 (109)	Nez	1-2,6 cm	61	50	2	Bon	5-13
Kuflik, 1991 (110)	Toute	< 2 cm	628	628	1	Bon	5
Biro, 1990 (111)	Paupières	< 1 cm	135	112	3	Acceptable	5-10
Fraunfelder, 1984 (112)	Paupières	< 1 cm	164	164	3-6	Non évaluée	5
Zacarian, 1983 (113)	Toute	< 2 cm	3 869	?	3-4	Bon	1-10
Biro, 1982 (114)	Paupières/nez	?	242	242	Très bas	Excellent	0,5-5
Kuflik, 1981 (115)	Nez	< 3 cm	18	18	1/18	Bon	1-5

Quatre études comparatives ont été retenues. Une seule de ces études n'est pas analysée dans la revue Cochrane de Bath. Il s'agit d'une étude comparant 1 cycle et 2 cycles de cryochirurgie dans le traitement de CBC de la face et du tronc de respectivement moins de 2 cm et moins de 1,5 cm. 77 CBC ont été traités par un cycle et 36 par 2 cycles. Tous les malades ont fini l'étude. Les taux de récidive étaient de 20,6 % avec 1 cycle et de 4,2 % avec 2 cycles. Le suivi variait de 1 à 7 ans.

Conclusion : l'évaluation de l'efficacité de la cryochirurgie est rendue difficile par l'hétérogénéité des techniques utilisées. Globalement, la technique donne des résultats comparables à la chirurgie en termes de récidive dans des conditions optimales de pratique et en sélectionnant de façon rigoureuse les indications. La cryochirurgie est une technique aveugle qui nécessite des soins locaux. Les resultats cosmétiques sont inférieurs à ceux obtenus avec la chirurgie mais restent bons ou acceptables dans la majorité des études.

Recommandation
La cryochirurgie est une technique qui donne des résultats satisfaisants en termes de récidives dans des conditions optimales de pratique et en sélectionnant de façon rigoureuse les indications (grade C). Elle nécessite une biopsie préalable au traitement.

La cryochirurgie est une alternative à la chirurgie lorsque celle-ci ne peut être réalisée pour :
- **les CBC superficiels localisés sur la zone à faible risque de récidive ;**
- **les CBC nodulaires bien limités d'une taille inférieure à 1 cm quelle que soit la localisation.**

Aux membres inférieurs, il existe un risque de retard de cicatrisation.

IV.2.4. Curetage-électrocoagulation

Technique
Le curetage-électrocoagulation (CE) est une technique de destruction des CBC fondée sur la différence de consistance entre le tissu tumoral du CBC et la peau normale adjacente. Le CE est efficace lorsque le tissu tumoral est mou et friable et lorsque le tissu péritumoral est ferme. Le derme qui entoure les CBC qui peuvent être traités par CE doit être gélatineux en comparaison au derme normal et pouvoir être facilement énucléé à l'aide d'une curette. La curette ne progressant pas lorsqu'elle atteint le derme péritumoral normal, l'opérateur peut ainsi différencier le tissu tumoral du tissu normal et déterminer l'extension de la tumeur. Il en ressort que si le CBC s'étend dans l'hypoderme la technique n'est pas appropriée. Il en est de même si le CBC s'étend dans le derme profond. De même en présence de tissu tumoral ferme ou cicatriciel. Cette technique n'est pas non plus appropriée pour les CBC localisés sur des zones lâches où la curette pourrait traverser le tissu sous-cutané, comme les paupières, les lèvres ou les organes génitaux.
La technique varie légèrement en fonction des opérateurs (type de curette et nombre de cycles) mais il est réalisé en règle 1-3 cycles de curetage suivi systématiquement d'électrocoagulation à la base. Certains opérateurs utilisent le laser CO_2 à la place de l'électrocoagulation.
Il s'agit d'un geste rapide à réaliser, épargnant le tissu cutané, assurant l'hémostase, y compris chez des malades sous anticoagulants, et peu coûteux.
Les résultats cosmétiques sont imprévisibles : cicatrice blanche ronde visible ou parfois cicatrice hypertrophique.
La réalisation préalable d'une biopsie risque de rendre la technique inopérante du fait de la fibrose cicatricielle. Il s'agit donc d'une méthode aveugle ne permettant la confirmation histologique que sur les copeaux de curetage.

Analyse des recommandations du NHMRC (1)
Les taux de récidive des CBC traités par CE peuvent être inférieurs à 6 % si le CE est utilisé pour des CBC soigneusement sélectionnés.
Le CE doit être réalisé par des opérateurs qui sont formés pour la technique.
Le CE est utilisé pour les CBC de toutes tailles dans les zones à faible risque.
Le CE n'est pas utilisé pour les CBC de topographie à haut risque, au moins si leur taille est supérieure à 5 mm.

Le CE n'est pas utilisé pour des CBC de plus de 10 mm sur les zones de risque intermédiaire (front, tempes et cuir chevelu).
Le CE n'est pas utilisé pour les CBC sclérodermiformes.
Le CE n'est pas utilisé pour les CBC récidivants.

Analyse des recommandations du NCCN (3)
Le CE est efficace pour les CBC de faible risque avec deux réserves. Le CE ne doit pas être utilisé sur des zones pileuses en raison de l'extension en profondeur possible au sein des structures folliculaires et si le tissu adipeux est intéressé par le curetage. Les recommandations formulées sont :
le CE est une technique possible en première intention pour les CBC primaires, de faible risque si la zone n'est pas pileuse, et si le tissu graisseux n'est pas atteint.

Analyse des recommandations de la BAD (2)
Une sélection appropriée des cas de CBC est essentielle dans le succès de la méthode ainsi que l'expérience de l'opérateur.
Le CE est au mieux utilisé pour des CBC à faible risque où des taux de guérison de 97 % peuvent être obtenus. Le taux de récidive augmente considérablement avec la taille de la tumeur.
Le CE n'est jamais un traitement de choix des CBC.
Le CE est généralement un bon choix de traitement :
- des CBC de petite taille ou de grande taille, superficiels ou nodulaires, dans les zones à faible risque.

Le CE est généralement un choix acceptable de traitement :
- des CBC de petite taille, superficiels ou nodulaires, localisés dans les zones à haut risque.

Le CE est généralement un mauvais choix de traitement :
- des CBC de grande taille, sclérodermiformes localisés dans les zones à faible risque.

Le CE ne devrait probablement pas être utilisé dans le traitement :
- des CBC de grande taille, nodulaires ou sclérodermiformes, dans les zones à haut risque.

Analyse complémentaire de la littérature

Bath ne rapporte aucune étude randomisée concernant le CE.

Thissen retient 6 séries représentant 4 212 CBC avec un taux de récidive actuariel allant de 5,7 % à 18,8 %. Il conclut que les taux de récidive avec le CE sont supérieurs à ceux de la chirurgie et qu'aucune conclusion ne peut être portée sur les indications potentielles du CE même dans certains cas de CBC de petite taille, d'histologie non agressive et dans certaines localisations.

Rowe dans son étude systématique de la littérature concernant 22 études sur les CBC primaires : 12 à court terme (3 664 CBC) et 10 à long terme (3 573 CBC) retrouve des taux de récidive respectifs de 4,7 % et 7,7 %. Ces taux sont comparables à ceux obtenus avec la chirurgie d'exérèse simple, la radiothérapie ou la cryochirurgie. Les taux de récidive sont beaucoup plus élevés pour les formes récidivantes avec des taux à court terme (22 CBC) et

à long terme (115 CBC) de 33 % et 40 %. Ils sont nettement plus élevés que ceux obtenus avec la chirurgie ou la radiothérapie.

Silverman dans son étude rétrospective portant sur 2 314 formes primaires et 66 formes récidivantes met en évidence des taux de récidive actuariels à 5 ans de respectivement 13,2 % et 18,1 % (p = 0,002). La période de traitement (1955-63, p = 0,012) apparaît comme facteur pronostique indépendant probablement du fait des améliorations apportées avec le temps au geste technique et à la formation des opérateurs, et du fait du traitement des lésions à haut risque par chirurgie de Mohs. Le taux de récidive était passé de 17 % dans la période 1955-1963 à 7,3 % pour la période 1973-1982. Les résultats obtenus pour la dernière période de traitement analysée (1973-1982) montraient des taux de récidive pour les CBC < 5 mm sur les zones à haut risque de 4,5 % (chirurgie d'exérèse : 2,6 %) comparables aux taux de récidive des CBC de même taille situés dans les zones à faible risque ou à risque intermédiaire (taux de récidive de 4,6 %). Le taux de récidive des CBC > 6 mm dans les zones à haut risque était significativement plus élevé (17,6 %) que celui obtenu avec la chirurgie d'exérèse (5,4 %, p = 0,047). L'auteur conclut que les CBC < 5 mm peuvent être traités efficacement par CE quelle que soit la topographie, de même que les CBC localisés aux zones à faible risque quelle que soit leur taille. Les résultats cosmétiques dans cette étude étaient jugés bons ou excellents dans 76 % et 91 % des cas après 1 an et 10 ans ou plus.

Conclusion : le curetage-électrocoagulation est une technique efficace de destruction des CBC de petite taille, bien limités, en dehors des zones pileuses et riches en tissu graisseux et d'histologie non agressive. Les résultats cosmétiques sont globalement bons mais imprévisibles. Le curetage-électrocoagulation doit être réalisé par un opérateur entraîné. Il s'agit d'une technique aveugle ne permettant qu'un contrôle histologique *a posteriori*.

Recommandation
Le curetage-électrocoagulation est une technique aveugle qui nécessite un diagnostic clinique certain, une confirmation histologique sur le matériel cureté et un opérateur entraîné. Dans ces conditions et pour des indications appropriées, son efficacité est acceptable (grade C).

Cependant, l'utilisation de cette technique n'est pas recommandée vu l'existence des autres modalités thérapeutiques. Le curetage-électrocoagulation reste néanmoins envisageable sur la zone à faible risque de récidive pour les CBC nodulaires de petite taille (< 2 cm) et les CBC superficiels.

IV.2.5. Laser et photothérapie dynamique

Laser
Les lasers ne sont pas régulièrement utilisés en pratique courante dans le traitement des CBC. Le laser à dioxyde de carbone CO_2 est dans ce cadre le plus utile. Sa longueur d'ondes de 10 600 nm lui permet de délivrer une intensité de chaleur permettant une vaporisation tissulaire ainsi qu'un effet de coupe. Il peut être utilisé comme méthode de destruction à proprement parler ou pour assurer l'hémostase après curetage ou exérèse.

Recommandations du NHMRC (1)
Le laser a quelques avantages pour le traitement de cancers cutanés sélectionnés. Cependant dans la grande majorité des cas les tumeurs peuvent être mieux prises en charge par des techniques plus communes et moins coûteuses.
Il est précisé :
- que l'exérèse par laser obtient des taux de guérison élevés pour des lésions superficielles et nodulaires ;
- qu'un grand nombre de CBC peuvent être retirés en une seule séance ;
- que l'exérèse par laser peut être suivie d'un curetage léger pour augmenter le taux de guérison.

Recommandations de la BAD (2)
La BAD retient que le laser CO_2 n'est pas d'une utilisation très répandue et que peu d'études sont disponibles à ce sujet. Le traitement est principalement recommandé pour les lésions de faible risque. Combiné au curetage il peut être utile pour les CBC de grande taille ou multiples superficiels. Le laser CO_2 ne rentre pas dans les tableaux de recommandations de la BAD.

Recommandations du NCCN (3)
Cette recommandation n'aborde pas le sujet.

Conclusion : le laser CO_2 peut être utile pour traiter des CBC superficiels étendus multiples du tronc, mais les études ne permettent pas de conclure sur son efficacité.

Recommandation
Il n'existe pas d'éléments bibliographiques suffisants pour recommander actuellement le traitement des CBC par laser CO_2.

Photothérapie dynamique
Technique
La photothérapie dynamique (PTD) est une technique actuellement en cours d'investigation. Le principe de la PTD repose sur l'administration d'un produit photosensibilisant (PS) à pénétration cutanée par voie locale ou systémique. Ce produit est activé par une source lumineuse de longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption du PS et suffisamment pénétrante en profondeur. Le PS doit être préférentiellement capté et métabolisé dans les cellules tumorales, son activation entraînant une destruction sélective de ces dernières en respectant les tissus sains adjacents. Cette destruction se fait essentiellement par l'intermédiaire de dérivés réactifs de l'oxygène.
En pratique dermatologique, le principal produit PS employé est l'acide aminolévulinique par voie locale (ALA) ou l'un de ses dérivés. Il s'agit d'un précurseur de l'hème qui est métabolisé en protoporphyrine IX (PpIX) au sein du tissu tumoral. La principale source lumineuse d'activation du PS est un laser à colorant à 635 nm. De nombreuses études sont en cours pour déterminer les conditions optimales de la technique : type de PS, type d'irradiation lumineuse, intensité, durée.
C'est un traitement ambulatoire des CBC. Il permet le traitement de lésions multiples en une seule séance. Il peut être répété. Il peut être fait chez des malades ayant des troubles de

la coagulation. Il entraîne une réaction locale assez proche de celle de la cryochirurgie qui peut être douloureuse. Il nécessite des pansements.

Recommandations du NHMRC (1)
Il n'est pas formulé de recommandation mais la PTD est retenue comme une alternative thérapeutique dans la prise en charge des cancers non mélaniques plus particulièrement pour des malades qui ont des lésions superficielles. Il est précisé que la détermination de sa place exacte nécessite les résultats d'études supplémentaires.

Recommandations de la BAD (2)
La PTD est considérée dans le tableau des recommandations avec les autres thérapeutiques locales. Pour les CBC primaires :
- ce n'est jamais le traitement de choix ni un bon choix dans le traitement des CBC ;
- c'est généralement un choix acceptable pour les CBC superficiels de petite ou de grande taille dans les zones à faible risque ;
- c'est généralement un mauvais choix pour les CBC de petite taille nodulaires ou sclérodermiformes dans les zones à faible risque ;
- elle ne devrait probablement pas être utilisée dans toutes les autres formes de CBC.

Recommandations du NCCN (3)
Cette recommandation n'aborde pas le sujet.

Bath dans sa revue des essais randomisés a retenu 2 études concernant la PTD.
La première était une étude monocentrique, publiée en 2001, qui avait inclus 88 malades (88 CBC), et comparait la PTD avec l'ALA topique et la cryochirurgie (2 cycles de congélation-décongélation) (74). Il s'agissait de CBC superficiels et nodulaires de la tête, du cou, du tronc et des membres. Il n'y avait pas de différence significative pour le taux de récidive à 1 an déterminé histologiquement : 25 % (11/44) dans le groupe PTD et 15 % (6/39) dans le groupe cryochirurgie. Pour les CBC superficiels le taux de récidive était de 38 % (8/21) avec la PTD et de 7 % (1/15) avec la cryochirurgie, pour les CBC nodulaires ils étaient de 13 % (3/23) avec la PTD et de 21 % (5/24) avec la cryochirurgie. Les différences ne sont pas significatives. On notera le faible effectif de l'étude. Le résultat cicatriciel était significativement meilleur dans le bras PTD. Le retraitement des lésions s'est avéré nécessaire dans 30 % des cas pour la PTD (13/44) et dans 3 % des cas pour la cryochirurgie (1/39). Deux CBC nodulaires ont été traités 3 et 5 fois avec la PTD. La cryochirurgie a probablement été réalisée sans curetage ce qui pour la technique du spray peut en diminuer l'efficacité (niveau 2).
La deuxième étude, publiée en 2000, avait inclus 83 malades avec 245 CBC superficiels de moins de 3 cm de diamètre et de moins de 1 mm d'épaisseur (75). Cette étude comparait 2 sources lumineuses différentes avec l'ALA topique : un laser à 630 nm et une lampe halogène de large spectre. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 sources en termes de récidives cliniques précoces à 6 mois : 14 % (16/11) dans le groupe laser et 18 % (24/134) dans le groupe lampe halogène. Il n'existait pas de différence significative en termes de résultat cosmétique (niveau 1).
L'auteur conclut que le taux d'échecs observés avec la PTD est plus élevé que ceux obtenus dans de multiples séries avec les autres méthodes : chirurgie, radiothérapie, cryochirurgie.

***Medical Services Advisory Committee* (MSAC)** (116)
Cet organisme indépendant australien qui évalue les nouvelles technologies médicales pour le *Commonwealth minister for health and aged care* a publié en 1999 un rapport sur la PTD dans le traitement des cancers cutanés non mélaniques en se fondant sur une revue de la littérature publiée entre 1993 et 1998 (Medline, HealthStar, et Embase). Sept revues et 12 articles concernant la PTD topique par ALA ont été analysés. Les 12 études étaient classées selon le niveau de preuve retenu par le NHMRC. Sept concernaient le traitement des CBC.
Le rapport indique que :
- la PTD est efficace pour les CBC superficiels de petite taille. Les taux de guérison sont de 50 à 100 % ;
- les taux de guérison diminuent avec le temps ;
- les CBC épais, nodulaires ou pigmentés répondent moins bien à la PTD avec des taux de récidive de 10 % à 65 %, à l'exception d'une étude qui utilisaient 2 cycles de PTD ;
- l'épaisseur tumorale paraît être un critère important de réponse à la PTD mais il peut s'agir du type histologique du CBC plus que de l'épaisseur ;
- la PTD est une méthode qui a des avantages cosmétiques avec des dégâts dermiques minimes et peu ou pas de cicatrice, et un respect de la peau saine périphérique ;
- la répétition des cycles est possible et plusieurs études suggèrent son intérêt en termes de réponse.

Le rapport conclut en 1999 :
- la PTD est une méthode sûre sans complication majeure ;
- les informations cliniques sur l'efficacité de la PTD en comparaison des autres techniques sont anecdotiques et les études à long terme ne sont pas disponibles. Les questions sans réponse sur la PTD sont :
    - le rôle précis dans les cancers cutanés non mélaniques,
    - les indications appropriées,
    - l'efficacité par rapport aux autres techniques,
    - la sélection des malades pour ce type de traitement,
    - la modalité d'application la plus adaptée.

Des études doivent être faites pour déterminer les systèmes d'irradiation les plus appropriés ainsi que la nature du PS et son mode d'administration.
Recommandations des auteurs :
en mai 1999, le niveau de preuve est insuffisant pour l'utilisation de la PTD. Le MSAC recommandait de ne pas « valider » cette technique. Cette recommandation était acceptée par le ministère.

***National horizon scanning centre* (117)**
Cette institution dépendante de l'université de Birmingham a fait paraître en 2002 un rapport sur la Metvix-PTD dans les CBC et les kératoses actiniques.
En ce qui concerne les CBC 4 études étaient retenues dans la littérature.
La première est une étude de phase III comparant cryochirurgie et PTD chez 88 malades (74) et est analysée dans le revue Cochrane de Bath. La deuxième est l'étude de Soler (118) analysée plus bas.

Les 2 autres études ont été publiées sous forme de résumé.

Wennberg a rapporté une étude de phase III (119). 94 malades représentant 123 CBC étaient traités dans une étude ouverte non comparative, avec 2 cycles de Metvix-PTD à 1 semaine d'intervalle, et avec la possibilité en cas de persistance tumorale d'un troisième cycle après 3 mois. Les malades avaient des CBC de petite taille, récidivants, de la face ou des lésions situées sur des zones de dégénérescence actinique sévère. Le taux de rémission clinique était de 87 % et celui de rémission histologique de 74 %. 85 % des lésions avaient un bon résultat cosmétique à 12 mois. 67 % des malades rapportaient des effets secondaires, essentiellement une réaction phototoxique locale. Après un suivi de 12 mois de 68 malades, il n'y avait pas de récidive sur les zones de la face, du cuir chevelu et des extrémités mais 7 récidives étaient survenues sur le tronc (niveau 4).

Basset-Seguin a rapporté les résultats d'une étude de phase III prospective, randomisée, portant sur 118 malades représentant 219 CBC superficiels traités par Metvix-PTD ou cryochirurgie (120). Les lésions qui n'étaient pas en rémission à 3 mois étaient retraitées (32 % dans le groupe PTD et 30 % dans le groupe cryochirurgie). Trois mois après le dernier traitement, 97 % des lésions du groupe PTD et 95 % des lésions du groupe cryochirurgie étaient en rémission complète. Les résultats cosmétiques étaient meilleurs avec la PTD : 87 % *vs* 51 % avaient un résultat bon ou excellent. Il faut noter sur cette étude le taux d'échec primaire important avec la cryochirurgie et le fait qu'un nouveau traitement puisse être responsable de résultats cosmétiques moins favorables.
Pour les auteurs, l'avantage de la technique paraît faible pour le traitement des CBC, à l'exception de l'avantage cosmétique (niveau 2).

Études complémentaires de la littérature
Peng a publié en 1997 une revue de la littérature des 5 années précédentes concernant les résultats de la PTD par ALA topique et concernant au total 826 CBC superficiels et 208 CBC nodulaires (121). Pour les CBC superficiels, le taux de rémission complète était de 87 % avec des extrêmes de 50 % à 100 %. Pour les CBC nodulaires, le taux de rémission complète était de 53 %. Les taux de rémission complète étaient évalués en règle après un suivi bref de quelques mois et étaient évalués essentiellement sur la clinique. Ces taux diminuaient avec la durée du suivi et si un contrôle histologique était réalisé. Il était ainsi noté sur 4 études une baisse du taux de rémission complète de 67-88 % à 33-50 % après un suivi moyen de 17-36 mois ou après un contrôle histologique de la rémission. Les faibles résultats obtenus avec l'ALA dans les CBC nodulaires pourraient être en rapport avec une mauvaise pénétration du produit et ou un défaut de métabolisation en PpIX. La répétition des cycles de traitement et l'adjonction de produit permettant une meilleure pénétration cutanée de l'ALA, comme le DMSO ou l'EDTA, pourraient améliorer les résultats dans cette indication.

