

COMMENT J'EXPLORE ... une tumeur cutanée chez un transplanté

P. QUATRESOOZ (1, 2), M.A. REGINSTER (2), P. PAQUET (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 4),
G.E. PIÉRARD (5, 6)

RÉSUMÉ : Le traitement immunosuppresseur accompagnant une transplantation d'organe conduit à un accroissement du risque de développement de cancers cutanés. Dans cette situation, les carcinomes spino cellulaires et basocellulaires sont les plus fréquents. Les autres incluent, en particulier, le mélanome, le carcinome de Merkel et la maladie de Kaposi. L'examen histopathologique est primordial dans l'établissement du diagnostic. Les équipements de bioingénierie et d'imagerie cutanée sont un appui utile dans la recherche de certains facteurs de risque et de lésions tumorales initiales.

MOTS-CLÉS : Greffe d'organe - Carcinome basocellulaire - Carcinome spino cellulaire - Immunosuppression

HOW I EXPLORE ... A SKIN TUMOR IN A TRANSPLANT PATIENT

SUMMARY : Immunosuppressive therapy associated with organ transplant leads to an increased risk to develop skin cancers. In such circumstances, squamous cell carcinomas and basal cell carcinomas represent the most frequent tumors. Other neoplasms include malignant melanoma, Merkel cell carcinoma and Kaposi disease. Histopathology is primordial in the establishment of the diagnosis. In addition, bioengineering devices and skin imaging methods are useful in establishing the risk of cancers and for detecting incipient tumoral lesions.

KEYWORDS : Organ transplantation - Basal cell carcinoma - Squamous cell carcinoma - Immunosuppression

INTRODUCTION

Tout patient transplanté d'organe (rein, cœur, foie, ...) reçoit un traitement immunosuppresseur afin de prévenir ou traiter un éventuel rejet. Les effets indésirables iatrogènes qui en résultent ne sont pas rares, et diverses manifestations cutanées particulières surviennent chez ces patients (1). Un des problèmes majeurs est représenté par la survenue d'infections diverses et de cancers cutanés, parfois multiples, caractérisés par une morbidité et une mortalité accrues par rapport à une population immunocompétente (1-4).

EPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS CUTANÉS

Les néoplasies cutanées des patients transplantés sont diverses, incluant le mélanome, le carcinome de Merkel, la maladie de Kaposi, les carcinomes anogénitaux ainsi que d'autres tumeurs plus rares (2, 3). Cependant, la vaste majorité des tumeurs sont des carcinomes spino cellulaires et basocellulaires. Ceux-ci représentent les cancers les plus fréquents, tant dans la population générale qu'après transplantation (1, 3-5).

L'incidence des carcinomes est 2 à 4 fois plus élevée chez les transplantés cardiaques que chez les transplantés rénaux et hépatiques (4). Alors

que, dans une population normale, les carcinomes basocellulaires sont beaucoup plus fréquents que les carcinomes spino cellulaires (5), l'inverse est constaté chez les transplantés (1,3, 4). Le risque de carcinome cutané augmente avec l'ancienneté de la transplantation d'organe. C'est ainsi qu'après 20 ans d'immunosuppression, plus de la moitié des patients sont concernés par ce problème. Le délai d'apparition après la greffe s'étend habituellement entre 7 et 40 ans, mais il peut être inférieur chez les sujets les plus âgés qui présentent une héliodermie et ceux qui se déclarent héliophiles (6, 7). Les principaux facteurs prédisposant au carcinome spino cellulaire sont présentés dans le tableau I.

Avant toute transplantation d'organe, des conseils de protection solaire devraient être prodigués et toutes les tumeurs cutanées devraient être éradiquées. Après transplantation, le dépistage des cancers cutanés devrait être effectué à intervalles réguliers selon que les risques sont considérés comme faibles (tous les ans), intermédiaires (tous les 6 mois) ou élevés (tous les 3 mois). Ces groupes sont définis selon les critères du tableau II (8-10).