Soler a mené une étude rétrospective non comparative de suivi clinique de CBC traités par methylester d'ALA-PTD avec ou sans curetage (118). 350 CBC ont été traités par mALA-PTD. Le taux de guérison initial était de 89 % (310/350). 131 CBC (42 %) étaient superficiels, 82 (26 %) nodulaires peu épais (< 2 cm), et 86 (28 %) nodulaires épais (> 2 cm). L'épaisseur était évaluée cliniquement au moment du curetage pour les CBC nodulaires. Toutes les lésions superficielles étaient décroûtées, et toutes les lésions nodulaires curetées. L'irradiation était faite avec une lampe halogène à large spectre 570-670 nm. 287 CBC (93 %) ont nécessité 1 séance de PTD, 19 CBC (6 %) 2 séances, 3 CBC (1 %) 3 séances, et 1 CBC 4 séances. L'évaluation initiale a été faite entre 3 et 6 mois et un

suivi prolongé de 35 mois en moyenne (24-48) a été réalisé pour les 310 CBC en rémission complète. Le taux de rémission à long terme pour les 310 patients répondeurs était de 89 % (277/310) et le taux de récidive de 11 % (33/310). Le taux de rémission globale était de 79 % (277/350). Le taux de rémission pour les répondeurs initiaux était de 91 % pour les CBC primaires et de 71 % pour les CBC récidivants. Quinze des 31 CBC récidivants étaient nodulaires et 8 seulement étaient en rémission complète (53 %), alors que 142/153 CBC nodulaires primaires (93 %) étaient en rémission complète. 260 CBC étaient localisés dans des zones à faible risque de récidive (tronc, nuque, extrémités, menton, joues, front) et le taux de rémission complète était de 92 %, alors que 50 CBC étaient localisés sur des zones à haut risque de récidive (nez, sillons naso-labiaux, tempes, région péri-orbitaire, cuir chevelu et oreilles) et avaient un taux de rémission complète de 76 % à long terme. Les résultats cosmétiques étaient jugés bons ou excellents chez 272 des 277 CBC en rémission complète (98 %). L'examen histologique réalisé dans 23 cas montrait un aspect de fibrose dermique dans 1 cas et était normal dans les 22 autres.
Parmi les 33 CBC ayant récidivé après mALA-PTD, 12 étaient des CBC nodulaires épais, 6 des CBC nodulaires peu épais, 2 des CBC sclérodermiformes, et 1 CBC mixte. 29/33 avaient été traités 1 fois et les 4 autres 4 fois. Quinze étaient localisés sur des zones à haut risque. Toutes ces récidives avaient été confirmées par examen histologique.
Conclusion de l'article : la mALA-PTD n'est pas indiquée dans les CBC récidivants nodulaires et dans les CBC situés dans les zones à haut risque, même associée à un curetage (niveau 4).

Conclusion : deux études randomisées ont comparé la PTD topique à un traitement standard (cryochirurgie). Aucune ne fournit un suivi minimum de 5 ans. Les CBC superficiels peu épais pourraient bénéficier de cette technique dont le photosensibilisant n'a pas d'AMM en France (niveau 2).

Recommandation
En l'état actuel des publications et en l'absence d'AMM en France pour l'agent photosensibilisant, la photothérapie dynamique ne peut faire l'objet d'une recommandation pour le traitement des CBC. Au vu de la littérature, les CBC superficiels pourraient bénéficier de cette technique (grade B).

IV.2.6. Traitements chimiques

— *5 fluoro-uracil*

Le 5 fluoro-uracil (5 FU) est une molécule de chimiothérapie qui a été introduite en 1962 dans le traitement local des carcinomes cutanés et de certains précurseurs (kératoses actiniques). Le schéma d'application classique est d'une application 2 fois par jour pendant 3 semaines, mais d'autres modalités sont utilisées. Le 5 FU provoque une réaction inflammatoire locale dont le bénéfice n'est pas démontré.

Recommandations du NHMRC (1)
Le NHMRC cite la possibilité de l'utilisation d'un gel de 5 FU contenant de l'épinéphrine.

Recommandations du NCCN (3)
Ces recommandations n'abordent pas le traitement des CBC par le 5 FU.

Recommandations de la BAD (2)
Le traitement par 5 FU topique est utile pour certains CBC à bas risque, de localisation extra-faciale, mais il ne peut pas être curateur pour des CBC invasifs ou en cas d'atteinte folliculaire. Il peut être particulièrement indiqué pour des CBC superficiels multiples du tronc et des extrémités inférieures. Les recommandations sont celles citées plus haut pour la PTD.

Bath dans sa revue des essais randomisés a retenu 2 études.
La première (81) est une étude monocentrique qui a comparé le 5 FU en crème à 5 % dans un excipient à base de phosphatidyl choline avec le 5 FU dans de la vaseline dans le traitement des CBC non superficiels d'une taille supérieure à 0,7 cm de diamètre. Les localisations faciales étaient exclues. Les applications se faisaient 2 fois par jour pendant 4 semaines. Les résultats montraient pour 17 CBC chez 13 malades un taux d'échec précoce apprécié sur l'examen histologique à 16 semaines de 10 % (1/10) dans le groupe 5 FU-PC et de 43 % (3/7) dans le groupe 5 FU vaseline.
La seconde étude (82) est une étude multicentrique ouverte portant sur 122 malades : les CBC étaient localisés sur la tête et le cou (18), le tronc (55), les extrémités supérieures (38), les extrémités inférieures (11) et avaient une taille moyenne de 80 mm². Le 5 FU était administré en injection locale sous forme d'un gel contenant de l'épinéphrine (5 FU épi/gel). Le 5 FU épi/gel était administré à la dose de 1 ml ou 0,5 ml, 1 ou 2 fois par semaine pendant 6 ou 3 semaines (4 groupes) ou à la dose de 0,5 ml, 2 ou 3 fois par semaine pendant respectivement 4 et 2 semaines (2 groupes). Les résultats en termes d'échecs précoces étaient jugés sur l'analyse histologique de l'exérèse réalisée 3 mois après la fin du traitement. Globalement le taux d'échec initial était de 9 %. Il était de 8 % pour les CBC superficiels (n = 38) et de 9 % pour les CBC nodulaires (n = 85). Il n'y avait pas de différence significative entre les différentes doses 1 ml 5 FU épi/gel *vs* 0,5 ml 5 FU épi/gel appliquées 6 semaines : OR = 2,20 (IC 95 %, 0,19-26,63), ou 3 semaines : OR = 0,22 (IC 95 %, 0,02-2,2). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes 0,5 ml 5 FU épi/gel appliqué 2 ou 3 fois par semaine respectivement pendant 4 et 2 semaines : OR = 4,49 (IC 95 %, 0,2-103). La taille des intervalles de confiance indique cependant que des grandes différences d'efficacité restent possibles entre les différents schémas thérapeutiques. Les résultats cosmétiques étaient jugés excellents sur toutes les localisations.
Au total, l'analyse des essais randomisés disponibles suggère que l'amélioration de la pénétration du 5 FU topique par un excipient comme la phosphatidyl choline pourrait augmenter l'efficacité initiale par rapport à un excipient de type vaseline. Le 5 FU épi/gel pourrait augmenter la persistance dans le temps d'une concentration plus forte de 5 FU et améliorer ainsi les résultats thérapeutiques. Des études comparatives de ce dernier produit *vs* la chirurgie pourront seules confirmer son efficacité et son utilité.

Conclusion : il n'existe pas d'étude permettant d'affirmer l'efficacité du 5 FU dans le traitement du CBC.

Recommandations
Le 5 fluoro-uracil n'a pas d'AMM en France dans le traitement des CBC. Le groupe de travail considère que les données analysées ne permettent pas d'évaluer son efficacité dans cette indication.

— *Imiquimod*

L'imiquimod est une molécule immunomodulatrice qui induit la synthèse de cytokines intervenant dans la régulation de l'immunité à médiation cellulaire notamment l'interféron alpha (IFN-α) et l'interféron gamma (IFN-γ). Cette molécule est utilisée dans le traitement des verrues génitales. Compte tenu d'une efficacité de l'IFN-α intralésionnel dans le traitement des CBC, l'imiquimod inducteur local d'IFN-α a récemment été testé dans cette indication.

Recommandations du NHMRC (1)
Il n'est pas retenu de recommandations thérapeutiques concernant l'imiquimod. Les auteurs soulignent que l'imiquimod en crème appliqué localement sur les CBC est une option thérapeutique potentielle qui demandera des études complémentaires pour déterminer son rôle exact.

Recommandations de la BAD (2) et recommandations du NCCN (3)
Le traitement des CBC par imiquimod n'est pas abordé dans ces recommandations.

Bath dans sa méta-analyse des essais randomisés a retenu 7 études dont 6 étaient promues par le fabricant.
Beutner *et al.* ont évalué, dans une étude monocentrique, l'efficacité et la tolérance de l'imiquimod à 5 % en crème dans le traitement des CBC superficiels et nodulaires prouvés histologiquement, localisés principalement sur la partie supérieure du corps, et d'une taille de 0,5 cm à 2 cm (88). 24 malades ont reçu de l'imiquimod 5 % et 11 ont reçu l'excipient. Il existait 5 modalités d'application de l'imiquimod. La durée de traitement était de 16 semaines ou de 2 semaines après régression clinique du CBC. Un contrôle histologique sur la pièce d'exérèse du site de la tumeur initiale était réalisé 6 semaines après la fin du traitement. Il montrait une absence de tumeur résiduelle chez les 15 patients (100 %) recevant le traitement 2 fois par jour, 1 fois par jour et 3 fois par semaine, chez 3 des 5 patients (60 %) traités 2 fois par semaine, chez 2 des 4 patients (50 %) traités 1 fois par semaine et chez 1 des 11 patients recevant le placebo. L'imiquimod, tous schémas confondus, permettait d'obtenir une réduction significative des échecs thérapeutiques précoces par rapport à l'excipient (OR = 0,002 IC 95 % 0,00-0,20).

Geisse *et al.* ont mené une étude multicentrique sur 128 malades ayant un CBC superficiel, unique, primaire de 0,5 à 2 cm², authentifié histologiquement (122). Les CBC étaient localisés sur la tête et le cou, le front, les extrémités supérieures, le tronc et les extrémités inférieures. Ils ont comparé l'imiquimod appliqué 1 ou 2 fois par jour, 3 ou 5 jours par semaine, pendant 12 semaines. Un exérèse chirurgicale était réalisée 6 semaines après la fin du traitement. Les échecs précoces étaient de 0 % (0/10), 13 % (4/31), 11 % (5/26), et 48 % (14/29) pour respectivement 2 applications par jour, 1 application par jour, 5 jours par semaine et 2 applications par jour, 1 application par jour 3 jours par semaine. Quand toutes les modalités étaient prises en compte il y avait significativement moins d'échecs

précoces dans le groupe imiquimod (5 %) que dans le groupe excipient : OR = 0,07 (IC 95 % 0,03-0,2).

Robinson *et al.* ont mené une étude multicentrique contre excipient chez 92 malades ayant un CBC primaire nodulaire de 0,5 à 1,5 cm² (84). Le traitement était appliqué pendant 12 semaines 2 fois ou 1 fois par jour, 5 ou 3 jours par semaine. Une exérèse chirurgicale était réalisée 6 semaines après le traitement. Les taux d'échec respectifs étaient de 25 % (1/4), 24 % (5/21), 30 % (7/23), 40 % (8/20). Le taux d'échec était de 87 % (21/24) pour l'excipient. Lorsque les différentes modalités d'application étaient regroupées il y avait une différence significative en faveur du groupe traité : OR = 0,06 (IC 95 %, 0,02-0,24).

Marks *et al.* ont mené une étude multicentrique chez 99 malades ayant un CBC superficiel avec une surface de 0,5 à 2 cm² (83). Ils étaient localisés aux membres supérieurs (32 %), au tronc (28 %), et sur la tête et le cou (40 %). Tous les CBC étaient traités par application locale d'imiquimod en crème à 5 %. Un exérèse chirurgicale était réalisée 6 semaines après la fin du traitement. Les résultats en termes de guérison histologique étaient de 100 % (3/3), 88 % (29/33), 73 % (22/30), et 70 % (23/33) pour respectivement 2 applications par jour, 1 application par jour, 2 applications par jour 3 jours par semaine et 1 application par jour 2 jours par semaine. Les taux d'échec étaient donc respectivement de 0 % (0/3), 12 % (4/33), 27 % (8/30), et 30 % (10/33). Il était de plus noté une tendance à un taux d'échec moins élevé pour les doses les plus importantes : OR = 0,31 (IC 95 %, 0,10-1,01).

Shumack *et al.* ont mené une étude multicentrique ouverte, dose-réponse, qui a inclus 99 malades ayant un CBC primaire nodulaire (123). Cette étude rapportée au 8e congrès mondial des cancers cutanés en juillet 2001 à Zurich a ensuite été publiée de façon plus détaillée. Elle est résumée plus bas. Elle montrait une tendance pour les fortes doses à un pourcentage plus faible d'échec initial par rapport aux doses plus faibles : OR = 0,43 (IC 95 %, 0,18-1,01).

Sterry *et al.* ont mené une étude multicentrique ouverte, dose-réponse, comparant l'imiquimod en crème à 5 % avec ou sans occlusion dans le traitement des CBC superficiels (124). La taille et la topographie des lésions n'étaient pas précisées. 93 malades ayant un CBC unique, primaire, superficiel, de 0,5 à 2 cm² étaient traités pendant 6 semaines par application, avec ou sans occlusion, 2 ou 3 fois par semaine. Une exérèse chirurgicale était réalisée 6 semaines après le traitement. Les résultats comparaient les traitements avec ou sans occlusion et il n'y avait pas de différence significative en termes d'échecs précoces : OR = 0,66 (IC 95 %, 0,29-1,52).

Sterry *et al.* ont mené une étude similaire concernant les CBC nodulaires chez 90 malades (124). Les taux d'échecs précoces étaient de 35 % (8/23), 50 % (12/24), 50 % (11/22), et 43 % (9/21) pour respectivement 3 applications par semaine avec et sans occlusion et 2 applications par semaine avec et sans occlusion. Cette étude montrait qu'il n'y avait pas de différence significative pour les groupes avec ou sans occlusion : OR = 1,20 (IC 95 %, 0,29-1,52).

Il est rappelé par les auteurs de la méta-analyse qu'aucune de ces études ne mentionnait la méthode de randomisation. De plus, il existait toujours des signes locaux d'irritation :

rougeur, œdème, induration, vésicules, érosions, ulcérations, croûtes, desquamation. Ces signes étaient en général modérés ou mineurs. Ils étaient bien tolérés par les malades, et diminuaient en intensité en fonction de la dose.

Études complémentaires de la littérature

Seule une étude complémentaire à celles étudiées dans de la revue Cochrane de Bath *et al*. a été retenue. Il s'agit d'une publication qui fait état de 2 études concernant les CBC nodulaires.

La première est la version publiée de l'étude de Shumack *et al*. citée par Bath. Shumack *et al*. ont mené 2 études multicentriques, prospectives, randomisées, de phase II, dose-réponse concernant l'imiquimod en crème à 5 % : l'une, ouverte, évaluant 4 modalités de traitement sur 6 semaines et l'autre, en double aveugle, comparant l'imiquimod à son excipient selon 3 modalités d'administration sur 12 semaines (123).

La première étude concernait 99 malades ayant un CBC prouvé histologiquement de 0,4 à 2,6 cm². L'imiquimod en crème à 5 % était appliqué pendant 6 semaines, 1 ou 2 fois par jour, soit tous les jours, soit 3 jours par semaine. Une exérèse chirurgicale était réalisée 6 semaines après le traitement. Les lésions siégeaient sur la face (24), le cou (9), le tronc (31), les extrémités supérieures (26), les extrémités inférieures (9). Les résultats montraient sur 95 malades avec exérèse post-traitement un taux global de réponse complète de 58 % (57/95). Les taux de rémission complète étaient de 59 % (19/32), 42 % (13/31), 71 % (25/35), 100 % (1/1) pour respectivement 1 application ou 2 applications par jour 3 fois par semaine, et 1 application ou 2 par jour 7 jours par semaine. Les taux de rémission complète étaient donc plus élevés pour le groupe avec une application par jour mais il n'y avait pas d'effet dose-réponse significatif. Il existait une corrélation significative entre l'intensité des érosions jugées par l'investigateur et le taux de réponse complète, dans le groupe avec application quotidienne ($p = 0,046$). Dans ce groupe de malades 4 avaient des érosions sévères et 4/4 avaient une rémission complète, 9 avaient des érosions modérées dont 6 étaient répondeurs (67 %). Parmi les 15 malades avec des érosions mineures et les 7 sans érosion, 13 (87 %) et 2 (29 %) étaient respectivement répondeurs. Les réactions locales étaient fréquentes et le plus souvent mineures ou modérées. Un malade dans le groupe 1 application quotidienne a arrêté le traitement pour cause de réaction locale.

Les effets secondaires étaient survenus dans tous les groupes, avec 63 malades (64 %) en ayant au moins un. Les plus fréquents étaient le prurit, les douleurs, et le saignement. Un malade rapportait de la fatigue qui a été considérée comme un possible ou probable événement indésirable par l'investigateur.

La seconde étude a comparé l'imiquimod à son excipient. L'application locale du produit actif ou du placebo se faisait selon 4 schémas : 1 application par jour 3 jours ou 5 jours par semaine, et 1 ou 2 applications par jour 7 jours par semaine. Le traitement durait 12 semaines et un contrôle histologique était réalisé après une exérèse chirurgicale 6 semaines après le traitement. 92 malades ont été inclus. La taille des lésions était de 0,3 à 3 cm². Les lésions siégeaient sur la face (25), le cou (12), le tronc (26), les extrémités supérieures (17), et les extrémités inférieures (6). 68 malades ont reçu le produit actif (imiquimod), 2 applications par jour 7 jours par semaine : 4 produits actifs et 0 excipient, 1 application par jour 7 jours par semaine : 21 produits actifs et 10 excipients, 1 application par jour 5 jours par semaine : 23 produits actifs et 6 excipients, 1 application par jour 3 jours par semaine : 20 produits actifs et 8 excipients. Sur les 92 malades inclus, 15 ont quitté l'étude dont 8 pour des réactions cutanées locales et 2 pour des effets secondaires. Les 4 malades qui étaient initialement traités par 2 applications par jour 7 jours par

semaine ont tous été intégrés au groupe 1 application par jour 5 jours par semaine en raison d'une intolérance locale. Les résultats montraient sur 88 malades avec exérèse post-traitement une augmentation du taux de réponse complète avec l'augmentation de la dose : 71 % (16/23) pour 1 application quotidienne, 70 % (18/23) pour 1 application par jour 5 jours par semaine, 60 % (12/20) pour 1 application par jour 3 jours par semaine. Cette augmentation du taux de réponse dose-dépendante était significative ($p < 0,001$). De même pour les 3 groupes imiquimod la différence était significative par rapport à l'excipient (13 % de réponse complète 3/24). Il existait une corrélation entre l'intensité de l'érosion sous traitement et le taux de réponse complète dans le groupe imiquimod avec 1 application par jour 5 jours par semaine ($p = 0,003$). Dans ce groupe de 23 malades, 9 avaient une réaction modérée ou sévère et 9/9 (100 %) étaient des répondeurs, alors que parmi les 7 malades avec érosion modérée et les 7 sans érosion respectivement 5 (71 %) et 2 (29 %) étaient répondeurs. L'appréciation clinique par l'investigateur de la réponse complète avait une valeur prédictive négative de 91 % (32/35) c'est-à-dire que 91 % des malades évalués cliniquement comme répondeurs l'étaient effectivement en histologie ; et une valeur prédictive positive de 54 % (15/28) c'est-à-dire que 54 % des malades évalués comme cliniquement non répondeurs l'étaient effectivement en histologie. Des effets secondaires sont survenus dans tous les groupes et 85 % des malades en ont rapporté au moins un. Les plus fréquents étaient le prurit, une tension et une brûlure sur les sites d'applications. Cinq malades ont rapporté des symptômes grippaux qui ont été considérés comme possiblement ou probablement en rapport avec le traitement.
Il existe donc une réponse dose-dépendante après 12 semaines de traitement avec un taux maximum de 76 % de réponse complète observé pour une application quotidienne. Cela ne représente pas un gain important par rapport au taux obtenu après 6 semaines d'application : 71 % de rémission complète, et la tolérance dans ce dernier schéma est meilleure avec moins de réactions locales, moins d'effets secondaires, et moins de périodes d'arrêt. L'allocation des différentes modalités thérapeutiques n'est pas précisée dans ces études.

Conclusion : les taux de réponse complète à court terme des CBC à l'imiquimod à 5 % sont plus importants pour les CBC superficiels que pour les CBC nodulaires. Une application par jour, 5 à 7 jours par semaine, permet d'obtenir les meilleurs résultats avec une tolérance satisfaisante. L'occlusion ne modifie pas les taux de réponse. Les taux de rémission complète semblent, en ce qui concerne les CBC, inférieurs aux taux initiaux obtenus par d'autres méthodes et notamment la chirurgie. Aucune de ces études ne permet de juger du résultat à moyen ou à long terme. L'épaisseur tumorale semble être pour un traitement topique un facteur limitant d'efficacité. Des études complémentaires sont indispensables pour préciser la place de cette molécule dans le traitement des CBC.

Recommandation
En l'état actuel des publications et en l'absence d'AMM dans cette indication, cette technique ne peut faire l'objet d'une recommandation pour le traitement des CBC. Au vu de la littérature les CBC superficiels pourraient bénéficier de cette technique (grade B).

— *Interféron*

Les interférons, outre leurs propriétés antivirales, ont des propriétés antitumorales antiprolifératives et immunomodulatrices.

Recommandations du NHMRC (1)
Le NHMRC rappelle que l'interféron-α2b a montré des taux de réponse variables de 24 % à 100 % dans le traitement des CBC en fonction de la dose et des modalités d'administration.
Les CBC de sous-types agressifs (sclérodermiformes ou récidivants) montrent des taux de réponse initiale très bas.
Les effets secondaires aux doses préconisées dans les études (habituellement 1,5 million d'UI 3 fois par semaine pendant 3 semaines) sont constants.
Les indications de l'IFN-α sont limitées aux malades qui refusent la chirurgie ou la radiothérapie, dont les lésions sont considérées pour ces traitements comme problématiques sur le plan esthétique ou fonctionnel et en cas de troubles de la cicatrisation potentielle. Les contre-indications sont rappelées. Le malade doit être informé et donner son consentement et un suivi clinique de 5 ans minimum est requis.

Recommandations du NCCN (3)
Les auteurs n'abordent pas le sujet.

Recommandations de la BAD (2)
Le traitement des CBC par IFN-α2 est un traitement d'investigation et il est peu probable qu'il montre une efficacité au cours des CBC à haut risque. Il est aussi très cher, il prend du temps et il n'y a pas d'étude sur le taux de récidive à long terme. Aucune recommandation n'est donc fournie.

Bath dans son analyse retient 4 études.
La première (77) portant sur 165 malades est une étude multicentrique comparant l'IFN-α2b en intralésionnel à la dose de 1,5 million d'UI 3 fois par semaine pendant 3 semaines (57 CBC superficiels et 66 CBC nodulo-ulcérés, superficie moyenne 80 mm²) à l'excipient (19 CBC superficiels et 23 CBC nodulo-ulcérés, superficie moyenne 75 mm²) dans un rapport de 3/1. Les lésions étaient localisées sur la tête et la face (38), sur le cou (20), sur le tronc (86), sur les extrémités (21). Les lésions centrofaciales, péri-orales ou invasives en profondeur étaient exclues. Les résultats après analyse histologique montraient un taux d'échec précoce à la 20e semaine de 14 % (17/120) pour le groupe IFN *vs* 71 % (30/42) pour le groupe placebo : OR = 0,07 (IC 95 % 0,03-0,15). Les taux de guérison à 1 an étaient meilleurs pour le groupe IFN avec respectivement 81 % et 20 %. Ils étaient indépendants de la taille ou du type de la tumeur. Les résultats cosmétiques étaient jugés excellents dans 83 % des cas par les malades et dans 61 % des cas par le médecin. Un syndrome pseudo-grippal était plus fréquent dans le groupe traitement.
La deuxième étude (79), monocentrique portant sur 35 malades, a comparé l'IFN-β (n = 17) à la posologie de 1 million d'UI 3 fois par semaine pendant 3 semaines au placebo (n = 18). La méthode de randomisation n'était pas précisée de même que la taille et la localisation des lésions. Il y avait significativement plus d'échecs thérapeutiques précoces à 16 semaines dans le groupe placebo : OR = 0,03 (IC 95 % 0,00-0,06). Une inflammation au site d'injection était notée chez 11/16 patients dans le groupe traitement contre 4/18 dans le groupe placebo.
La troisième étude (76) est une étude monocentrique portant sur 45 malades et qui a comparé l'IFN-α2a (n = 15), l'IFN-α2b (n = 15), et l'association en alternance IFN-α2a et IFN-α2b (n = 15). La posologie était de 1,5 million ou de 3 millions d'UI selon la taille

(≤ 2 cm²) 3 fois par semaine. Les résultats montraient par contrôle histologique 3 semaines après la fin du traitement un taux d'échec précoce pour l'IFN-α2a de 33,3 %, pour l'IFN-α2b de 33,3 %, et pour l'association combinée IFN-α2a et IF-α2b de 26,6 %. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes IFN seul ou IFN associés : IFN-α2a *vs* IFN-α2a + IFN-α2b (OR = 1,38 IC 95 % 0,29-6,6), IFN-α2b *vs* IFN-α2a + IFN-α2b (OR = 1,38 IC 95 % 0,29-6,6). Une douleur au point d'injection était rapportée et tous les patients ont eu un syndrome pseudo-grippal particulièrement dans les 2 semaines après le traitement.

La quatrième étude (78) est une étude monocentrique menée chez 65 malades et qui comparait une injection de 10 millions d'UI d'IFN-α2b chélaté avec du zinc en dose unique (n = 33) à une injection par semaine pendant 3 semaines (n = 30). La taille était de 0,5-1,5 cm pour les CBC nodulaires (n = 32) et de 2 cm pour les CBC superficiels (n = 31). La méthode de randomisation n'était pas précisée. Les résultats montraient, après analyse histologique sur exérèse réalisée à la 16e semaine après la 1re injection, des taux d'échecs précoces de 48 % (16/33) et de 20 % (6/30) (OR = 4,08 IC 95 % 1,33-12,50) suggérant un bénéfice du traitement par 3 injections. Les résultats cosmétiques pour les lésions régressives étaient jugés excellents ou très bons dans 73 % des cas par les malades. Tous les patients ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables étaient similaires dans les 2 groupes et étaient ceux connus habituellement avec l'IFN. Les effets indésirables survenant chez au moins 20 % des sujets étaient : fièvre, courbatures, myalgies, céphalées, nausées. Les autres effets secondaires comportaient : arthralgies, malaise, asthénie, diarrhée, paresthésies, somnolence, soif, vertiges, vomissements, rash et anorexie. Les effets indésirables commençaient le jour du traitement et duraient généralement 5 à 8 heures sauf pour les céphalées qui duraient environ une journée.

Au total, l'analyse des essais randomisés montre que l'association d'IFN-α2a et IFN-α2b ne semble pas augmenter l'efficacité du traitement par IFN.

Conclusion : l'IFN est un traitement qui entraîne des effets secondaires notables. Les taux d'échecs précoces restent élevés. L'IFN ne permet pas d'obtenir des résultats comparables à d'autres techniques comme la chirurgie.

Recommandation

Eu égard à ses nombreux effets secondaires et à son efficacité limitée, l'interféron n'est pas recommandé pour le traitement des CBC (grade C).

V. PRISE EN CHARGE DU CARCINOME BASOCELLULAIRE

V.1. Prise en charge diagnostique

V.1.1. Place de la biopsie

Le document de recommandations du NHMRC (1) ne distingue pas le CBC du carcinome épidermoïde dans le chapitre concernant la biopsie. Il considère que le traitement chirurgical constituant le traitement le plus habituel, celui-ci permet une confirmation histologique du diagnostic et une évaluation du caractère complet de l'exérèse. La biopsie reste utile en cas de diagnostic incertain cliniquement ou si le choix du traitement peut être guidé par le sous-type histologique. Le NHMRC rappelle qu'une biopsie est également souvent réalisée avant une intervention extensive, ou pour confirmer

le diagnostic dans des territoires où un enjeu esthétique existe, comme le visage. Les auteurs signalent qu'un repérage biopsique au punch de 2 mm peut également être réalisé lorsque les limites cliniques sont imprécises (1). Pour les carcinomes basocellulaires superficiels, du fait de leur caractère souvent multifocal, la biopsie par shaving est considérée comme appropriée car elle majore la zone explorée. Elle nécessite un bon repérage de la zone biopsiée qui peut devenir rapidement invisible après cicatrisation et poser des problèmes pour la suite du traitement. Dans les autres cas une biopsie par incision ou au punch est considérée comme préférable car elle permet d'évaluer la profondeur de la tumeur, en particulier avant radiothérapie. Les fragments obtenus après curetage sont souvent utilisés pour un examen histologique, rendu moins fiable par la destruction de l'architecture tumorale liée à la technique. Quand plusieurs biopsies sont réalisées, elles doivent être clairement identifiées et transmises dans des flacons distincts.

Pour la BAD (2), le diagnostic de nombreux CBC est un diagnostic clinique. La biopsie est recommandée quand il existe un doute clinique ou quand un traitement spécialisé est envisagé. Les auteurs rappellent que la biopsie fournit des informations sur le sous-type histologique ce qui a un effet direct sur le pronostic.

Pour le NCCN (3), la biopsie doit être réalisée sur toutes les lésions suspectes. La biopsie doit inclure le derme réticulaire si la lésion est considérée comme n'étant pas une forme superficielle afin de pouvoir identifier une composante infiltrante qui n'est parfois présente qu'au niveau des marges profondes de la tumeur.

Cette notion est confirmée par une étude rétrospective réalisée chez 86 patients atteints d'un carcinome basocellulaire primitif confirmé par examen histologique de la pièce d'exérèse (125). La biopsie par shaving passait à côté du diagnostic du sous-type infiltrant dans 3 cas sur 6 alors que la biopsie au punch reconnaissait le sous-type infiltrant 11 fois sur 14.

Conclusion : les recommandations étrangères sont parfois discordantes sur la place de la biopsie. La littérature n'est pas contributive pour trancher cette question qui repose pour l'essentiel sur de l'accord professionnel. Si le diagnostic de carcinome basocellulaire est souvent suspecté cliniquement, celui-ci n'est cependant pas toujours évident, particulièrement sur les formes débutantes. Le diagnostic de certitude reste histologique. L'examen histologique de la tumeur fournit des indications sur le pronostic et sur le type de traitement à mettre en œuvre, en particulier sur la taille des marges à appliquer en cas de traitement chirurgical. Une biopsie par incision ou au punch semble préférable afin de majorer les chances de visualisation d'une composante infiltrante (accord professionnel).

Recommandation
Il est recommandé de toujours réaliser une biopsie :
- **lorsque le diagnostic clinique est incertain ;**
- **lorsque le traitement proposé n'est pas chirurgical ;**
- **pour toutes les formes cliniques de mauvais pronostic ;**
- **lorsque le geste chirurgical nécessite une reconstruction importante.**

Une exérèse d'emblée peut être réalisée pour les CBC de bon pronostic dont le diagnostic clinique est très probable, en respectant les marges de sécurité préconisées

(3 ou 4 mm) et sous réserve d'une confirmation histologique du diagnostic après exérèse.

La biopsie, réalisée par incision ou au punch, doit être suffisamment profonde pour inclure le derme réticulaire afin de dépister une composante infiltrante et de préciser au mieux le type histologique.

V.1.2. Prise en charge des prélèvements

Le diagnostic de CBC peut être réalisé à partir de fragments biopsiques ou de pièces d'exérèse. C'est à l'anatomopathologiste que revient la prise en charge des prélèvements afin d'en assurer une technique adéquate au diagnostic. C'est également à l'anatomopathologiste que revient la responsabilité d'apprécier le caractère complet ou incomplet d'une exérèse. Compte tenu de l'épaisseur des coupes histologiques, il faudrait réaliser 250 coupes de 4 microns pour explorer en totalité 1 millimètre de tissu prélevé. La prise en charge macroscopique des prélèvements résulte donc d'un compromis assurant une fiabilité acceptable dans des limites de faisabilité et de coût raisonnables. C'est la raison pour laquelle ces techniques diffèrent d'une équipe à l'autre. Abide *et al*. ont interrogé 11 pathologistes de 3 hôpitaux différents sur leur mode de prise en charge macroscopique des prélèvements (99). Quatre techniques différentes étaient rapportées, certains choisissant même leur technique selon la taille de la lésion. Aucune recommandation dans la littérature n'est disponible sur la prise en charge macroscopique des tumeurs cutanées non mélaniques et notre analyse repose sur une note technique, publiée en 1997 par 3 auteurs français spécialisés en dermatopathologie (126) portant sur la prise en charge macroscopique des tumeurs cutanées. Les points devant être appliqués aux carcinomes basocellulaires retenus par le groupe de travail sont indiqués ci-dessous. La prise en charge des prélèvements communiqués au cours d'une chirurgie micrographique ne sera volontairement pas détaillée ici.

— *Exérèses*

. *Prise en charge par le chirurgien*

L'orientation de la pièce est repérée par un ou deux fils. Elle peut être accompagnée d'un schéma. La pièce est communiquée fraîche ou fixée à l'anatomopathologiste. Pour limiter les rétractions dues au fixateur, la pièce d'exérèse est au mieux posée à plat sur un bristol. Si elle est petite et mince, elle tient par simple adhérence ; si elle est plus grande, elle nécessite d'être épinglée.

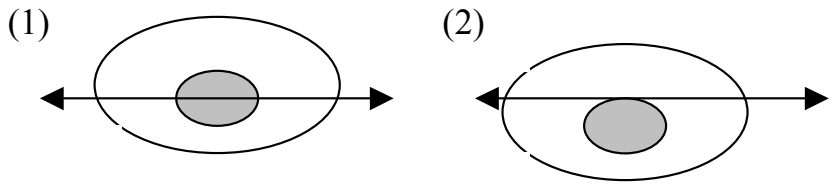
. *Prise en charge par l'anatomopathologiste*

La pièce doit être immergée dans un fixateur. Le formol dilué à 10 % est conseillé par le groupe de travail. La durée de fixation dépend de la taille de l'exérèse (6 à 24 heures). La description de la lésion est souvent plus facile sur pièce fraîche car le fixateur entraîne une rétraction et une décoloration. Les mesures de la lésion et de l'exérèse faites après fixation sont toujours inférieures aux dimensions réelles en raison de la rétraction des tissus.
La pièce d'exérèse doit être mesurée. Si la lésion est visible, elle doit être décrite et mesurée macroscopiquement, et la marge de sécurité macroscopique la plus étroite doit être mesurée en précisant son siège. Les limites profonde et latérales de résection doivent

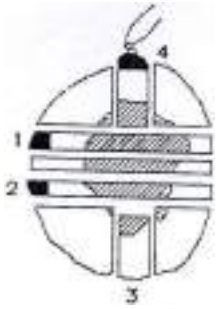
être repérables ou encrées. Si la pièce est orientée, les limites latérales doivent être différenciées. Les prélèvements peuvent être notés sur un schéma ou une photo.

Les recommandations sur la technique macroscopique varient selon la taille et/ou la topographie de l'exérèse.

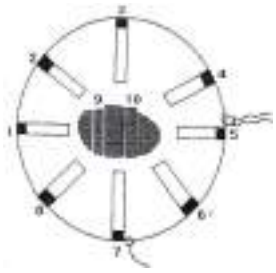
Pour une pièce d'exérèse inférieure à 0,5 cm, le prélèvement est coupé en deux par une section intra (1) ou juxta-tumorale (2) selon la taille de la tumeur, ou inclus en totalité sans être coupé.



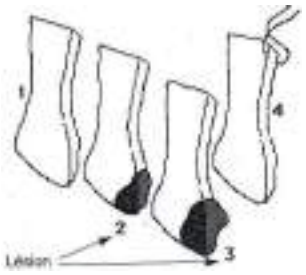
Pour une pièce d'éxérèse comprise entre 0,5 et 3 cm, la tumeur est prélevée par des sections transversales, parallèles entre elles et perpendiculaires au grand axe de la pièce. Les extrémités peuvent être prélevées séparément, perpendiculairement aux prélèvements précédents.



Pour une pièce d'exérèse supérieure à 3 cm, la tumeur est prélevée perpendiculairement à son grand axe puis des prélèvements en rayons de roue sont réalisés sur les zones où la marge de sécurité est la plus étroite.



Pour l'exérèse d'une lésion située sur un bord libre (hélix, paupière, narine, lèvre), la pièce est sectionnée en tranches parallèles, perpendiculairement au bord libre. La face externe des deux tranches distales (1 et 4 sur schéma) est repérée pour être contrôlée histologiquement.



Recommandations
L'étude anatomopathologique peut être réalisée à partir de fragments biopsiques ou de pièces d'exérèse. Le chirurgien doit orienter la pièce qui sera au mieux accompagnée d'un schéma. Elle est communiquée fraîche si elle peut être acheminée rapidement, ou fixée (le formol est conseillé pour les pièces d'exérèse).
L'examen macroscopique doit mesurer la pièce d'exérèse, et, si possible, mesurer la lésion, la décrire et mesurer la marge de sécurité la plus étroite en précisant son siège. Les prélèvements sont orientés.
Les recommandations sur la technique macroscopique varient selon la taille, la topographie et la forme de la pièce d'exérèse :

- **pour une pièce d'exérèse de moins de 0,5 cm, le prélèvement est coupé en deux ou inclus en totalité, sans être coupé ;**
- **pour une pièce d'exérèse comprise entre 0,5 et 3 cm, il est conseillé de faire des tranches parallèles, perpendiculairement au grand axe du prélèvement. Pour visualiser les extrémités, il est possible de terminer de chaque côté par une ou des tranches perpendiculaires aux autres tranches ;**
- **pour l'exérèse d'une lésion supérieure à 3 cm, la tumeur est prélevée puis des prélèvements en rayons de roue sont réalisés sur les zones où la marge de sécurité est la plus étroite ;**
- **pour l'exérèse d'une lésion située sur un bord libre (hélix, paupière, narine, lèvre), la pièce est sectionnée en tranches parallèles, perpendiculairement au bord libre. La face externe des deux tranches distales est repérée pour être histologiquement contrôlée.**

V.1.3. Compte rendu d'anatomopathologie

L'objectif de ce chapitre est de proposer un compte rendu anatomopathologique standardisé, mentionnant tous les éléments indispensables à une bonne prise en charge du patient. Aucun compte rendu standardisé n'est proposé dans les guides de recommandations récemment publiés du NHMRC, du NCCN et de la BAD. Le *Royal College of Pathologists* a proposé en 2003 une liste d'items indispensables au compte rendu histologique du CBC (127) ; elle est rapportée en annexe IV.

L'intérêt de rapporter la marge histologique sur le compte rendu peut être discuté. L'exérèse incomplète est définie par la présence à l'examen histologique de cellules tumorales sur les marges de résection latérales ou en profondeur. Si des cellules tumorales sont proches d'une limite de résection sur une coupe histologique dans le cadre d'une méthode ne permettant pas l'examen de 100 % des berges, il est possible que sur le tissu qui n'a pas été examiné, ces cellules puissent atteindre une limite d'exérèse. Si les cellules tumorales restent à distance des limites de résection, il apparaît moins probable qu'elles atteignent une limite d'exérèse sur le tissu non examiné. Les données permettant de démontrer ce principe et de préciser la taille des marges de sécurité histologiques font défaut.
Le rôle pronostique de la marge histologique d'exérèse n'est pas abordé dans les guides de recommandations du NHMRC, du NCCN et de la BAD. Le *Royal College of Pathologists* (127) l'aborde à partir de l'unique publication identifiée dans la littérature (69). Le *Royal College of Pathologists* considère que le terme d'excision complète ou incomplète doit être abandonné au profit d'une mesure précise. Il considère qu'une attention particulière doit être portée sur la distance entre la tumeur et les limites de résection latérales et en profondeur afin qu'elle ne soit plus qualitative mais quantitative. Il rappelle qu'aucune donnée dans la littérature ne définit de façon satisfaisante le caractère complet ou incomplet d'une exérèse. Le *Royal College of Pathologists* appuie son propos sur une étude rétrospective de Dixon *et al*. comparant deux groupes de CBC traités et suivis entre 1974 et 1986 (69). Un groupe correspondait à 30 CBC récidivés et l'autre groupe rassemblait 74 CBC non récidivants. L'exérèse des lésions était réalisée par chirurgie classique et les prélèvements macroscopiques étaient réalisés selon la technique en « pain de mie » avec inclusion en totalité de la pièce opératoire. Cette technique n'exclut pas un micro-foyer tumoral inaperçu sur une limite d'exérèse. La marge d'exérèse histologique minimale moyenne était mesurée avec un oculaire micrométrique par deux pathologistes. Lorsque les mesures différaient, l'avis d'un troisième pathologiste était demandé. Elle était mesurée à 0,313 mm pour le groupe des CBC récidivants et à 0,843 mm dans le groupe des CBC non récidivants. La différence entre les deux groupes était significative ($p = 0,002$). Cette marge variait en fonction de l'architecture tumorale ; les sous-types infiltrants et sclérodermiformes ayant un mode d'infiltration plus en profondeur que les sous-types superficiels et nodulaires. Dans l'étude de Dixon, les sous-types histologiques agressifs (infiltrant et sclérodermiforme) représentaient 37 % des CBC dans le groupe des récidivants et 14 % dans le groupe des CBC non récidivants.
L'attitude recommandée par le *Royal College of Pathologists* est de mesurer la marge en millimètres lorsque la tumeur se situe à plus de 1 mm de la limite de résection latérale ou profonde ; si elle se situe à moins de 1 mm, la mesure exacte n'est pas indispensable mais cette donnée doit être précisée dans le compte rendu histologique.
Rappelons que la marge mesurée histologiquement est minorée par rapport à la marge réelle du fait de la rétraction liée à l'exérèse et à la fixation.

Conclusion : l'examen histologique standard ne permet jamais d'affirmer le caractère complet de l'exérèse.
Le rôle pronostique de la marge d'exérèse histologique sur le risque de récidive est possible (niveau 4). Cette marge doit être interprétée en fonction du sous-type histologique. Cependant, aucune étude ne permet de définir à partir de quelle marge minimale une exérèse doit être considérée comme complète et quand proposer une prise en charge spécifique : geste thérapeutique complémentaire ou suivi. Dans ce contexte, la mesure

systématique de la marge histologique est contestable. La précision du caractère complet ou incomplet de l'exérèse reste strictement nécessaire.
Le compte rendu anatomopathologique proposé ci-dessous a été établi par accord professionnel, prenant en compte les facteurs pronostiques préalablement cités, et les items proposés par le *Royal College of Pathologists*.

Recommandation
Il est recommandé d'utiliser un compte rendu anatomopathologique standardisé contenant au minimum les informations suivantes.

Macroscopie :
Site tumoral :
Prélèvement :
Type : Biopsie
Exérèse orientée non orientée

Taille :

Lésion :
Visible sur pièce fixée
Aspect :
Taille :
Autres particularités :

Non visible sur pièce fixée

Histologie :
Le diagnostic retenu est celui de carcinome basocellulaire.

1- Sous-type histologique :
Superficiel
Nodulaire
Infiltrant Trabéculaire Micronodulaire
Sclérodermiforme

Tumeur fibro-épithéliale de Pinkus
Métatypique
Autre :

2- Exérèse :
marges latérales :
en tissu tumoral
au ras de la tumeur
en tissu sain
marges profondes :
en tissu tumoral
au ras de la tumeur
en tissu sain

3- Particularité(s) non signalée(s) ci-dessus :

Conclusion :
Elle doit retenir le sous-type histologique de moins bon pronostic.