DIVERSITÉ CLINIQUE DES CARCINOMES CUTANÉS

Les carcinomes cutanés des patients transplantés siègent le plus souvent sur les parties découvertes, essentiellement la tête, le cou, le dos des mains et des avant-bras, et plus rarement sur la poitrine et les jambes. Les lésions sont fréquemment multiples, survenant de manière synchrone et/ou successive. A partir du moment d'identifi-

(1) Maître de Conférence, (2) Chef de Laboratoire, (3) Chercheur qualifié, (4) Chargé de Cours adjoint, (5), Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.
(6) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

TABLEAU I. FACTEURS PRÉDISPOSANT AU CARCINOME SPINOCELLULAIRE

- Lésions précurseurs *in situ* (kératose actinique, maladie de Bowen)
- Expositions chroniques aux U.V. et/ou à la chaleur
- Radiations ionisantes
- Carcinogènes chimiques environnementaux
- Immunosuppression
- Cicatrices de brûlures
- Plaies chroniques
- Infection par certains papillomavirus humains
- Certaines génodermatoses

TABLEAU II. CLASSIFICATION DU RISQUE DE CANCER CUTANÉ CHEZ UN TRANSPLANTÉ SELON LES ANTÉCÉDENTS DERMATOLOGIQUES

Critère	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Histoire de cancer cutané	0	+, non invasif	+, invasif
Actinodermatose	0	+	+, sévère
Kératose actinique	0	+	+, invasif
Carcinome cutané	0	0	+
Naevus dysplasique	0	+	+
Mélanome	0	0	+

TABLEAU III. CLASSIFICATION pTNM DES CARCINOMES SPINOCELLULAIRES CUTANÉS

T0	Pas de signe de tumeur
Tx	Tumeur primitive qui ne peut être évaluée
T is	Tumeur <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 2 cm de diamètre
T2	Tumeur de 2 à 5 cm de diamètre
T3	Tumeur > 5 cm de diamètre
T4	Tumeur envahissant les structures sous-cutanées (cartilage, muscle, os)
N0	Ganglions négatifs
N1	Ganglions régionaux positifs
M0	Pas de métastase
M1	Métastases à distance

cation du premier carcinome spino-cellulaire, un deuxième peut être attendu chez la moitié des patients dans les 2 ou 3 ans qui suivent (8, 11). De plus, près de 30 à 40 % des patients ayant développé un carcinome spino-cellulaire voient également apparaître des carcinomes basocellulaires (3, 11). Les patients présentent souvent d'autres tumeurs cutanées multiples incluant des kératoses actiniques, des carcinomes *in situ*, des maladies de Bowen et des kératoacanthomes (1, 3, 4, 10-13). La coexistence de ces différentes néoplasies rend leur diagnostic difficile, d'autant plus qu'elles sont souvent associées à des ver-

rues virales parfois inflammatoires (12, 14, 15). Il faut noter que les transplantés ayant développé un carcinome spino-cellulaire ont un risque accru de présenter un cancer extra-cutané (2, 3).

EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE

Seul l'examen histopathologique permet de distinguer un carcinome spino-cellulaire débutant d'une kératose pré-maligne, d'un kératoacanthome ou d'une autre tumeur épithéliale (16-18). Toutes ces considérations ne gardent une valeur que si une distinction est conservée entre, d'une part, les kératoses actiniques et les kératoacanthomes et, d'autre part, les carcinomes spino-cellulaires (1, 18). Dans le cas contraire, la négation des différences cliniques, histologiques, biologiques et pronostiques entre ces tumeurs a probablement des conséquences fâcheuses sur la conduite thérapeutique à adopter et sur son issue.

La multiplicité des carcinomes expose les patients greffés à un risque plus élevé de carcinome agressif se manifestant par des récurrences locales et/ou une évolution métastatique. La profondeur de l'envahissement dans le derme, le volume de la lésion, la localisation sur le corps, l'âge avancé du patient, l'intensité cumulée de l'exposition solaire et la présence de tumeurs extra-cutanées constituent des facteurs de mauvais pronostic.