V.1.4. Bilan d'extension

La recommandation suivante se fonde sur les données du paragraphe III.5 sur le risque de métastase.

Recommandation
Les métastases des CBC étant exceptionnelles, il est recommandé de ne pas réaliser un bilan d'extension systémique.
La suspicion d'un envahissement profond ou locorégional peut justifier la réalisation d'examens complémentaires d'imagerie : radiographie, échographie et surtout tomodensitométrie et résonance magnétique nucléaire, en fonction de la localisation et de l'envahissement tissulaire sous-jacent.

V.2. Prise en charge thérapeutique

V.2.1. Facteurs de décision thérapeutique

Les facteurs de décision thérapeutique, liés à la tumeur et à son pronostic, doivent être modulés en fonction d'autres éléments de décision :

- le souhait du malade et son refus, en particulier d'un geste sanglant, une fois celui-ci correctement expliqué, peuvent orienter le choix de la méthode de traitement vers des alternatives à la chirurgie ;
- le pronostic esthétique et fonctionnel en cas de chirurgie délabrante peut également orienter vers ces alternatives ;
- l'état général du malade et son espérance de vie : les CBC pouvant être pris en charge simplement chez des patients ayant plusieurs années d'espérance de vie doivent être traités carcinologiquement afin d'éviter, au prix d'une intervention souvent très simple, un envahissement des structures adjacentes parfois responsable de douleurs et de gênes importantes en fin de vie. En cas d'espérance de vie raccourcie, une simplification de la prise en charge voire une approche palliative ou une abstention thérapeutique en fin de vie pourront être favorisées. La réalisation de séances de radiothérapie nécessite que le patient présente un état général suffisamment conservé ;
- l'existence de troubles de la coagulation ou d'un traitement anticoagulant pourra faire récuser le traitement chirurgical et favoriser le traitement par radiothérapie, cryothérapie ou curetage ;
- la disponibilité des techniques ainsi que la formation du médecin prenant en charge le patient interviennent naturellement : la chirurgie micrographique de Mohs n'est pratiquée que dans peu de centres, la cryochirurgie et le curetage-électrocoagulation nécessitent une compétence particulière du praticien.

Recommandation
La décision thérapeutique est fondée sur le pronostic de la tumeur tel que défini dans le paragraphe III.5.
Certains éléments de décision non liés à la tumeur peuvent également intervenir dans le choix de la méthode thérapeutique :

- **choix du patient ;**
- **pronostic esthétique et fonctionnel ;**
- **état général et espérance de vie ;**
- **traitements et pathologies associées ;**

- **disponibilité des techniques ;**
- **compétence du praticien.**

L'âge à lui seul ne doit pas dispenser d'un traitement carcinologique.

Une stratégie de prise en charge est proposée ci-dessous. Cette stratégie globale doit être modulée en fonction des restrictions décrites pour chaque technique.
Les termes de 2e et 3e intention signifient que les traitements de 1re et 2e intention n'ont pas pu être réalisés (contre-indication à la technique, difficulté de réalisation, refus du malade).

V.2.2. Formes primaires

Par accord professionnel du groupe de travail et du groupe de lecture, une stratégie de prise en charge est proposée ci-dessous pour les formes primaires.

Recommandation
CBC de bon pronostic
- **1re intention : chirurgie avec une marge de 3 à 4 mm sans analyse extemporanée ;**
- **2e intention : cryochirurgie ou radiothérapie ;**
- **3e intention : curetage-électrocoagulation.**

CBC de mauvais pronostic
- **1re intention : chirurgie classique avec une marge de 5 à 10 mm ou plus ou chirurgie en 2 temps ou chirurgie avec contrôle extemporané des marges ou CMM si la technique est réalisable ;**
- **2e intention : radiothérapie.**

Les autres techniques sont contre-indiquées.

CBC de pronostic intermédiaire
- **1re intention : chirurgie avec une marge stricte de 4 mm au minimum. Si la marge ne peut pas être respectée, chirurgie avec examen extemporané ou chirurgie en 2 temps ;**
- **2e intention : radiothérapie ou cryochirurgie.**

V.2.3. Exérèse incomplète

L'exérèse incomplète est définie par la présence à l'examen histologique de cellules tumorales sur les marges latérales et/ou profondes. Une analyse de la littérature a été réalisée afin de préciser les points suivants :
- Quelle est la fréquence des exérèses incomplètes ?
- Quels est la fréquence des résidus tumoraux à l'examen histologique après excision complémentaire ?
- Quels sont les risques de récidive d'un CBC avec marges d'exérèse positives ?
- Quelles sont les caractéristiques des CBC dont l'exérèse est incomplète ?

Trois études prospectives et 8 études rétrospectives ont été analysées. Pour une lecture plus rapide, le lecteur pourra se rendre au paragraphe suivant où les données essentielles de ces études sont analysées.

Les études prospectives

La première étude est celle de Kumar *et al.* (128) qui ont réalisé une étude prospective multicentrique sur 1 an dans 3 centres hospitaliers du Royaume-Uni (un centre hospitalier de chirurgie plastique universitaire, un centre suprarégional de cancérologie, et un centre hospitalier général de district) pendant la période mars 1999 – février 2000. Six cents malades (757 CBC) ont été analysés. Les paramètres pris en compte étaient les suivants : âge, sexe, site des CBC, taille de la tumeur, caractère primaire ou récidivant du CBC, type clinique, type histologique, marge de résection, méthode de fermeture de l'exérèse, niveau de formation du chirurgien. Les tests statistiques utilisés était le test du Chi2, le test de Fischer et une étude de régression logistique.

Les principaux résultats étaient les suivants :

Trente-quatre CBC sur les 757 (4,5 %) avaient des marges positives définies par la présence de tumeur au niveau de n'importe quelle marge (25 marges latérales positives, 5 marges profondes et 4 marges latérales et profondes) :

- en analyse univariée :
  - l'âge n'était pas significativement différent entre les CBC avec exérèse complète (70,6 ans) et les CBC avec marges positives (72,1 ans),
  - le sexe : il existait une majorité de femmes mais la différence n'était pas significative,
  - le site avait une influence sur le risque d'avoir des marges positives mais aucune étude statistique n'était fournie. Parmi les exérèses incomplètes, 33 siégaient sur la tête et le cou. Les sites les plus fréquemment retrouvés étaien par ordre décroissant : les sourcils (20 %), la zone rétro-auriculaire (15 %), le nez (9,5 %), la tempe (8 %),
  - la taille : elle n'influencait pas le risque d'exérèse incomplète (6,18 % pour les tumeurs de plus de 2 cm *versus* 4,5 % pour les tumeurs de moins de 2 cm – p = 0,45),
  - le caractère récidivant de la lésion influencait de manière significative le risque d'avoir des marges incomplètes : tumeurs primaires : 3,7 % *versus* tumeurs récidivantes : 13,1 % (p = 0,004),
  - la marge d'excision ne modifiait pas le risque de manière significative mais il existait de grandes variations dans les marges prises dans les 3 centres étudiés,
  - la méthode de recouvrement était corrélée au risque de marges positives : les tumeurs recouvertes par sutures simples avaient des marges positives dans 3,1 % des cas alors que les tumeurs dont la perte de substance était réparée par greffe avaient des marges positives dans 10,3 % des cas (p = 0,025),
  - le niveau de formation du chirurgien (p = 0,038),
  - le type clinique : le taux d'exérèse incomplète était plus élevé dans les CBC sclérodermiformes mais le faible effectif de chaque groupe n'autorisait pas d'étude statistique,
  - le type histologique : les excisions incomplètes étaient moins fréquentes dans les CBC superficiels (2,9 %) que dans les CBC sclérodermiformes (9,5 %) mais là encore, le faible effectif de chaque groupe n'autorisait pas d'étude statistique ;
- en analyse multivariée, le sous-type histologique, les marges d'exérèse et la qualification du chirurgien apparaissaient comme des facteurs de risque significatifs d'exérèse incomplète dans les 3 hôpitaux. Les marges d'exérèse, non significatives en analyse univariée, ressortaient ici en raison d'un effet centre marqué.

La deuxième étude prospective est celle réalisée par Robinson et Fisher (129). Il s'agit d'une étude prospective de cohorte réalisée entre 1979 et 1999 sur tous les malades porteurs de CBC de la tête avec exérèse incomplète et confiés à un centre de chirurgie

micrographique pour reprise chirurgicale. Les auteurs ont analysé les paramètres qui influencaient la récidive des CBC avec exérèse incomplète. Les paramètres étudiés étaient : le sexe et l'âge, le site anatomique du CBC, le type histologique, la procédure de reconstruction, le délai entre l'exérèse incomplète et la chirurgie micrographique.
Une cohorte de 962 malades atteints de CBC de la tête avec exérèse incomplète a été analysée et suivie sur une période de 20 ans :

- l'âge : l'âge des malades rechutant dans un délai $\leq$ 2 ans était de 45 ± 6 ans. Celui des malades qui rechutaient entre 2 et 5 ans était de 59 ± 12 ans et pour ceux qui rechutaient après 5 ans il était de 71 ± 15 ans. Ces différences étaient significatives ($p = 0,001$) ;
- le sexe : la rechute survenait plus précocement chez les femmes que chez les hommes (avant 2 ans : femmes = 26 % hommes = 4 % $p = 0,001$) ;
- le site de la tumeur : 50 % des lésions du scalp et 35 % des lésions de l'oreille récidivaient avant 2 ans contre seulement 12 % des CBC du nez et 4 % des CBC de la joue ($p < 0,05$) ;
- le sous-type histologique était corrélé à la rapidité de récidive : les CBC superficiels, nodulaires et kératosiques récidivaient avant 2 ans dans respectivement 42, 34 et 25 % *versus* 6 et 1 % pour les formes fibrosantes et agressives ($p = 0,001$) ;
- le type de fermeture était également corrélé avec la précocité de la récidive. Les fermetures directes et les greffes de peau totales récidivaient plus précocement que les lambeaux ($p = 0,001$).

En analyse multivariée, tous ces paramètres apparaissaient significativement corrélés à la précocité de la récidive.

La troisième étude prospective a été réalisée par De Silva et Dellon (130). Il s'agit d'une étude prospective sur 5 ans à partir du recrutement de 2 centres hospitaliers. Un groupe de 38 malades avec exérèse incomplète isolé d'une série de 253 malades opérés de CBC a été suivi sur une période de 12 à 70 mois. Les informations étaient recueillies par l'intermédiaire du médecin référent ou du chirurgien. En leur absence, elles étaient recueillies par appel téléphonique ou visite chez le malade.
Parmi les 38 malades avec exérèse incomplète, 14 avaient récidivé (taux brut) soit 37 %.
Il n'y avait pas de différence entre les groupes de patients avec rechute et sans rechute en termes d'âge, de sexe ou de localisation tumorale. Les autres facteurs n'ont pas été pris en compte.

Les études rétrospectives
Nous avons retenu 8 études rétrospectives dont la taille ou la méthodologie et notamment la présence d'une étude statistique permettait d'éclairer les questions posées ci-dessus.

- **Sarma *et al.*** (131) ont étudié spécifiquement la présence de résidus tumoraux après ré-excision d'un CBC avec exérèse incomplète. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique sans étude statistique portant sur 73 lésions chez 62 malades. Quarante-trois ont eu une nouvelle chirurgie 2 à 4 semaines plus tard. Un résidu tumoral n'a été retrouvé que dans 3/43 des pièces opératoires (7 %).

- **Liu *et al.*** (132) ont étudié rétrospectivement une série monocentrique de 704 CBC avec maladie résiduelle. Après révision des dossiers, 479 ont été exclus en raison de la persistance d'une lésion clinique, 21 pour perte de vue et 17 pour diagnostic initial

incorrect. Les 187 malades retenus ont été analysés pour l'âge, le sexe, la localisation de la tumeur. Cent vingt malades ont eu une radiothérapie complémentaire et 67 un suivi simple. La fréquence des rechutes observées a été étudiée. Le suivi médian a été de 32 mois (1 à 204 mois) et une courbe actuarielle de survie sans récidive a été calculée à 5 et 10 ans. Enfin, une analyse de coûts des deux options choisies a été faite (surveillance *versus* radiothérapie). Les malades qui ont subi un traitement complémentaire après exérèse incomplète avaient des taux de survie sans récidive (méthode actuarielle) de 91 % à 5 et 10 ans. Les malades qui ont été simplement soumis à une surveillance avaient des taux de survie sans récidive à 5 et 10 ans de respectivement 61 et 40 %. La différence était significative (p = 0,0001). Parmi les facteurs de risque de récidive, la marge atteinte pourrait jouer un rôle mais en raison du faible effectif de malades, la différence n'était pas significative : si la marge profonde était envahie, les auteurs observaient 33 % de rechute (9/27) alors que si la marge latérale était atteinte, seulement 18 % des malades rechutaient (3/18) (p = 0,2). D'autres facteurs ont été étudiés : s'il s'agissait d'un CBC récidivant, le risque de nouvelle récidive était plus important (NS du fait du trop faible effectif). Le mode de couverture de la perte de substance ne modifiait pas le risque de récidive.
Parmi les 120 malades retraités précocement, 7 avaient rechuté. Parmi les 67 lésions suivies sans traitement, 21 avaient récidivé localement et 17/20 avaient bénéficié d'un second traitement curatif. Avec ce traitement différé, le contrôle local à 10 ans était le même dans les deux groupes et les auteurs concluent qu'il n'est pas nécessaire de retraiter précocement les malades avec exérèse incomplète.

- **Bieley *et al.*** (133) ont analysé rétrospectivement la présence de résidus tumoraux après exérèse chirurgicale incomplète de CBC. Ils ont utilisé pour cela la technique de Mohs. Ils ont ainsi revu rétrospectivement 78 CBC chez 77 malades et ont pu détecter la présence de boyaux tumoraux résiduels dans 55 % des cas.

- **Friedman *et al.*** (134) ont étudié les cas d'exérèse incomplète observés dans un seul centre entre 1984 et 1994. Ils ont observé 29 cas d'exérèse incomplète parmi 339 patients traités (8,6 %). Parmi ces 29 malades avec exérèse incomplète, 13 avaient des marges considérées comme saines en coupes congelées alors qu'elles se sont révélées positives en histologie standard. Parmi les 29 malades avec exérèse incomplète, 4 ont été perdus de vue. 10/25 ont eu une reprise chirurgicale dans les 2 mois et 15 ont été suivis. Le suivi médian a été de 47,8 mois pour les malades réopérés et de 12,06 mois pour les malades suivis. Aucun des malades réopérés n'a rechuté pendant la période de suivi alors que 15/15 malades non réopérés ont rechuté dans des délais de 4 à 48 mois.

- **Rippey et Rippey** (135) ont étudié une série de cas monocentrique. 353 CBC chez 268 malades ont été analysés. Cinquante-huit avaient des exérèses incomplètes soit 16,4 %. Le site tumoral et le type histologique ont été étudiés par un test du Chi2 en analyse univariée et par régression logistique pour l'analyse multivariée. Les exérèses incomplètes étaient plus fréquentes sur la tête et le cou que sur le tronc (OR = 0,3 IC 95 % : 0,12-0,89). En histologie, les formes infiltrantes étaient plus souvent en exérèse incomplète que les formes nodulaires et superficielles (OR = 2,4 IC 95 % : 1,27-4,61 p = 0,007). Parmi les 69 CBC de type infiltrant, 21 avaient une exérèse incomplète contre seulement 37 des 284 autres CBC (p < 0,0005).

- **Kumar *et al.*** (136) ont fait une étude rétrospective à partir des données d'un centre d'histopahologie. Ils ont étudié ainsi 859 CBC chez 754 malades. 41 avaient une exérèse incomplète. Ils ont étudié et analysé statistiquement les paramètres suivants : âge, sexe, site tumoral, taille de la tumeur, type de fermeture, grade du chirurgien, histologie de la tumeur :
  - l'âge était de 68,6 ans pour le groupe exérèse complète *versus* 73,7 ans dans le groupe exérèse incomplète (p = 0,013) ;
  - il n'y avait pas de différence significative pour le sexe des malades ;
  - les tumeurs siégeaient pour 85 % d'entre elles sur la tête et le cou. Cependant, on note que parmi les lésions en exérèse incomplète, 95 % siégeaient sur la tête et le cou (pas de statistiques) ;
  - la taille : les lésions de plus de 2 cm étaient dites de grande taille. Le taux d'exérèse incomplète était de 4 % parmi les lésions de petite taille *vs* 6 % pour les lésions de grande taille (NS) ;
  - le type de fermeture utilisé : les échantillons étaient de trop petite taille pour faire une analyse statistique mais les exérèses incomplètes étaient plus fréquentes après greffe de peau totale (7,8 %) qu'après suture directe (3,9 %) ;
  - il n'y avait pas de différence significative selon le grade du chirurgien ;
  - le type histologique intervenait : il y avait une plus grande incidence de CBC avec différenciations squameuses ou de CBC baso-squameux dans le groupe avec exérèse incomplète (respectivement p = 0,025 et p = 0,004).

Parmi les cas avec exérèse incomplète, 14 avaient eu une reprise chirurgicale et des résidus tumoraux avaient été retrouvés dans 2 cas (14 %).

- **Fleischer *et al.*** (137) ont étudié les exérèses incomplètes dans une étude rétrospective multicentrique impliquant 4 centres de pathologie universitaires. Parmi 1 459 CBC opérés, 243 avaient des marges envahies par la tumeur (16,6 %). Ils ont étudié en analyse uni et multivariée le sexe, l'âge, le site de la tumeur, la taille de la tumeur et le niveau du chirurgien comme facteurs de risque d'exérèse incomplète.
  Il n'y avait pas de différence de sexe ni d'âge ni de taille chez les malades avec exérèse incomplète. Les exérèses incomplètes étaient plus fréquentes pour les CBC de la tête et du cou *versus* le tronc (p = 0,03). Les exérèses incomplètes étaient observées plus fréquemment chez les ORL et les plasticiens que chez les dermatologues (respectivement p = 0,02 et p = 0,008).

- **Nagore *et al.*** (138) ont fait un réexamen des lames d'un seul service universitaire sur 4 ans (273 CBC, 248 patients) pour analyser un éventuel lien entre l'exérèse incomplète et la localisation tumorale, le sexe du malade, le type histologique. Ils ont analysé également l'incidence des rechutes chez les malades en exérèse incomplète en fonction des marges atteintes. L'analyse sur les facteurs de risque était purement descriptive sans analyse statistique. L'analyse des rechutes montrait que la différence entre le taux de rechute des malades avec marges saines ou marges positives n'était pas statistiquement significative si l'on prend l'ensemble de la population (26 % si exérèse incomplète *versus* 14 % si marges saines p = 0,071). Cependant dans le groupe avec marges latérales envahies, la différence devenait significative (28 *versus* 14 % soit p = 0,044). Il n'y avait pas de différence lorsque seules les marges profondes étaient atteintes (24 *versus* 14 % p = 0,229).

Les données de ces études sont synthétisées dans le *tableau 35*.

Tableau 35.

Auteur, année	Méthode	Critère	Résultats
Kumar, 2002 (128)	Étude prospective multicentrique 1999-2000. Royaume-Uni 757 CBC – 34 EI	Taux d'EI Facteurs de risque d'exérèse incomplète	Taux d'EI : 4,5 % Facteurs conditionnant l'EI : sous-type histologique, marges d'exérèse, qualification du chirurgien Récidive Méthode de recouvrement
Robinson, 2000 (129)	Cohorte prospective monocentrique 1979-1999 962 malades porteurs de CBC de la tête avec exérèse incomplète confiés à un centre de chirurgie micrographique	Facteurs influençant le délai la récidive des CBC avec exérèse incomplète	Âge Sexe Localisation Sous-type histologique Type de fermeture
De Silva, 1985 (130)	Étude prospective 38 patients en exérèse incomplète Suivi 12 à 70 mois	Taux d'EI Taux de récidive Facteurs de récidive après EI	Taux d'EI : 15 % Taux de récidive : 37 % Aucun facteur identifié
Sarma, 1984 (131)	Étude rétrospective monocentrique 43 CBC en exérèse incomplète repris chirurgicalement	Présence d'un résidu tumoral	3/43 (7 %)
Liu, 1991 (132)	Étude rétrospective monocentrique 187 patients avec EI histologique 120 traités par radiothérapie complémentaire/67 non traités, suivis cliniquement et repris en cas de récidive	Taux de survie sans récidives à 10 ans Taux de contrôle à 10 ans avec les 2 stratégies Facteurs de récidive	Groupe traité : TSSR = 91 % Groupe non traité : TSSR = 40 % (p = 0,0001) Taux de contrôle à 10 ans identiques Facteurs de récidive étudiés : - marge profonde *vs* marge latérale (NS) - récidive (NS)
Bieley, 1992 (133)	Étude rétrospective 78 CBC en EI Analyse histologique selon la technique de Mohs	Présence d'un résidu tumoral	55 % des cas
Friedman, 1997 (134)	Étude rétrospective monocentrique 1984-1994 339 patients. 29 EI 10 patients en EI : reprise chirurgicale 15 patients en EI : suivi clinique	Taux d'EI Taux de récidive	Taux dEI : 8,6 % (29/339) TR malades réopérés : 0 % TR malades suivis : 100 %
Rippey, 1997 (135)	Étude rétrospective monocentrique 353 CBC – 58 EI	Taux d'EI Facteurs de risque d'EI	Taux d'EI : 16,4 % Facteurs de risque : localisation sous-type histologique
Kumar, 2000 (136)	Étude rétrospective monocentrique 859 CBC – 41 EI	Taux d'EI Facteurs de risque d'EI	Taux d'EI : 4,7 % Facteurs de risque : âge type histologique localisation (NS) taille (NS) type de fermeture (NS)
Fleischer, 2001 (137)	Étude rétrospective multicentrique 1 459 CBC, 243 EI	Taux d'EI Facteurs de risque d'EI	Taux d'EI : 16,6 % Facteurs de risque : localisation qualification du chirurgien
Nagore, 2003 (138)	Étude rétrospective monocentrique 273 CBC – 65 EI	Taux de récidive	14 % si marges saines 26 % si exérèse incomplète (p = 0,071) 28 % si marges latérales envahies (p = 0,044) 24 % si marges profondes envahies (p = 0,229)

Fréquence des exérèses incomplètes

Dans les recommandations du NHMRC, de la BAD et du NCCN, cet aspect du problème n'est pas abordé.
Dans les études prospectives analysées, elle est de 15 % (130) et de 4,5 % (128). Elle n'est pas mentionnée dans l'étude de Robinson et Fisher (129).
Dans les études rétrospectives, elle varie de 4,7 % dans la série de Kumar (136) à 16,6 % dans la série de Fleischer (137). Les valeurs sont proches de celles des études prospectives. À noter que les chiffres les plus bas proviennent de la même équipe. Les séries ne sont pas comparables car provenant de recrutements différents.

Fréquence des résidus tumoraux après reprise chirurgicale d'une exérèse incomplète

Ce point n'est pas précisé dans les recommandations du NHMRC et du NCCN. Dans les recommandations de la BAD, les auteurs citent seulement les travaux de Sarma *et al.* et de Bieley *et al.*
Dans les études prospectives analysées, ce point n'est pas détaillé.
Dans les études rétrospectives retenues, elle est de 7 % pour Sarma (131), de 14 % pour Kumar lorsque la reprise chirurgicale est faite selon une chirurgie classique à 100 % (2/2) après chirurgie de Mohs (136), de 0/3 après reprise immédiate à 9/58 (15,5 %) après reprise différée pour Rippey (135). Elle est de 55 % pour Bieley (133) qui utilise la technique de Mohs pour la reprise après exérèse incomplète. Ainsi, selon le traitement complémentaire et la technique d'analyse utilisée, les valeurs de résidus tumoraux sont très variables. La technique qui permet d'analyser la totalité des berges de la tumeur (technique de Mohs) donne des chiffres nettement plus élevés que la technique classique qui n'analyse qu'un faible pourcentage des berges. Lorsque la technique de Mohs est utilisée un résidu tumoral est fréquemment retrouvé.

Risque de récidive après exérèse incomplète

Ce risque n'est pas défini dans le document du NCCN. Dans les recommandations du NHMRC, il est retenu de l'analyse de la littérature un chiffre moyen de 30 %. Pour la BAD, les références citées leur permettent de retenir des chiffres de récidive de 41 et 58 %.
Dans les études prospectives, le risque de récidive après exérèse incomplète est analysé seulement par l'étude de De Silva (130). Il est apprécié à 37 % à 5 ans (taux brut).
Dans les études rétrospectives, les taux de rechute varient selon les méthodes d'analyse utilisées. Pour Liu (132) les taux de survie sans rechute à 5 et 10 ans sont significativement différents selon que les malades sont retraités ou non. Cependant, en cas de reprise thérapeutique lors de la rechute, les taux de contrôle de la maladie sont les mêmes dans les groupes traités précocement ou secondairement. Il n'y a pas de différence significative dans le risque de rechute selon que les marges envahies sont latérales ou profondes.
Pour Nagore (138), il n'y a de différence significative dans le risque de rechute que pour les patients ayant une exérèse incomplète latérale ($p = 0,044$). Les marges latérales envahies seraient plus péjoratives que les marges profondes. Pour Friedman enfin, tous les malades avec exérèse incomplète rechutent dans des délais brefs alors que les malades réopérés ne rechutent pas avec un suivi moyen de 47,8 mois.

Seule l'étude prospective de Robinson et Fisher (129) étudie les facteurs associés aux délais de récidive chez des malades avec exérèse incomplète : le délai entre l'exérèse incomplète et les signes de récidives sont significativement plus longs chez les hommes, les malades de plus de 65 ans, chez les patients avec un CBC du nez ou de la joue et chez ceux qui ont un type histologique agressif ou fibrosant et enfin chez les malades dont la reconstruction a fait appel à un lambeau.
En conclusion, l'analyse de la littérature montre que l'exérèse incomplète expose à un risque accru de récidive. Le type de marge envahie ne paraît pas clairement un facteur de risque de rechute.

Caractéristiques des CBC avec exérèse incomplète

L'analyse de ces caractéristiques rejoint l'évaluation des facteurs pronostiques du CBC puisque l'exérèse incomplète constitue un marqueur indirect des récidives. Les conclusions sont à cet égard superposables à celles retenues dans le chapitre « pronostic ».
Ces caractéristiques ne sont pas détaillées dans les 3 recommandations analysées.
L'âge : il n'est pas associé significativement à une exérèse incomplète dans les études prospectives de Kumar (128) et de De Silva (130). Dans les études rétrospectives, il n'est considéré comme significativement associé au risque d'exérèse incomplète que dans l'étude de Kumar (136) mais pas dans celle de Rippey (135).
Le sexe : il n'apparaît significatif dans aucune des études prospectives ou rétrospectives.
La localisation : les CBC de la tête et du cou ont un risque supérieur d'exérèse incomplète par rapport à ceux du tronc dans les études prospectives de De Silva (130) et de Kumar (128) et dans les études rétrospectives de Rippey (135), Kumar (136) et Fleischer (137).
La taille de la tumeur : dans les études prospectives et rétrospectives qui analysent ce paramètre, il ne sort jamais comme significatif.
Le type histologique : dans les études rétrospectives, le type infiltrant a plus de risque d'exérèse incomplète que le type superficiel ou nodulaire pour Rippey (135). Pour Kumar (136), il y a une fréquence plus importante de CBC baso-squameux ou de CBC à différentiation kératinisante parmi les CBC à exérèse incomplète. Dans l'étude prospective de Kumar (128), les exérèses incomplètes sont plus fréquentes dans les formes sclérodermiformes que dans les formes superficielles.
Parmi les autres facteurs : le niveau de qualification du chirurgien (128) ou sa spécialité (137) sont associés au risque d'exérèse incomplète. Le mode de fermeture par greffe est lié à un risque accru significatif d'exérèse incomplète dans l'étude prospective de Kumar (128). Ce risque était apparu comme une tendance seulement dans l'étude rétrospective du même auteur (136).

Conduite préconisée dans les 3 recommandations

- **Pour le NHMRC** les CBC dont l'exérèse est incomplète devront être reconsidérés pour une reprise chirurgicale afin d'obtenir des marges saines. La radiothérapie est une alternative raisonnable pour les malades qui ne peuvent pas être réopérés ou qui ne le veulent pas. Cette recommandation se base sur les taux de récidive élevés après exérèse chirurgicale incomplète et sur les difficultés de traitement des CBC récidivants, ainsi que sur le fait qu'il n'existe pas de facteur d'identification du risque de récidive après une exérèse incomplète.

- **Pour le NCCN** en cas d'exérèse incomplète :
  - les CBC de faible risque doivent être traités par chirurgie de Mohs ou par exérèse avec contrôle peropératoire des marges, ou par radiothérapie, ou enfin par nouvelle exérèse chirurgicale dans les topographies de faible risque ;
  - les CBC à haut risque doivent être traités par chirurgie de Mohs ou par exérèse avec contrôle peropératoire des marges ou par radiothérapie ;
  - les CBC dont l'exérèse est incomplète après chirurgie de Mohs doivent faire l'objet d'une consultation multidisciplinaire.
- **Pour la BAD :**
  - les CBC dont l'exérèse marginale latérale est incomplète, de type histologique non agressif, non récidivants et dans une topographie non critique pourraient être surveillés attentivement ;
  - les CBC dont l'exérèse marginale profonde est incomplète, de type histologique agressif, récidivants, et dans une topographie critique peuvent être repris en chirurgie avec ou sans contrôle des marges ou par chirurgie de Mohs.

Conclusion : après exérèse incomplète, la persistance de résidus tumoraux décelables histologiquement est variable dans la littérature analysée. Elle est élevée lorsque l'analyse prend en compte la totalité des berges (environ 55 % en technique de Mohs dans la meilleure étude identifiée). La fréquence des récidives après exérèse incomplète est proche de 50 %. La reprise immédiate n'a pas fait preuve de sa supériorité sur une stratégie de surveillance avec traitement des récidives cliniques.

Recommandation
Après exérèse incomplète, il est recommandé une reprise thérapeutique immédiate car le taux de récidives après exérèse incomplète est d'environ 50 % et le pronostic des formes récidivantes moins bon que celui des formes primaires. Cependant cette approche n'a pas fait la preuve de sa supériorité sur une surveillance avec traitement des récidives éventuelles. Une stratégie de surveillance reste donc possible pour les formes de bon pronostic.

- **Devant l'exérèse incomplète d'un CBC de mauvais pronostic, les traitements complémentaires recommandés sont la chirurgie avec analyse extemporanée des marges, la chirurgie d'exérèse en 2 temps ou la CMM si la technique est réalisable. La radiothérapie n'est recommandée qu'en 2e intention si la chirurgie n'est pas possible.**
- **Devant l'exérèse incomplète d'un CBC de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire, le traitement recommandé est la chirurgie sans examen extemporané. La radiothérapie n'est recommandée qu'en 2e intention si la chirurgie n'est pas possible. Pour les formes de bon pronostic une surveillance est acceptable.**

En l'absence de données dans la littérature, il est impossible de recommander des marges d'exérèse lors de la reprise chirurgicale.

V.2.4. Formes récidivées

La récidive tumorale est un facteur de risque de nouvelle récidive (cf. paragraphe III.3.1).

La prise en charge thérapeutique des CBC récidivés a été étudiée dans les recommandations du NHMRC (1), de la BAD (2) et du NCCN (3).
Les études rétrospectives de Silverman (8-11) analysées précédemment donnent les résultats de différentes modalités thérapeutiques sur des CBC primaires ou récidivés notamment la chirurgie, la radiothérapie et la technique de curetage-électrocoagulation. Une étude traite spécifiquement des CBC récidivés : il s'agit de l'étude de Rowe (6) dont les résultats sont présentés au *tableau 28* et qui étudie l'exérèse chirurgicale, la cryochirurgie, le curetage-électrocoagulation, la radiothérapie, la chirurgie micrographique.

Le NHMRC (1) recommande une prise en charge en milieu spécialisé et une excision de la lésion et de toute la zone préalablement traitée, y compris la cicatrice.
La BAD (2) propose une exérèse chirurgicale avec ou sans technique de Mohs en respectant des marges supérieures à celles utilisées pour la tumeur primaire. Des marges de 5 à 10 millimètres sont suggérées.
Le NCCN (3) propose de prendre en charge les CBC récidivants comme des CBC à haut risque et d'utiliser :
- la chirurgie de Mohs ou,
- la chirurgie complète avec contrôle histologique postopératoire des marges pour des lésions $\geq$ 20 mm en topographie bas risque sans autre facteur de risque et en prenant une marge de 10 mm et une fermeture directe ou,
- une radiothérapie chez des malades de plus de 55 ans avec des tumeurs de moins de 15 mm dans une zone à haut risque excluant les organes génitaux, les mains et les pieds ou pour des tumeurs de moins de 20 mm dans une zone à risque intermédiaire s'il n'y a pas d'autre facteur de risque.

Dans la série de Silverman (8-11), le taux de récidive actuariel à 5 ans après chirurgie est de 11,6 % pour les tumeurs récidivantes *(versus* 4,8 % pour les formes primaires p = 0,0034). Il est de 9,5 % pour la radiothérapie (*versus* 7,4 % pour les formes primaires p = 0,552). Il est de 18,1 % après curetage-électrocoagulation (*versus* 13,2 % dans les formes primaires p = 0,002). Les résultats des différents traitements ne sont pas comparés et ne peuvent pas l'être dans cette étude dans la mesure où il s'agit de groupes non appariés pour de très nombreuses variables.

Les données concernant les taux de récidive des tumeurs récidivantes dans la **revue systématique de Rowe** (6) sont synthétisées dans le *tableau 28*.

Conclusion : les tumeurs récidivées ont un risque accru de nouvelle récidive. En accord avec les recommandations existantes, le groupe de travail considère que les CBC récidivés doivent être prise en charge comme des tumeurs de mauvais pronostic.

Recommandation
Pour les formes récidivées il est recommandé de faire appel :
- **en 1re intention : à la chirurgie avec examen extemporané ou à la chirurgie en 2 temps ou à la CMM si elle est réalisable. Pour les CBC superficiels le recours à la chirurgie classique avec une marge de 4 mm est considéré comme suffisant ;**
- **en 2e intention : à la radiothérapie.**

Il est recommandé de ne pas utiliser les techniques de curetage-électrocoagulation ou de cryochirurgie pour les CBC récidivés, sauf pour les formes superficielles.

V.2.5. Place de la consultation pluridisciplinaire

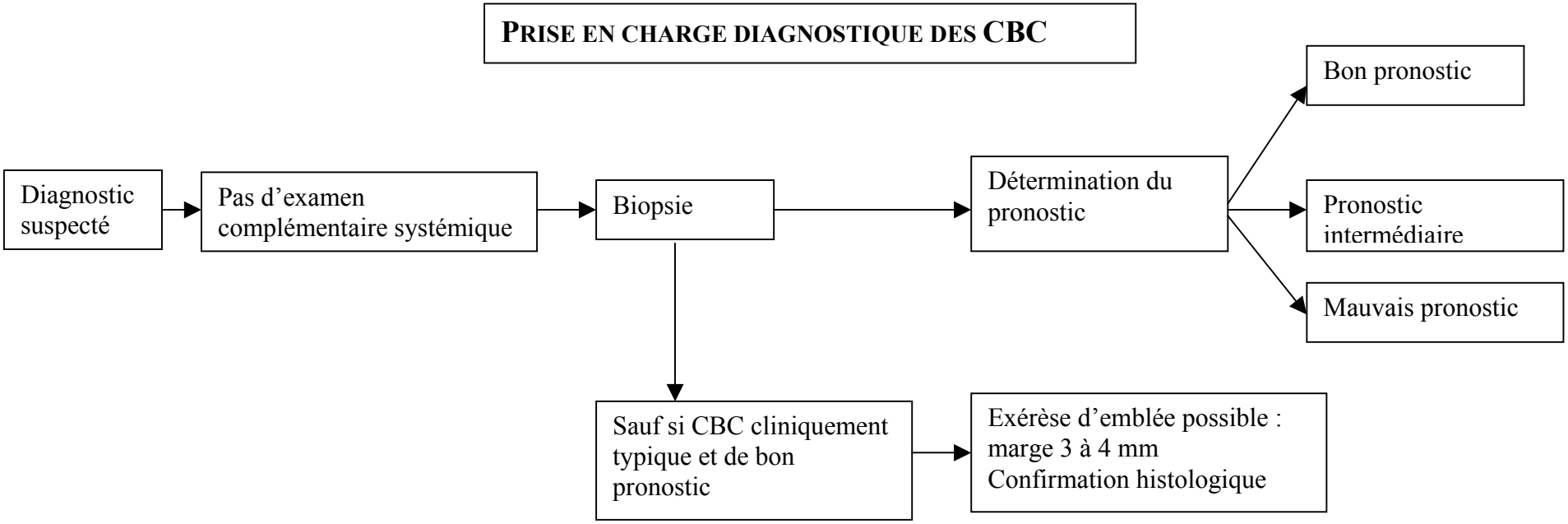
L'unité de concertation pluridisciplinaire

Le rapport de la commision d'orientation sur le cancer (COC) publié en mars 2003 (139) précise dans son chapitre 7.1 la place de la concertation pluridisciplinaire.
La commission « recommande que des réunions de concertation pluridisciplinaire, gage de cette bonne pratique médicale, soient organisées dans tous les établissements qui assurent la prise en charge de patients cancéreux et leur compte rendu formalisé pour assurer la traçabilité des décisions ».
Cette notion est reprise dans le plan cancer sous la forme de la mesure n° 31 : « Faire bénéficier 100 % des nouveaux patients atteints de cancer d'une concertation pluridisciplinaire autour de leur dossier. Synthétiser le parcours thérapeutique prévisionnel issu de cette concertation sous la forme d'un « programme personnalisé de soins » remis au patient. »

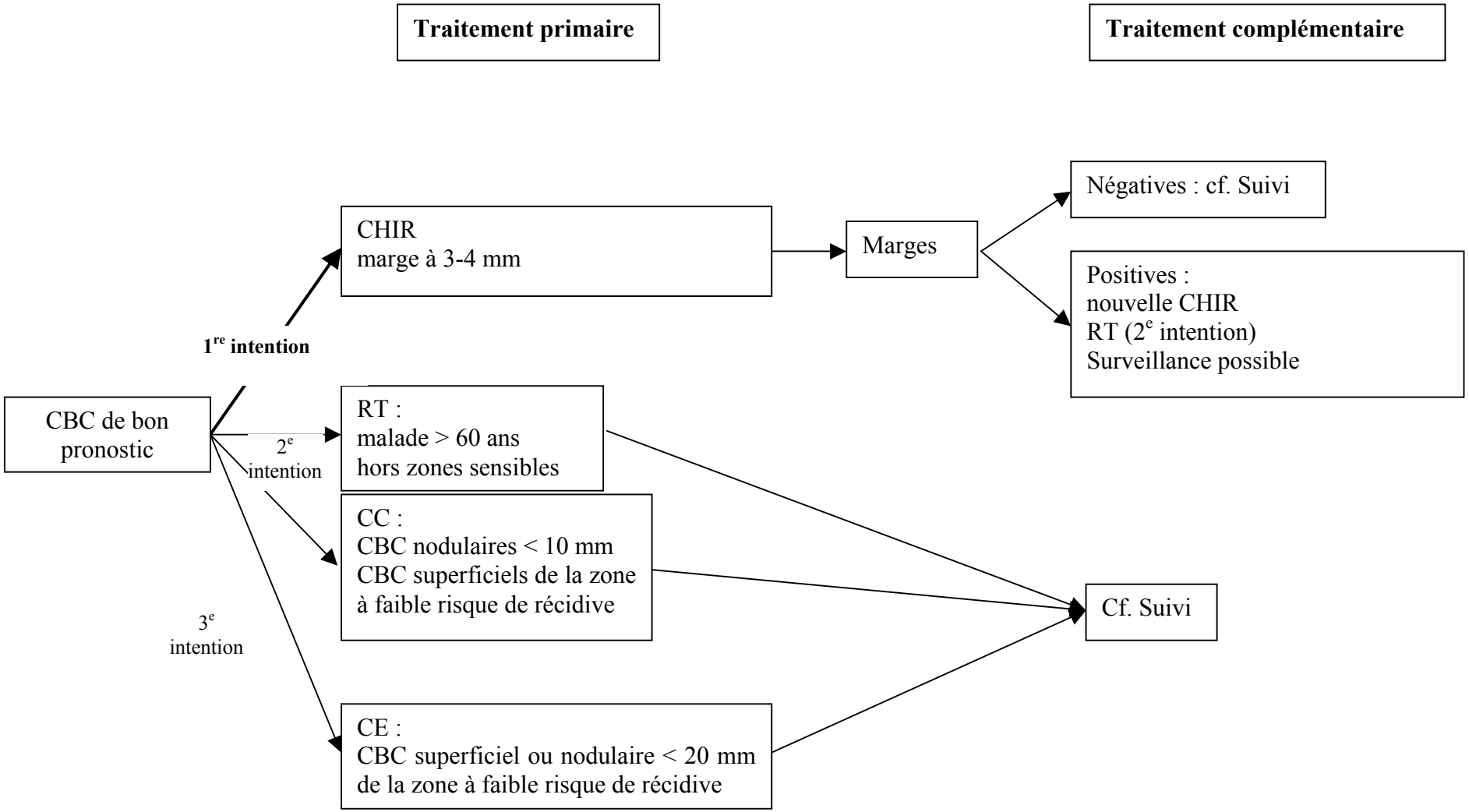
Cependant, du fait de son pronostic favorable dans la majorité des cas, le groupe de travail considère que le CBC ne doit pas faire systématiquement l'objet d'une consultation en UCP et que cette dernière peut être réservée aux formes particulièrement problématiques nécessitant l'avis de chirurgiens spécialisés et de radiothérapeutes.

Recommandation
La grande majorité des CBC ne justifie pas de décision thérapeutique en unité de concertation pluridisciplinaire (UCP) en raison de leur bon pronostic global et de la possibilité d'un traitement chirurgical simple.
Cependant, il est recommandé que les formes les plus difficiles à prendre en charge (par exemple les formes ayant plusieurs facteurs de risque, nécessitant une chirurgie complexe ou avec envahissement locorégional) puissent faire l'objet d'une discussion en UCP.

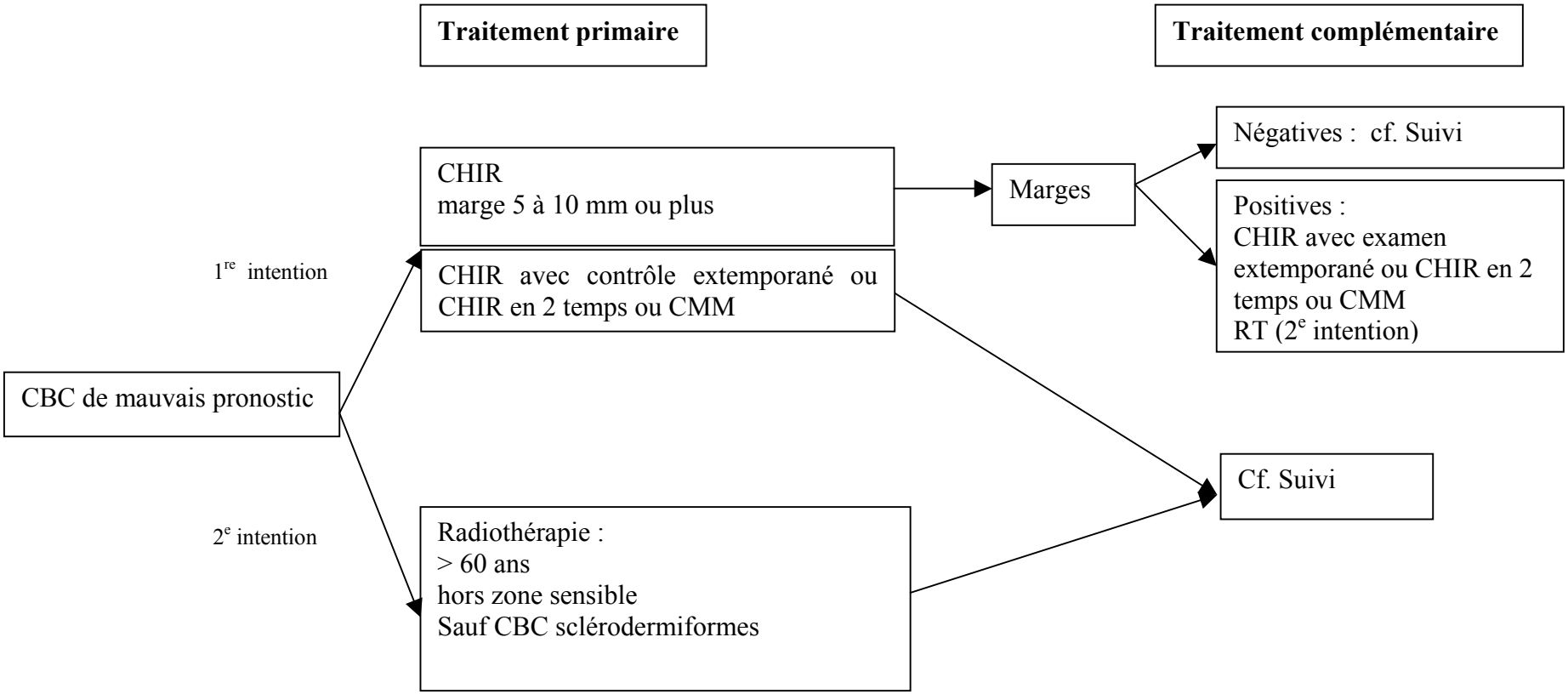
V.2.6. Arbres décisionnels

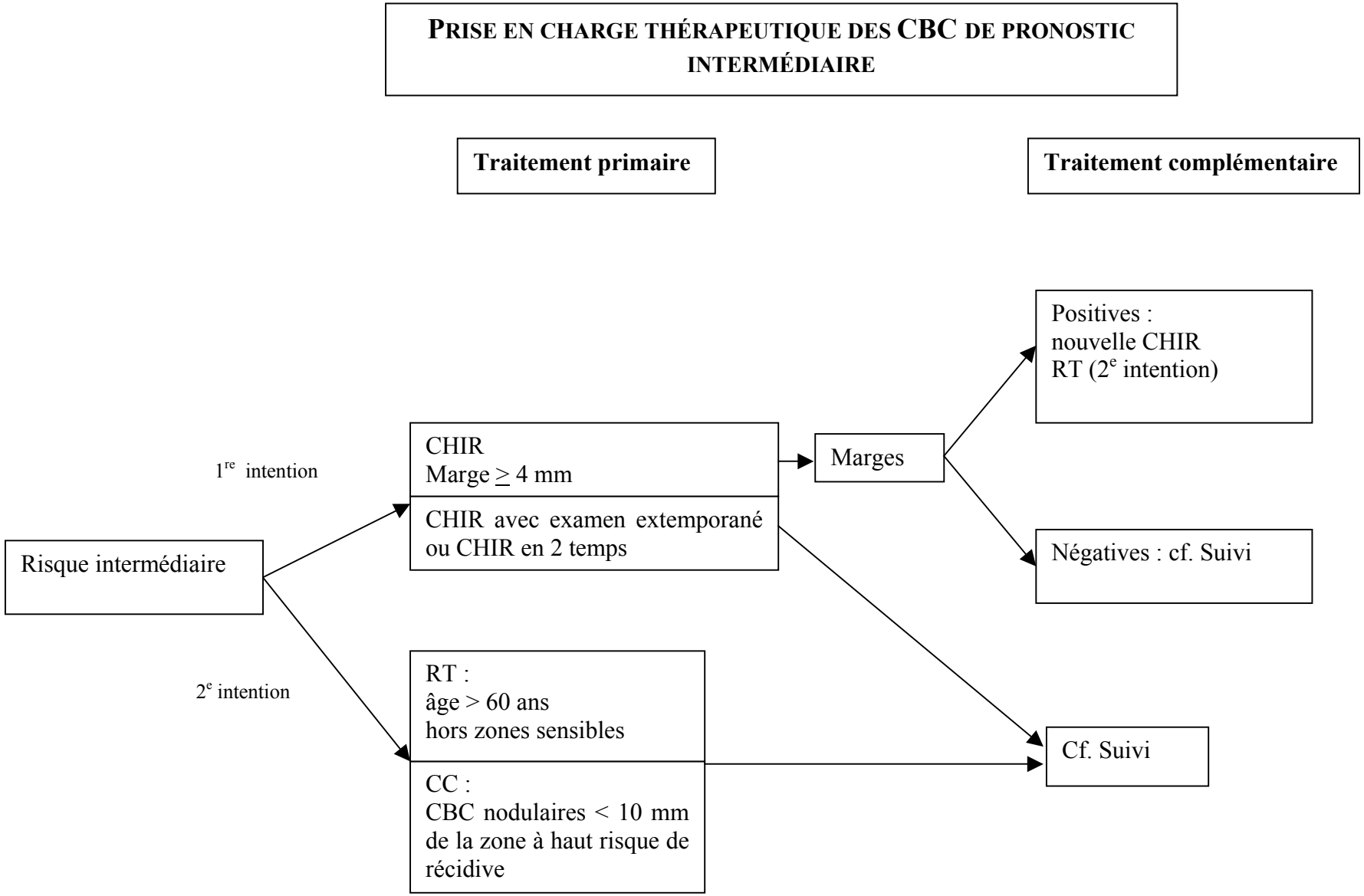

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DES CBC
Diagnostic suspecté
Pas d'examen complémentaire systémique
Biopsie
Détermination du pronostic
Bon pronostic
Pronostic intermédiaire
Mauvais pronostic
Sauf si CBC cliniquement typique et de bon pronostic
Exérèse d'emblée possible : marge 3 à 4 mm
Confirmation histologique

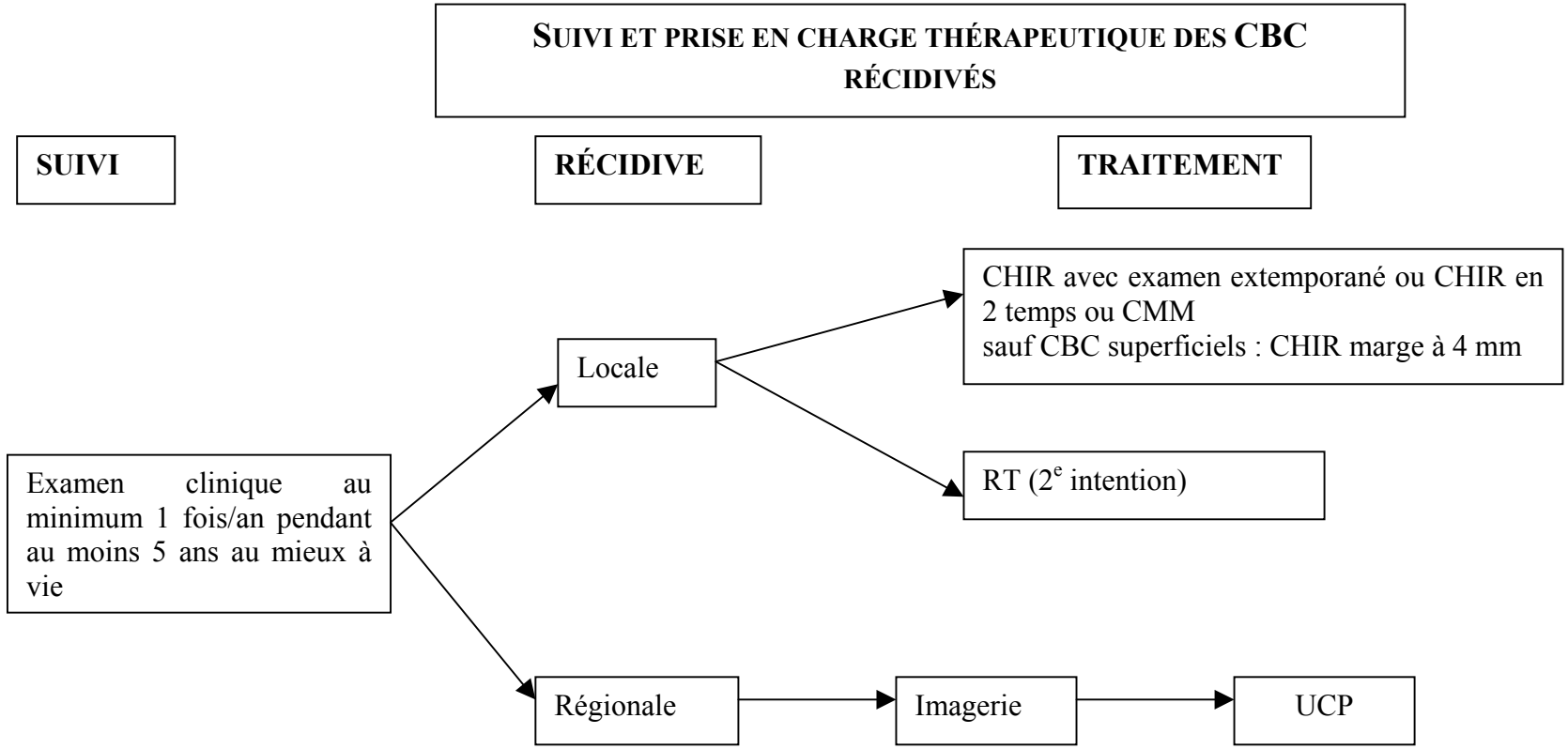
PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CBC DE BON PRONOSTIC



PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CBC DE MAUVAIS PRONOSTIC




PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CBC DE PRONOSTIC INTERMÉDIAIRE
Traitement primaire
Traitement complémentaire
Risque intermédiaire
1re intention
2e intention
CHIR
Marge ≥ 4 mm
CHIR avec examen extemporané ou CHIR en 2 temps
RT :
âge > 60 ans
hors zones sensibles
CC :
CBC nodulaires < 10 mm de la zone à haut risque de récidive
Marges
Positives :
nouvelle CHIR
RT (2e intention)
Négatives : cf. Suivi
Cf. Suivi


SUIVI ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CBC RÉCIDIVÉS
SUIVI
RÉCIDIVE
TRAITEMENT
Examen clinique au minimum 1 fois/an pendant au moins 5 ans au mieux à vie
Locale
CHIR avec examen extemporané ou CHIR en 2 temps ou CMM
sauf CBC superficiels : CHIR marge à 4 mm
RT (2e intention)
Régionale
Imagerie
UCP

VI. SUIVI DES PATIENTS AYANT UN CARCINOME BASOCELLULAIRE

Recommandations du NHMRC (1)
Le NHMRC souligne l'absence d'études montrant un bénéfice à surveiller médicalement de façon régulière les malades ayant été traités pour un CBC cutané par rapport à l'autosurveillance effectuée par les malades eux-mêmes.
Il rappelle l'incidence élevée de survenue d'un carcinome cutané chez les malades ayant un antécédent de cette nature. Le rythme de surveillance est très variable en fonction des facteurs de risque comme par exemple pour les greffés.
Une surveillance à la recherche d'une récidive est à considérer si le CBC traité était à haut risque de récidive, si compte tenu de la topographie la récidive peut entraîner des difficultés thérapeutiques, s'il y a un doute sur le caractère complet du traitement et si la modalité thérapeutique est à risque de récidive élevé.
Ils concluent qu'il n'y a pas d'études permettant de recommander la nature et la fréquence de la surveillance des cancers cutanés non mélaniques traités.

Recommandations du NCCN (3)
Le NCCN rappelle que 30 à 50 % des malades qui ont eu un cancer cutané non mélanique développent un autre cancer du même type dans les 5 ans qui suivent, et que le risque de mélanome est aussi augmenté. Une surveillance à long terme continue est essentielle de même que l'éducation du malade pour un auto-examen cutané régulier.

Recommandations de la BAD (2)
La BAD rappelle qu'un suivi hospitalier de tout malade ayant eu un CBC n'est ni nécessaire ni recommandé. Cependant il existe des arguments pour surveiller certains malades sélectionnés, sans qu'il soit possible de déterminer ni la fréquence ni la durée de suivi. Cette surveillance a pour but de dépister de façon précoce une récidive ou une lésion nouvelle associée, et d'éduquer les malades notamment pour les mesures de protection solaire.
Cette éducation du malade et la collaboration avec les médecins généralistes autorisent la grande majorité des malades traités de façon adéquate à être pris en charge par ces derniers.

Rowe dans sa revue des études publiées entre 1947 et 1987 (5) a montré, pour un suivi de 10 ans, que toutes thérapeutiques confondues, les récidives des CBC primaires survenaient dans moins d'un tiers des cas 1 an après le traitement, dans 50 % des cas dans les 2 ans, dans 66 % des cas dans les 3 ans, dans 74 % des cas dans les 4 ans et dans 82 % dans les 5 ans. Les pourcentages de récidives étaient nettement plus importants à 10 ans qu'à 5 ans pour tous les types de traitement sauf pour la chirurgie de Mohs.

Silverman dans ses études rétrospectives (8-11) retrouve un taux de récidive actuariel à 10 ans supérieur au taux observé à 5 ans pour les 3 modalités thérapeutiques étudiées : curetage-électrocoagulation, chirurgie, radiothérapie avec des chiffres respectifs de 13,2 % *vs* 18,2 %, 4,8 % *vs* 7 %, 7,4 % *vs* 10,4 %.

Marcil et Stern ont étudié le risque de cancers cutanés non mélaniques chez les malades ayant un antécédent de ce type (140). Il s'agit d'une revue de la littérature avec méta-

analyse menée à partir de 4 bases de données informatisées sur les cancers cutanés survenant chez des malades non à risque de carcinomes multiples, pendant une période allant de 1966 à 1999.
Les auteurs ont identifié 7 études qui précisaient le risque de développer un nouveau CBC après un antécédent du même type et 4 qui précisaient le risque de développer un carcinome épidermoïde.
En ce qui concerne le risque de CBC le taux de risque cumulé à 3 ans variait de 33 % à 70 % (risque moyen 44 %). Les taux les plus élevés provenaient de 2 études qui incluaient une grande proportion de malades ayant au moins 2 CBC (40 % dans une étude) ou 3 CBC (62,6 % dans une autre étude). Les facteurs de risque de développer un nouveau CBC étaient diversement appréciés. Une étude (141) retrouvait un risque important pour les sujets âgés, le sexe masculin, et la présence de signes d'héliodermie ou un antécédent de cancer cutané non mélanique dans les 5 ans précédents. Une autre étude (142) retrouvait une relation avec le nombre de CBC antérieurs : 5 % de risque à 10 ans pour 1 CBC, 21% pour 2 CBC, 39 % pour 3 à 7 CBC, et 100 % pour 8 CBC ou plus. Le risque cumulé à 3 ans et le taux d'incidence pour 100 000 personnes-année sont résumés dans le *tableau 36.*
Le rapport risque cumulé à 3 ans d'un nouveau CBC sur risque de survenue d'un premier CBC dans une population comparable était de 15 à 38.

Tableau 36.

Auteurs	Type de l'étude	Nombre de malades	Suivi moyen (années)	Risque à 3 ans %	Taux d'incidence pour 100 000 personnes-année	Récidives
Karagas *et al.*, 1992 (143)	Cohorte prospective	1 735	4,1	33	11 000	exclues
Schreiber *et al*., 1990 (144)	Rétrospective *record linkage*	4 670	2,8	47	15 667	exclues
Robinson, 1987 (145)	Cohorte prospective	978	5,0	34	11 333	exclues
Marghoob *et al.*, 1993 (146)	Cohorte rétrospective	260	6,8	33	11 000	exclues
Tangrea *et al.*, 1992 (141)	Cohorte prospective	981	2,8	70	23 333	exclues
Epstein, 1973 (142)	Cohorte prospective	139	1,0	60	20 000	exclues
Reizner *et al.*, 1993 (147)	Rétrospective *record linkage*	242	NS	34	11 333	exclues

En ce qui concerne le risque de carcinome épidermoïde le risque cumulé à 3 ans variait de 1 % à 19 % avec une moyenne de 6 %, et une médiane de 2 % seulement. Une seule étude (144) estimait ce risque supérieur à 5 % à 3 ans (*tableau 37*).

Tableau 37.

Auteurs	Type de l'étude	Nombre de malades	Suivi moyen (années)	Risque à 3 ans %	Taux d'incidence pour 100 000 personnes-année
Schreiber et *al*., 1990 (144)	Rétrospective *record linkage*	4 670	2,8	19	6 333
Frisch et *al.*, 1996 (148)	Rétrospective *record linkage*	37 674	5,1	1	333
Levi et *al.*,1998 (149)	Rétrospective *record linkage*	11 878	8,4	2	667
Lindelöf et *al.*, 1991 (150)	Rétrospective *record linkage*	1 973	6,5	1	333

Le rapport risque cumulé à 3 ans d'un carcinome épidermoïde après CBC sur risque de survenue d'un premier carcinome épidermoïde dans une population comparable n'était pas précisé par les auteurs.

Milan *et al*. (151) ont mené une étude de cohorte sur 71 924 malades avec un CBC prouvé histologiquement, à partir du registre finlandais des cancers entre 1953 et 1995. Le but était de déterminer le taux de cancers primitifs suivant le diagnostic de CBC. Le suivi des malades était débuté le premier jour du mois suivant le diagnostic et s'était arrêté au moment du décès du malade, de son départ de Finlande ou de la date de clôture de l'étude. Le ratio d'incidence standardisé : RIS (IC 95 %) était calculé sur le taux de base national (RIS = nombre de cas observés/nombre de cas attendus). 11 042 cancers primaires étaient survenus parmi 625 000 cas-année de suivi. Le risque de cancers cutanés non mélaniques était RIS = 3,79 (IC 95 % : 3,59-4) et celui de mélanome cutané de RIS = 2,34 (IC 95 % : 2,08-2,61). Les autres localisations de cancers primaires aux RIS les plus élevés étaient les

glandes salivaires (RIS = 3,30), les lèvres (RIS = 2,19), l'intestin (RIS = 1,85), le nez (RIS = 1,78) et le pharynx (RIS = 1,71). Les malades de moins de 40 ans au moment du diagnostic de CBC avaient un risque relatif de cancers supérieur aux malades de plus de 40 ans (RIS 1,29 IC 95 % :1,10-1,51). Pour les cancer cutanés non mélaniques le rapport RIS < 40 ans/RIS > 40 ans était de 3,31 (IC 95 % : 2,01-5,13). Pour les mélanomes le rapport était de 1,41 (IC 95 % : 0,72-2,50)
Cette étude confirme l'augmentation significative de cancers cutanés non mélaniques et mélaniques après CBC mais ne différencie pas les CBC et les carcinomes épidermoïdes.

Conclusion : le risque de récidive des CBC survient essentiellement au cours des 5 premières années de suivi, mais reste présent pendant au moins 10 ans.
Le risque de survenue d'un nouveau CBC est élevé : près de 50 % à 3 ans.
Ce risque est d'autant plus élevé que le nombre de CBC dans les antécédents est important.
Le risque de carcinome épidermoïde après CBC est élevé de façon moins nette que le risque de CBC (entre 1 et 20 %).
Le risque de mélanome paraît lui aussi augmenté (incidence multipliée par 2).

Recommandation
Une surveillance clinique est recommandée du fait du risque de récidive des CBC et de l'augmentation du risque de nouveau CBC (33 à 70 % à 3 ans), de carcinome épidermoïde (1 à 20 % à 3 ans) et de mélanome (incidence multipliée par 2) (grade C).
Une consultation au minimum une fois par an pendant au moins 5 ans et au mieux à vie est préconisée. Elle pourra être renforcée en cas de facteurs de risque de récidive.
L'examen doit porter sur tout le tégument afin de diagnostiquer et traiter au plus tôt des lésions de petite taille.

VII. PROPOSITIONS D'ACTIONS FUTURES

- Utilisation du taux de récidive à 5 ans par analyse de survie comme critère de jugement.
- Étude comparative de la chirurgie de Mohs et des alternatives thérapeutiques (chirurgie avec examen extemporané et chirurgie en 2 temps) dans le traitement des CBC de mauvais pronostic en termes d'efficacité et de coût.

ANNEXE I

Tableau 38. Description des différentes formes cliniques de carcinome basocellulaire décrites dans les documents pris en compte pour la réalisation de la classification clinique des CBC.

NHMRC, 2002 (1)	BAD, 1999 (2)	NCCN, 2003 (3)	Degos, 1981 (28)
• Superficiel • Nodulaire • Morphéiforme	• Nodulaire • Kystique • Ulcéré (*ulcus rodens*) • Superficiel • Morphéiforme • Variants pigmentés et kératosiques	• Nodulaire • Superficiel • Micronodulaire • Infiltrant • Sclérosant • Morphéiforme (demoplastique)	• Plan cicatriciel (EOA perlé) • Ulcéré (*ulcus rodens*) • Saillants (bourgeonnants et végétants ou nodulaires globuleux) • Superficiel (ou érythémateux) • Sclérodermiforme • Pigmenté

Guillaume, 1986 (27)	Maloney et Miller, 1998 (30)	EMC, 1999 (29)	Rook, 1992 (25)	Fitzpatrick, 1999 (26)
• À bordure perlée • Nodulaire • Superficiel • Ulcéré • Sclérodermiforme • Pigmenté	• Nodulaire • Micronodulaire • Superficiel • Agressif (morphéiforme et infiltrant) • Tumeur de Pinkus	• *Ulcus rodens* • Nodulaire • Végétant • Plan cicatriciel • Pagétoïde • Sclérodermiforme • Pigmenté • Tumeur de Pinkus	• Perlé • Superficiel • *Ulcus rodens* • Morphéiforme • Tumeur de Pinkus	• Perlé • Superficiel érythémateux • Pigmenté • *Ulcus rodens* • Tumeur de Pinkus

ANNEXE II

Tableau 39. Descriptions des différents sous-types histologiques de CBC rapportés dans les ouvrages de référence de dermatopathologie utilisés pour la réalisation de la classification anatomopathologique des carcinomes basocellulaires.

Weedon, 2002 (33)	Elder, 1997 (34)	McKee, 1989 (35)	Lowe, 1998 (36)
Superficiel multifocal	Superficiel multifocal		Superficiel
Solide (nodulaire)	Nodulaire (solide, adénoïde kystique)	Nodulo-kystique	Nodulaire
Infiltrant	Infiltrant non sclérosant	Sclérodermiforme	Agressif (infiltrant et sclérodermiforme)
Sclérosant	Infiltrant sclérosant (sclérodermiforme)		
Micronodulaire	Micronodulaire		Micronodulaire
Fibro-épithélial	Fibro-épithélial	Fibro-épithélial de Pinkus	Fibro-épithélial de Pinkus
Avec différenciation folliculaire	Avec différenciation folliculaire		Avec différenciation folliculaire
			Avec différenciation eccrine
Avec différenciation sudorale	Avec différenciation eccrine	Avec différenciation eccrine	Avec différenciation apocrine
			Avec différenciation sébacée
Avec différenciation sébacée			Avec différenciation neuro-endocrine
Avec différenciation neuro-endocrine		Avec différenciation sébacée	
Avec différenciation myoépithéliale			
Métatypique	Métatypique	Métatypique	Métatypique
Baso-épidermoïde			
Kératinisant	Kératinisant	Kératinisant	Kératinisant
Pigmenté	Pigmenté	Pigmenté	Pigmenté
Adamantinoïde			Adamantinoïde
Adénoïde		Adénoïde	Adénoïde
À cellules claires			À cellules claires
À cellules granuleuses			À cellules granuleuses
Infundibulo-kystique			Infundibulo-kystique
Kystique			
			Matriciel
Pléomorphe			Pléomorphe
À cellules mucosécrétantes			À cellules mucosécrétantes
Schwannien			
	Nævomatose baso-cellulaire	Nævomatose baso-cellulaire	

ANNEXE III

Évaluation économique de la chirurgie micrographique de Mohs

. *Problématique*

La chirurgie micrographique est réputée plus coûteuse que les autres techniques chirurgicales dans la mesure où elle est consommatrice de temps et mobilise simultanément diverses ressources matérielles et humaines, d'autant que, en France, le chirurgien et l'anatomopathologiste sont deux opérateurs distincts pour des raisons organisationnelles et médico-légales. Toutefois, compte tenu du faible taux de récidive de la technique par rapport à ses alternatives, il convient de comparer les techniques au-delà du simple coût lié à l'intervention, c'est-à-dire en incluant les coûts liés au suivi de l'intervention et des éventuelles récidives.
La chirurgie micrographique peut également être évaluée en mettant en regard son coût (ou éventuel surcoût) et une amélioration de la satisfaction ou de la qualité de vie des patients, un meilleur résultat fonctionnel ou une récidive évitée (cf. partie clinique).

. *Objectifs et caractéristiques méthodologiques des études sélectionnées*

Trois études économiques récentes ont évalué le coût de la chirurgie micrographique (44,152,153). Elles concernent les États-Unis pour l'étude de Cook et Zitelli (152) et de Bentkover *et al.* (44), et la France pour l'étude de Sznajder (153). Les indications de la chirurgie de Mohs étaient limitées à des CBC à haut risque dans les études de Bentkover et Sznajder. La technique était appliquée à tous les types de CBC dans l'étude de Cook et Zitelli.

Cook et Zitelli (1998) (152)
L'objectif est de calculer le coût de la chirurgie micrographique sur un échantillon réel de tumeurs[1] de la peau et de le comparer avec le coût fictif qu'aurait représenté leur prise en charge avec des procédures chirurgicales classiques.
L'évaluation repose sur l'étude prospective de 311 patients consécutifs diagnostiqués pour une tumeur. Un total de 400 tumeurs est analysé, dont 76,5 % sont des CBC. Ces patients sont pris en charge selon la technique de la chirurgie micrographique. L'équipe ne dispose pas de groupe comparateur ; ils vont donc valoriser la prise en charge fictive de chaque cas (technique des projets thérapeutiques) en chirurgie classique avec contrôle des berges (extemporané ou non) et en radiothérapie. Le point de vue adopté est celui du financeur. La valorisation des actes observés est réalisée au moyen de tarifs de facturation et le coût de la récidive à 5 ans est calculé à partir de données de la littérature.

Bentkover et al. *(2002) (44)*
L'objectif de Bentkover *et al.* est de montrer que les critères d'éligibilité[2] pour la chirurgie micrographique définis par l'équipe sont bons et qu'ils permettent de faire des économies en limitant les cas opérés sous cette technique aux seuls indiqués.

[1] L'échantillon comporte 306 cas de carcinomes basocellulaires, 64 carcinomes épidermoïdes, 21 mélanomes malins et 9 autres.
[2] Les indications pour une chirurgie micrographique dans le cas d'un carcinome basocellulaire de la tête et du cou sont les suivantes : marges visuelles indistinctes (loupe 2.5), marges visuelles à 3 mm de la paupière, récidive, CBC avec

L'évaluation repose sur l'étude rétrospective de 557 cas de CBC, dont 21 ont bénéficié d'une chirurgie micrographique. La technique comparative est la chirurgie classique avec contrôle des berges (examen extemporané, coupe sous congélation). Le point de vue adopté est celui du financeur. La valorisation de la prise en charge est réalisée au moyen de tarifs de facturation.

Sznajder et al. *(sous presse) (153)*
L'objectif de Sznajder *et al*. est de calculer le coût de la chirurgie micrographique dans le contexte hospitalo-universitaire français.
L'étude est rétrospective et porte sur 97 patients consécutifs traités par chirurgie micrographique[3]. Il n'y a pas de comparateur. Le point de vue adopté est celui de l'hôpital. La valorisation est réalisée au coût complet réel selon plusieurs techniques de recueil : l'estimation des temps requis à chaque étape d'une chirurgie micrographique et de sa fermeture repose sur des interviews standardisées des intervenants ; enquête de chronométrage pour le service d'anatomopathologie ; comptabilité analytique pour les éléments logistiques.

. *Intérêt et validité des études*

Intérêt et validité interne
L'intérêt de l'étude de Cook et Zitelli. (152) est de couvrir l'ensemble de la prise en charge, de l'étape diagnostique jusqu'au suivi et à la récidive (par modélisation, sur données de la littérature). Une limite importante de l'étude porte sur la définition des taux de récidive qui n'est pas documentée, et qui ne fait l'objet d'aucune analyse de sensibilité. Enfin, elle compare le coût de cas réels avec le coût de ces mêmes cas en projets thérapeutiques (*intention to treat*).
L'intérêt principal de l'étude de Bentkover *et al.* (44) est de calculer le coût de la chirurgie micrographique uniquement à partir des cas relevant réellement de son indication (19 cas sur 21 opérés). Autre point intéressant, les résultats sont présentés selon deux modes de calcul afin de tenir compte des variations de codage. Par contre, les coûts de reconstruction sont supposés constants et donc non inclus, et la valorisation n'intègre pas le suivi et le coût des récidives. Enfin, le code choisi pour valoriser l'acte opératoire (biopsie) conduit vraisemblablement à une sous-estimation par rapport aux codes choisis par Cook et Zitelli (excisions des tumeurs malignes avec marges) (152).
L'intérêt de l'étude de Sznajder *et al.* (sous presse) (153) est d'offrir une valorisation des charges directes et indirectes liées aux phases diagnostique et thérapeutique de la chirurgie micrographique dans le contexte français. De plus, l'estimation est réalisée en coûts réels et non basée sur les tarifs de remboursement. Elle n'inclut cependant pas d'estimation des coûts de suivi après l'intervention et des coûts liés aux récidives éventuelles.

Validité externe
Les résultats en valeur des études américaines ne sont pas transposables au contexte français puisqu'ils reposent sur des tarifs de facturation différents des tarifs de la

confirmation histologique, multifocal, infiltrant ou sclérodermiforme, tumeur du pavillon et du canal auditif, tumeur de plus de 2 cm de diamètre, tumeur nécessitant une reconstruction majeure.
[3] Les indications principales de la CMM pour le carcinome basocellulaire sont ici les CBC à risque élevé de récidive (diamètre supérieur à 2 cm, forme histologiquement sclérodermiforme ou micronodulaire, forme infiltrante en profondeur, CBC récidivé et/ou localisation à risque), lorsque la localisation tumorale met en jeu le pronostic fonctionnel et où il est important de réduire au minimum l'exérèse de peau péritumorale.

nomenclature française. Les procédures ne sont pas non plus transposables compte tenu de différences dans l'éventail des patients (domaine plus large que les seuls CBC, qui sont impossibles à isoler, critères d'indication pour une chirurgie micrographique), de différences de pratiques (nombre moyen d'étapes pour la CMM, technique de fermeture) et d'organisation des soins. Les principales différences organisationnelles repérées sont le fait que les interventions américaines sont faites hors structure hospitalière et que le chirurgien et l'anatomopathologiste en France sont deux opérateurs distincts.
L'étude de Sznadjer *et al*. (153) décrit la pratique actuelle de la chirurgie micrographique dans un hôpital du secteur public hospitalo-universitaire (CHU AP-HP). Il est difficile d'évaluer dans quelle mesure les résultats seront applicables à d'autres structures si la technique se diffuse.

. *Résultats*

Le calcul de Bentkover *et al*. (44) porte uniquement sur la phase chirurgie/anatomopathologie. Après avoir calculé le coût de la chirurgie micrographique sur 19 cas (0 récidive) dont l'indication justifie cette intervention selon les critères d'éligibilité définis par l'équipe, ils transposent ce coût sur les 538 autres cas (10 récidives observées) qui ne correspondent pas à ces critères. Ils observent, sur ce segment de la prise en charge, que la chirurgie micrographique est alors plus coûteuse que l'exérèse chirurgicale avec contrôle des marges extemporané, sans technique micrographique (de 1,3 à 3 fois plus chère selon la méthode de codage).
L'évaluation de Cook et Zitelli (152) est plus complète, car elle porte sur l'ensemble de la prise en charge. Ils font l'hypothèse d'un taux de récidive de 10,1 % avec la chirurgie classique et de 1 % avec la chirurgie micrographique. Dans cette configuration, le coût de la chirurgie micrographique est : d'une part, du même ordre que celui de la chirurgie classique sans examen extemporané ; d'autre part, inférieur à celui d'une chirurgie classique avec contrôle des berges en examen extemporané. Les résultats ne varient pas en fonction de la localisation de la tumeur (dont 76,5 % de CBC). L'équipe présente également un coût de la radiothérapie, sans donner aucune explication sur les méthodes de calcul. Cette stratégie est présentée comme la plus coûteuse.
L'étude de Sznadjer *et al.* (153) estime les charges hospitalières totales d'une intervention de chirurgie micrographique à 1 014,60 € (les seules charges directes représentent 76 % de ce total). Le coût total s'élève à 1 084,30 € en incluant l'étape diagnostique. La valorisation des ressources médicales est réalisée sur la base d'un salaire de praticien hospitalier plein temps. En refaisant les calculs à partir du statut réel des médecins impliqués dans l'étude (vacataires en dermatologie et assistant hospitalo-universitaire en anatomopathologie), les auteurs arrivent à un coût total de 760 € par intervention. Enfin, ils observent qu'une journée supplémentaire en hospitalisation de jour a été nécessaire pour 7 % des patients.

. *Conclusion*

Les différentes caractéristiques méthodologiques des 3 études ne permettent pas de les comparer (coût en tarif de facturation *versus* coûts réels, différence de caractérisation clinique des cas traités, différence de pratique et d'organisation des soins). Cependant, les 2 études américaines permettent de préciser la problématique économique, bien que leurs résultats ne soient pas transposables au contexte français.

L'étude de Bentkover *et al*. (44) affiche un coût de la seule prise en charge chirurgicale et anatomopathologique supérieur pour la chirurgie micrographique par rapport à la chirurgie classique. Ils concluent alors que cette forme de chirurgie n'est pas économiquement pertinente dans le cas des carcinomes à faible risque de récidive (ils observent 2,1 % de récidive à 5 ans).

L'étude de Cook et Zitelli (152) suppose au contraire des taux de récidive élevés pour la chirurgie classique (10,1%). Sous cette hypothèse, la prise en charge totale du patient (intervention initiale et récidive) devient moins chère avec la chirurgie micrographique.

Tout se passe comme s'il existait un taux seuil de récidive au-delà duquel la chirurgie micrographique devient économiquement pertinente, les coûts des récidives évitées compensant les surcoûts liés à la phase chirurgicale. Cela reste à démontrer, mais cette hypothèse pose avec acuité la question des indications en termes de risque de récidive dans la problématique économique.

Au regard de ces conclusions, l'étude française (153) demeure informative quant au coût de la chirurgie micrographique mais est insuffisante en l'état pour conclure sur la portée économique de cette technique. En effet, elle ne permet pas, pour le moment, de comparer ce coût à celui d'autres techniques et elle ne valorise pas les coûts liés au suivi et aux éventuelles récidives. Il faut préciser que l'équipe prévoit de calculer le coût de la technique de référence (exérèse chirurgicale) par la même méthode. Elle ne prévoit cependant pas d'intégrer le coût de la récidive, puisque celle-ci sera utilisée comme indicateur de résultat dans le calcul d'un différentiel coût-efficacité entre les deux techniques.Les éléments disponibles dans la littérature ne permettent donc pas d'apprécier l'intérêt économique de la chirurgie micrographique en France. Le PMSI (www.le-pmsi.fr) ne semble pas non plus pouvoir discriminer entre le coût de la chirurgie classique et le coût de la chirurgie micrographique dans la mesure où ces deux interventions relèvent du même GHM 709[4] lorsqu'elles sont réalisées en ambulatoire, ce qui est le cas le plus courant.

D'autres alternatives peuvent être envisagées pour répondre à cette question, sans présager pour le moment de leur faisabilité.

La première méthode serait une étude, prospective, comparant la technique à une ou plusieurs de ses alternatives et mettant en balance les coûts (coûts liés à l'intervention, au suivi, aux récidives, etc.) et l'efficacité (taux de récidive[5], bénéfice fonctionnel, résultat esthétique, qualité de vie des patients, etc.).

La seconde méthode serait de mobiliser la comptabilité analytique d'un établissement afin de valoriser individuellement les différents actes qui structurent la prise en charge du

[4] GHM 709 : affections de la peau, des tissus sous-cutanés et des seins (CMD 9), prise en charge ambulatoire avec acte opératoire de la CMD 9. Un séjour dans ce GHM est valorisé à 385 points ISA dans la base publique 2003. Pour information, les GHM 688 et 689 correspondant aux techniques d'irradiation externes en séances sont valorisés respectivement à 75 et 90 points ISA.

[5] Uniquement si la prise en charge des récidives n'est pas intégrée dans le calcul des coûts de la prise en charge à long terme.

carcinome basocellulaire et de les intégrer dans un arbre de décision couvrant l'ensemble des cas possibles.

ANNEXE IV

Tableau 40. Items indispensables à un compte rendu anatomopathologique de carcinome basocellulaire, selon les recommandations du *Royal College of Pathologists*, 2003 (127).

1- Classification :

Superficiel
Nodulaire
Infiltrant/sclérodermiforme
Micronodulaire
Autre :

2- Type de différenciation :

Atypies sévères ou composante malpighienne carcinomateuse

3- Neurotropisme :

Présent
Absent

4- Exérèse :

Distance de la limite périphérique la plus proche
- Non envahie à … mm
- Envahie

Distance de la limite profonde
- Non envahie à … mm
- Envahie

ANNEXE V

Classification TNM extraite de la recommandation du NCCN, 2003 (3)

Staging for Non-Melanoma Skin Cancer

***Primary Tumor* (T)**

TX *Primary tumor cannot be assessed*
T0 *No evidence of primory tumor*
Tis *Carcinoma* in situ
T1 *Tumor 2 cm or less in greatest dimension*
T2 *Tumor more than 2 cm but not than 5 cm in greatest dimension*
T3 *Tumor more than 5 cm in greatest dimension*
T4 *Tumor invades deep extradermal structures (i.e., cartilage, skeletal muscle, or bone)*

Note : *In the case of multiple simultaneous tumors, the tumor with the highest T category will be classified and the number of separate tumors will be indicated in parentheses, e.g. T2 (5).*

***Regional Lymph Nodes* (N)**

NX *Regional lymph nodes cannot be assessed*
N0 *No regional lymph node metastasis*
N1 *Regional lymph node mestastasis*

***Distant Metastasis* (M)**

MX *Distant metastasis cannot be assessed*
M0 *No distant metastasis*
M1 *Distant metastasis*

Stage Grouping

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stage III	T4	N0	M0
	Any T	N1	M0
Stage IV	Any T	Any M	M1

ANNEXE VI

Recommandations de la BAD, 1999 (2)

Tableau 41. *Primary (previously untreated) basal cell carcinoma : influence of tumour type, size (large ≥ 2 cm) and site on the selection of available forms of treatment (2).*

Basal cell carcinoma • ***histology*** • ***size*** • ***site***	***Topical therapy including photodynamic therapy***	***Curettage and cautery***	***Radiation therapy***	***Cryosurgery***	***Excision***	***Mohs micrographic surgery***
Superficial, small and low-risk site	*	**	?	**	?	x
Nodular, small and low-risk site	-	**	?	**	***	x
Morphoeic, small and low-risk site	-	*	*	*	***	?
Superficial, large and low-risk site	*	**	*	***	*	?
Nodular, large and low-risk site	x	**	**	**	***	?
Morphoeic, large and low-risk site	x	-	*	*	***	**
Superficial, small and high-risk site	x	*	**	**	**	*
Nodular, small and high-risk site	x	*	**	**	***	**
Morphoeic, small and high-risk site	x	-	*	*	**	***
Superficial, large and high-risk site	x	-	**	*	**	**
Nodular, large and high-risk site	x	x	**	*	**	***
Morphoeic, large and high-risk site	x	x	*	x	*	***

**** : probable treatment of choice ; ** : generally good choice ; * : generally fair choice ; ? : reasonable, but not often needed ; - : generally poor choice ; x : probably should not be used.*

Tableau 42. *Recurrent BCC : influence of tumour type (large => 2 cm) and site on the selection of available forms of treatment (2).*

Basal cell carcinoma • ***histology*** • ***size*** • ***site***	***Topical therapy including photodynamic therapy***	***Curettage and cautery***	***Radiation therapy***	***Cryosurgery***	***Excision***	***Mohs micrographic surgery***
Superficial, small and low-risk site	x	*	*	**	***	?
Nodular, small and low-risk site	x	**	**	**	***	?
Morphoeic, small and low-risk site	x	-	**	**	***	*
Superficial, large and low-risk site	x	*	**	***	*	*
Nodular, large and low-risk site	x	-	*	*	***	*
Morphoeic, large and low-risk site	x	-	*	*	**	**
Superficial, small and high-risk site	x	-	*	*	**	**
Nodular, small and high-risk site	x	-	*	*	***	**
Morphoeic, small and high-risk site	x	x	*	*	**	***
Superficial, large and high-risk site	x	x	*	-	**	**
Nodular, large and high-risk site	x	x	*	-	**	***
Morphoeic, large and high-risk site	x	x	*	-	*	***

**** : probable treatment of choice ; ** : generally good choice ; * : generally fair choice ; ? : reasonable, but not often needed ; - : generally poor choice ; x : probably should not be used.*

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. National Health Medical Research Council. Non melanoma skin cancer: guidelines for treatment and management in Australia. Clinical practice guidelines. Canberra: NHMRC; 2002.

2. Telfer NR, Colver GB, Bowers PW, British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. Br J Dermatol 1999;141(3):415-23.

3. National Comprehensive Cancer Network. Non melanoma skin cancer. Jenkintown: NCCN; 2003.

4. Bath FJ, Bong J, Perkins W, Williams HC. Intervention for basal cell carcinoma of the skin (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

5. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. J Dermatol Surg Oncol 1989;15:315-28.

6. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1989;15:424-31.

7. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. Arch Dermatol 1999;135 (10):1177-83.

8. Silverman MK, Kopt AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrences rates of treated basal cell carcinomas. Part 1 : overview. J Dermatol Surg Oncol 1991;17:713-8.

9. Silverman MK, Kopt AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2 : curettage and electrodesicca. J Dermatol Surg Oncol 1991;17:720-6.

10. Silverman MK, Kopt AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3 : surgical excision. J Dermatol Surg Oncol 1992;18:471-6.

11. Silverman MK, Kopt AW, Gladstein AH, Bart RS, Grin CM, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 4 : x-ray therapy. J Dermatol Surg Oncol 1992;18:549-54.

12. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, Wheeland RG. Trends in the presentation and treatment of basal cell carcinomas. J Dermatol Surg Oncol 1986;12(8):860-5.

13. Levi F, Franceschi S, Randimdison L, La Vecchia C. Trends of skin cancer in the canton de Vaud 1976-92. Br J Cancer 1995;72:1047-53.

14. Coebergh JWW, Neumann HAM, Vrints LW, van der Heijden L, Meijer WJ, Verhagen-Teulings MT. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in the SE Netherlands 1975-1988: a registry-based study. Br J Dermatol 1991;125(4):353-9.

15. Halna JM, Grandadam M, Buemi A. Epidemiologic study of skin cancers from french population (1988-1996). Report of cancer registration of "Haut Rhin" area. Nouv Dermatol 2000;19(1):48-55.

16. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? Int J Cancer 1998;78(2):144-8.

17. Kopf AW. Compter analysis of 3531 basal-cell carcinomas of the skin. J Dermatol 1979;6:267-81.

18. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H *et al.* The multicentre south European study 'Helios′ I: skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. Br J Cancer 1996;73(11):1440-6.

19. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H *et al.* The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and

squamous cell carcinomas of the skin. Br J Cancer 1996;73(11):1447-54.

20. Hartevelt MM, Bavinck JNB, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in the Netherlands. Transplantation 1990;49(3):506-9.

21. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Angritt P, Wagner KF. Cutaneous neoplasms in a military population of HIV-1-positive patients. J Am Acad Dermatol 1993;29(3):400-6.

22. Lobo DV, Chu P, Grekin RC, Berger TG. Nonmelanoma skin cancers and infection with the human immunodeficiency virus. Arch Dermatol 1992;128(5):623-7.

23. Wechsler J, Zanetti R, Schrameck C, Rosso S, Pippione M, Linares J *et al.* Reproducibility of histopathologic diagnosis and classification of non-melanocytic skin cancer: a panel exercise in the framework of the multicenter southern European study HELIOS. Tumori 2001;87(2):95-100.

24. Presser SE, Taylor JR. Clinical diagnostic accuracy of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1987;16(5 Pt 1):988-90.

25. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Basal cell carcinoma, naevoid basal cell carcinoma syndrome and premalignant fibro-epithelial tumour (Pinkus). In: Textbook of dermatology. Fifth Ed ed. London: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 1488-95.

26. Lefell DJ, Fitzgerald DA. Basal cell carcinoma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Fitzpatrick TB, ed. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 857-64.

27. Guillaume JC. Carcinomes basocellulaires. In: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, éd. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles. 3e éd. Paris: Masson; 1986. p. 573-80.

28. Degos R, Civatte J, Belaich S. Dermatologie. Paris: Flammarion Médecine Science; 1981.

29. Grosshans E. Carcinomes basocellulaires. Encycl Méd Chir Dermatol 1999;98-620-A-10:1-8.

30. Maloney ME, Miller SJ. Cutaneous oncology : pathophysiology diagnosis and management. Blackwell Science; 1998.

31. Jacob A. Observations respecting an ucler of pecular character which attacks the eye-lids and other parts of the face. In: The Dublin hospital reports communications in medecine and surgery. Dublin: Hodges and McArthur; 1827. p. 232-9.

32. Krompecher E. Der Basalzellenkrebs. Jena: Verlag von Gustav Fischer; 1903.

33. Weedon D, Strutton D. Skin pathology. Edinburgh: Churchill Livingstone 2nd ed; 2002.

34. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B. Lever's histopathology of the skin. 8th ed. New York: Lippincott Raven Press; 1997.

35. McKee Ph. Pathology of the skin. Philadelphia: Lippincott; 1989.

36. Lowe L. Histology. In: Miller SJ, Maloney ME, ed. Cutaneous oncology pathophysiology diagnosis and management. Blackwell Science; 1998. p. 633-45.

37. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. Br J Dermatol 2002;147(1):41-7.

38. Lang PG, McKelvey AC, Nicholson JH. Three-dimensional reconstruction of the superficial multicentric basal cell carcinoma using serial sections and a computer. Am J Dermatopathol 1987;9(3):198-203.

39. Annessi G, Baliva G. Basal cell and squamous cell carcinomas. Clinico-histological features. Annali dell'Istituto superiore di sanita 1996;32(1):29-36.

40. Pinkus H. Premalignant fibroepithelial tumors of skin. Arch Dermatol 1953;67:598-615.

41. Dubin N, Kopf AW. Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas. Arch

Dermatol 1983;119(5):373-7.

42. Rigel DS, Robins P, Friedman RJ. Predicting recurrence of basal-cell carcinomas treated by microscopically controlled excision: a recurrence index score. J Dermatol Surg Oncol 1981;7(10):807-10.

43. Levine HL, Bailin PL. Basal cell carcinoma of the head and neck: identification of the high risk patient. Laryngoscope 1980;90:955-61.

44. Bentkover SH, Grande DM, Soto H, Kozlicak BA, Guillaume D, Girouard S. Excision of head and neck basal cell carcinoma with a rapid, cross-sectional, frozen-section technique. Arch Facial Plastic Surg 2002;4(2):114-9.

45. Swanson NA. Mohs surgery. Technique, indications, applications, and the future. Arch Dermatol 1983;119(9):761-73.

46. Swanson NA, Johnson TM. Management of basal and squamous cell carcinoma. In: Cummings C, ed. Otolaryngology head and neck surgery. St Louis: Mosby; 1998. p. 486-501.

47. Gronström G. Influence of embryonal fusion lines for recurrence of basal cell carcinoma in the head and neck. Otolaryngol Head Neck Surg 1986;85:76-82.

48. Panje WR, Ceilley RI. The influence of embryology of the mid-face on the spead of epithelial malignancies. Laryngoscope 1979;89:1914-20.

49. Wentzell JM, Robinson JK. Embryologic fusion planes and the spread of cutaneous carcinoma: a review and reassessment. J Dermatol Surg Oncol 1990;16 (11) : 1000-6.

50. Gupta K, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. Arch Dermatol 1986;122:1288-93.

51. Hoxtell EO, Mandel JS, Murray SS, Schuman LM, Goltz RW. Incidence of skin carcinoma after renal transplantation. Arch Dermatol 1977;113(4):436-8.

52. Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. J Invest Dermatol 1988;91(2):120-4.

53. Parnes R, Safai B, Myskowski PL. Basal cell carcinomas and lymphoma: biologic behavior and associated factors in sixty-three patient. J Am Acad Dermatol 1988;19:1017-23.

54. Weimar VM, Ceilley RI, Goeken JA. Aggressive biologic behavior of basal- and squamous-cell cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia or chronic lymphocytic lymphoma. J Dermatol Surg Oncol 1979;5(8):609-14.

55. Sitz KV, Keppen M, Johnson DF. Metastatic basal cell carcinoma in acquired immunodeficiency syndrome related complex. JAMA 1987;257(3):340-3.

56. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. J Am Acad Dermatol 1991;24(5 Pt 1):715-9.

57. Randle HW, Roenigk RK, Brodland DG. Giant basal cell carcinoma (T3). Who is at risk? Cancer 1993;72:1624-30.

58. Randle HW, Roenigk RK. Characteristics of giant basal cell carcinoma. In: Roenigk RK, ed. Surgical dermatology: advances in current practice. Mosby; 1993. p. 93-100.

59. Smith SP, Foley E, Grande DJ. Use of Mohs micrographic surgery to establish quantitative proof of heightened tumor spread in basal cell carcinoma recurrent dollowing radiotherapy. J Dermatol Surg Oncol 1990;16(11):1012-6.

60. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). J Am Acad Dermatol 1991;24(1):1-13.

61. Blewitt RW. Why does basal cell carcinoma metastasize so rarely? Int J Dermatol 1980;19(3):144-6.

62. Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, Bilodeau E, Kimmel S. Nonmelanoma skin cancer mortality. Arch Dermatol 1991;127:1194-7.

63. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Studies of a

series of 1039 consecutive neoplasms. J Am Acad Dermatol 1990;23:1118-26.

64. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. Arch Dermatol 2002;138(8):1043-51.

65. Hendrix JD, Parlette HL. Micronodular basal cell carcinoma. A deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension. Arch Dermatol 1996;132:295-8.

66. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1991;17:574-77.

67. Mohs FE, Lathrop TG. Modes of spread of cancer of skin. Arch Dermatol 1952;66:427-39.

68. Hanke CW, Wolf RL, Hochman SA, O'Brian JJ. Chemosurgical reports: perineural spread of basal-cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1983; 9(9):742-7.

69. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma. Am J Dermatopathol 1989;11(3):222-32.

70. Jacobs GH, Rippey JJ, Altini M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. Cancer 1982;49(3):533-7.

71. Avril MF, Auperin A, Margulis A, Gerbaulet A, Duvillard P, Benhamou E *et al.* Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. Br J Cancer 1997;76(1):100-6.

72. Thissen MRTM, Nieman FHM, Ideler AHLB, Berretty PJM, Neumann HAM. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. Dermatologic Surg 2000;26(8):759-64.

73. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kesseler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. Clin Radiol 1986;37(1):33-4.

74. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S *et al.* Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. Br J Dermatol 2001;144(4):832-40.

75. Soler AM, Angell-Petersen E, Warloe T, Tausjo J, Steen HB, Moan J *et al.* Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylendiaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. Photochem Photobiol 2000;71(6):724-9.

76. Alpsoy E, Yilmaz E, Basaran E, Yazar S. Comparison of the effects of intralesional interferon alfa-2a, 2b and the combination of 2a and 2b in the treatment of basal cell carcinoma. J Dermatol 1996;23(6):394-6.

77. Cornell RC, Greenway HT, Tucker SB, Edwards L, Ashworth S, Vance JC *et al.* Intralesional interferon therapy for basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1990;23(4 Pt 1):694-700.

78. Edwards L, Tucker SB, Perednia D, Smiles KA, Taylor EL, Tanner DJ *et al.* The effect of an intralesional sustained-release formulation of interferon alfa-2b on basal cell carcinomas. Arch Dermatol 1990;126(8):1029-32.

79. Rogozinski TT, Jablonska S, Brzoska IM, Wohr C, Gaus W. Doogniskowe podawanie rekombinantowego interferonu beta. Skuteczna alternatywa w leczeniu basalimoma (wyniki podwojnie slepej proby). Przegl Dermatol 1997;84(3):259-63.

80. Punjabi S, Cook LJ, Kersey P, Finlay A , Sharp G, Roberts D. A double-blind multicentric parallel group study f BEC-5 cream in basal cell carcinoma (BCC) [abstract]. Eur Acad Dermatol Venereol 2000;14(Suppl 1):49.

81. Romagosa R, Saap L, Givens M, Salvarrey A, He JL, Hsia SL *et al.* A pilot study to evaluate the treatment of basal cell carcinoma with 5-fluorouracil using phosphatidyl choline as a transepidermal carrier. Dermatol Surg 2000;26(4):338-40.

82. Miller BA, Davidson M, Myerson D, Icenogle J, Lanier AP, Tan J *et al.* Human papillomavirus type 16 DNA in esophageal carcinomas from Alaska natives. Int J Cancer 1997;71(2):218-22.

83. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL *et al.* Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. J Am Acad Dermatol 2001;44(5):807-13.

84. Robinson JK, Zalla MJ. Current histologic preparation methods for Mohs micrographic surgery. Dermatol Surg 2001;27(6):555-60.

85. Geisse JK, Marks R, Owens ML, Andres K, Ginkel AM. Imiquimod 5% cream for 12 weeks with occlusion treating superficial BCC [abstract]. The 8th World congress on cancer of the skin. Zurich: 2001.

86. Sterry W, Bichel J, Andres K, Ginkel AM. Imiquimod 5% cream for 6 weeks with occlusion treating superficial BCC [Abstract]. The 8th World congress on cancer of the skin. Zurich: 2001.

87. Shumack S, Marks R, Amies M, Andres K, Ginkel AM. Imiquimod 5% cream for 6 weeks treating nodular BCC [abstract]. The 8th World congress on cancer of the skin. Zurich: 2001.

88. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 1999;41(6):1002-7.

89. Robinson JK, Marks R, Owens ML, Andres K, Ginkel AM. Imiquimod 5% cream for 12 weeks treating nodular BCC [abstract]. The 8th World congress on cancer of the skin. Zurich: 2001.

90. Miller BH, Shavin JS, Cognetta A, Taylor RJ, Salasche S, Korey A *et al.* Nonsurgical treatment of basal cell carcinomas with intralesional 5-fluorouracil/epinephrine injectable gel. J Am Acad Dermatol 1997;36(1):72-7.

91. Wolf DJ, Zitelli TA. Surgical margins for basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1987;123:340-7.

92. Epstein E. How accurate is the visual assessment of basal carcinoma margins? Br J Dermatol 1973;89(1):37-43.

93. Bisson MA, Dunkin CSJ, Suvarna SK, Griffiths RW. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. Br J Plast Surg 2002;55(4):293-7.

94. Burg G, Hirsch RD, Konz B, Braun-Falco O. Histographic surgery: accuracy of visual assessment of the margins of basal-cell epithelioma. J Dermatol Surg 1975;1(3):21-4.

95. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Examens anatomo-pathologiques extemporanés dans les pathologies mammaire et thyroïdienne. Paris: Anaes; 1997.

96. Wong VA, Marshall JA, Whitehead KJ, Williamson RM, Sullivan TJ. Management of periocular basal cell carcinoma with modified in face frozen section controlled excision. Ophthalmic Plastic Reconstr Surg 2002;18(6):430-5.

97. Arfi C, Bureau B, Beauvillain C, Nguyen JM, Stadler JF, Litoux P. Exérèse en deux temps des carcinomes cutanés étendus de la face. Étude rétrospective de 80 malades. Ann Dermatol Vénéréol 1995;122:764-8.

98. Mohs FE. Chemosurgery. A microscopically controlled method of cancer excision. Arch Surg 1941;44:279-95.

99. Abide JM, Nahai F, Bennett RG. The meaning of surgical margins. Plast Reconstr Surg 1984;73(3):492-7.

100. Wennberg AM, Larko O, Stenquist B. Five-year results of Mohs micrographic surgery for aggressive facial basal cell carcinoma in Sweden. Acta Derm Venereol 1999;79(5):370-2.

101. Nordin P, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery for 100 consecutive auricular non-melanoma skin cancers. J Laryngol Otol 2002;116(11):893-8.

102. Kokoszka A, Scheinfeld N. Evidence-based review of the use of cryosurgery in treatment of basall cell carcinoma. Dermatol Surg 2003;29(6):566-71.

103. Buschmann W. A reappraisal of cryosurgery for eyelid basal cell carcinomas. Br J Ophthalmol 2002;86(4):453-7.

104. Jaramillo-Ayerbe F. Cryosurgery in difficult to treat basal cell carcinoma. Int J Dermatol 2000;39(3):223-9.

105. Nordin P. Curettage-cryosurgery for non-melanoma skin cancer of the external ear: excellent 5-year results. Br J Dermatol 1999;140(2):291-3.

106. Lindgren G, Larkö O. Long-term follow-up of cryosurgery of basal cell carcinoma of the eyelid. J Am Acad Dermatol 1997;36(5 Pt 1):742-6.

107. Kuflik EG, Gage AA. Recurrent basal cell carcinoma treated with cryosurgery. J Am Acad Dermatol 1997;37(1):82-4.

108. Goncalves JCA. Fractional cryosurgery: a new technique for basal cell carcinoma of the eyelids and periorbital area. Dermatol Surg 1997;23(6):475-81.

109. Nordin P, Larkö O, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery of selected large primary basal cell carcinomas on the nose: an alternative treatment in a geographical area underserved by Mohs surgery. Br J Dermatol 1997;136(2):180-3.

110. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. J Am Acad Dermatol 1991;24(6 Pt 1):1002-4.

111. Biro L, Price E. Cryosurgical management of basal cell carcinoma of the eyelid: a 10-year experience. J Am Acad Dermatol 1990;23(2 Pt 1):316-7.

112. Fraunfelder FT, Zacarian SA, Wingfield DL, Limmer BL. Results of cryotherapy for eyelid malignancies. Am J Ophthalmol 1984;97(2):184-8.

113. Zacarian SA. Cryosurgery of cutaneous carcinomas. An 18-year study of 3,022 patients with 4,228 carcinomas. J Am Acad Dermatol 1983;9(6):947-56.

114. Biro L, Price E, Brand A. Cryosurgery for basal cell carcinoma of the eyelids and nose: five-year experience. J Am Acad Dermatol 1982;6(6):1042-7.

115. Kuflik EG. Cryosurgery for basal-cell carcinomas on the wings of the nose and in the nasolabial folds. J Dermatol Surg Oncol 1981;7(1):23-5.

116. Medical Services Advisory Committee. Photodynamic therapy for skin and mucosal cancer. Canberra: MSAC; 1999.

117. National Horizon Scanning Centre. Metvix-based PDT for basal cell carcinoma and actinic keratosis. Birmingham: The University of Birmingham; 2002.

118. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated with methyl 5-aminolaevulinate-based photodynamic therapy alone and with prior curettage. Br J Dermatol 2001;145(3):467-71.

119. Wennberg AM, Horn M, Wulf HC, Warloe T, Rhodes L, Fritsch C *et al.* Metvix® photodynamic therapy in patients with basal cell carcinoma at risk of complications and poor cosmetic outcome after conventional therapy [abstract]. Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15(Suppl 2):225-6.

120. Basset-Seguin N, Ibbotson S, Emtestan L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M *et al.* Photodynamic therapy using metvix is as efficacious as cryotherapy in BCC, with better cosmetic results [abstract]. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15(Suppl 2):226-7.

121. Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE *et al.* 5-aminolevulinic photodynamic therapy. Clinical research and future challenges. Cancer 1997;79(12):2282-308.

122. Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A *et al.* Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. J Am Acad Dermatol 2002;47(3):390-8.

123. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L,

Greenway H, Schroeter A *et al.* Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. Arch Dermatol 2002;138(9):1165-71.

124. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K *et al.* Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. Br J Dermatol 2002;147(6):1227-36.

125. Russell EB, Carrington PR, Smoller BR. Basal cell carcinoma: a comparison of shave biopsy versus punch biopsy techniques in subtype diagnosis. J Am Acad Dermat 1999;41(1):69-71.

126. Wechsler J, Verola O, Vergier B. Contrôle des limites d'exérèse des tumeurs cutanées. Ann Pathol 1997;17(1):67-71.

127. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. Br J Dermatol 2003;148(2):195-202.

128. Kumar P, Watson S, Brain AN, Davenport PJ, McWilliam LJ, Banerjee SS *et al.* Incomplete excision of basal cell carcinoma :a prospective multicentre audit. Br J Plast Surg 2002;55(8):616-22.

129. Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. Arch Dermatol 2000;136(11):1318-24.

130. De Silva SP, Dellon AL. Recurrence rate of positive margin basal cell carcinoma: results of a five-year prospective study. J Surg Oncol 1985;28(1):72-4.

131. Sarma DP, Griffing CC, Weilbaecher TG. Observations on the inadequately excised basal cell carcinomas. J Surg Oncol 1984;25(2):79-80.

132. Liu FF, Maki E, Warde P, Payne D, Fitzpatrick P. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20(3):423-8.

133. Bieley HC, Kirsner RS, Reyes BA, Garland LD. The use of Mohs micrographic surgery for determination of residual tumor in incompletely excised basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992;26(5 Pt 1):754-6.

134. Friedman HI, Williams T, Zamora S, al Assaad ZA. Recurrent basal cell carcinoma in margin-positive tumors. Ann Plast Surg 1997;38(3):232-5.

135. Rippey JJ, Rippey E. Characteristics of incompletely excised basal cell carcinomas of the skin. Med J Aust 1997;166(11):581-3.

136. Kumar P, Orton CI, McWilliam LJ, Watson S. Incidence of incomplete excision in surgically treated basal cell carcinoma : a retrospective clinical audit. Br J Plast Surg 2000;53(7):563-6.

137. Fleischer AB, Feldman SR, Barlow JO, Zheng B, Hahn HB, Chuang TY *et al.* The specialty of the treating physician affects the likelihood of tumor-free resection margins for basal cell carcinoma: results from a multi-institutional retrospective study. J Am Acad Dermatol 2001;44(2):224-30.

138. Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17(2):167-70.

139. Abenhaim L. Rapport de la commission d'orientation sur le cancer. Paris: Direction générale de la Santé; 2003.

140. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol 2000;136(12):1524-30.

141. Tangrea JA, Edwards BK, Taylor PR, Hartman AM, Peck GL, Salasche SJ *et al.* Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial. J Natl Cancer Inst 1992;84(5):328-32.

142. Epstein E. Value of follow-up after treatment of basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1973;108(6):798-800.

143. Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA 1992;267(24):3305-10.

144. Schreiber MM, Moon TE, Fox SH, Davidson J. The risk of developing subsequent nonmelanoma skin cancers. J Am Acad Dermatol 1990;23(6 Pt 1):1114-8.

145. Robinson JK. Risk of developing another basal cell carcinoma. A 5-year prospective study. Cancer 1987;60(1):118-20.

146. Marghoob A, Kopf AW, Bart RS, Sanfilippo L, Silverman MK, Lee P *et al.* Risk of another basal cell carcinoma developing after treatment of a basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1993;28(1):22-8.

147. Reizner GT, Chuang TY, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Basal cell carcinoma in Kauai, Hawaii: the highest documented incidence in the United States. J Am Acad Dermatol 1993;29(2 Pt 1):184-9.

148. Frisch M, Hjalgrim H, Olsen JH, Melbye M. Risk for subsequent cancer after diagnosis of basal-cell carcinoma. A population-based, epidemiologic study. Ann Intern Med 1996;125(10):815-21.

149. Levi F, La Vecchia C, Te VC, Randimbison L, Erler G. Incidence of invasive cancers following basal cell skin cancer. Am J Epidemiol 1998;147(8):722-6.

150. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Wallberg P, Eklund G. Occurrence of other malignancies in 1973 patients with basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1991;25(2 Pt 1):245-8.

151. Milan T, Pukkala E, Verkasalo PK, Kaprio J, Jansen CT, Koskenvuo M *et al.* Subsequent primary cancers after basal-cell carcinoma: A nationwide study in Finland from 1953 to 1995. Intern J Cancer 2000;87(2):283-8.

152. Cook J, Zitelli JA. Mohs micrographic surgery: a cost analysis. J Am Acad Dermatol 1998;39(5 Pt 1):698-703.

153. Sznajder M, Chaussade V, Zimmermann U, Séi JF, Bendersky N, Franc B *et al.* Coût de la chirurgie micrographique de Mohs dans les carcinomes basocellulaires : l'expérience de l'hôpital Ambroise-Paré (Boulogne, France). Ann Dermatol Vénéréol 2004 ; 131(2) : 150-6.