Contrairement au mélanome cutané, l'histopronostic du carcinome spino-cellulaire reste mal codifié à ce jour et n'est pas mis en pratique dans la plupart des laboratoires (19). Selon notre expérience (18), les critères histopronostiques péjoratifs sont l'anaplasie (déficit de kératinisation des cellules tumorales), un compartiment germinatif étendu et dispersé (index Ki67 élevé), des limites tumorales irrégulières, déchiquetées, s'insinuant entre les fibres du stroma conjonctif pérítumoral et la destruction de l'élastose actinique. Les classifications pTNM (Tableau III) et en stades (Tableau IV) sont utiles pour établir un pronostic évolutif du carcinome spino-cellulaire et choisir la thérapeutique la plus adéquate. Un bilan général d'extension n'est pas nécessaire pour les carcinomes micro-invasifs. Néanmoins, la palpation des aires ganglionnaires de drainage est un geste minimal en toute circonstance.

Les formes plus précoces de tumeurs pouvant progresser vers le carcinome spino-cellulaire comportent, par ordre de fréquence décroissant, la kératose actinique et divers carcinomes *in situ* incluant la maladie de Bowen, la kératose radique, la kératose arsénicale et la papulose bowénoïde. Chacune de ces lésions a des caractéristiques

TABLEAU IV. GROUPEMENT PAR STADES (TNM PATHOLOGIQUE)

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade 1	T1	N0	M0
Stade 2	T2, T3	N0	M0
Stade 3	T4	N0	M0
Stade 4	T1-4	N1	M0
	T1-4	N0 ou N1	M1

téristiques histopathologiques qu'il convient de reconnaître. Contrairement au carcinome spinocellulaire, les lésions précurseurs ne nécessitent pas une excision chirurgicale radicale. Une biopsie suffit pour certifier le diagnostic et le traitement peut se limiter à des méthodes non sanglantes.

C'est en amont de l'histoire du carcinome spinocellulaire que se situe la cancérogenèse en champ, et en particulier, la photocarcinogenèse en champ (18-21). Le concept repose sur l'initiation du processus cancéreux qui toucherait simultanément un ensemble de cellules présentes dans un champ exposé à l'agent cancérogène. La conceptualisation du traitement est fondamentalement différente selon qu'on vise à détruire une tumeur bien circonscrite ou à contrôler le processus plus étendu du champ de cancérisation (21).

APPORT DE LA BIOINGÉNIERIE ET DE L'IMAGERIE CUTANÉE

Les méthodes non invasives de bioingénierie et d'imagerie cutanée sont utiles dans deux applications. D'une part, elles permettent de mieux déceler certains facteurs de risque de développement d'un cancer cutané. D'autre part, elles permettent de mieux délimiter des limites de tumeurs et celles d'une photocarcinogenèse en champ à un stade infraclinique. Nous possédons certaines de ces méthodes au sein du LABIC (Laboratoire de Bioingénierie et d'Imagerie Cutanée) dans le service de Dermatopathologie du CHU de Liège. Les principaux sont le Visiopor® PP34, le Visioscan® VC98 et le SkinChip®.

Le Visiopor® PP34 est utile au repérage des limites de tumeurs décelées à l'œil nu (22). L'examen peut être réalisé sans préparation aucune ou après une application préalable d'une substance qui est métabolisée préférentiellement par les cellules cancéreuses en un fluorochrome. En pratique, le méthyl-5-aminolévulinate (MAL), ou l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA), est appliqué et est métabolisé *in situ* en porphyrine IX qui est un fluorochrome puissant (22-25). Ce processus d'activation métabolique n'est cependant pas spécifique aux carcinomes (26).

La caméra capte la diffraction spéculaire de la lumière bleue ultraviolette incidente, ainsi que l'émission de la lumière fluorescente par le territoire cutané tumoral métaboliquement hyperactif (22).

Le SkinChip® donne une image numérique non optique de la capacitance cutanée avec une résolution de 50 µm (27). Toute altération de la maturation de l'épiderme, telle que celle présente dans la carcinogenèse en champ, s'exprime par une altération de la cartographie de la capacitance de la surface cutanée (28, 29). Cette méthode permet ainsi de déceler les territoires les plus affectés par le photovieillissement, ceci incluant les zones de photocarcinogenèse en champ.

Le Visioscan® VC98 apporte une image de la fluorescence cutanée identifiant la mélanodermie infraclinique en mosaïque (MIM) (29, 30). Cette dernière est un facteur de risque au développement de carcinomes cutanés (30). L'examen objective le degré de la photoagression cumulative au fil de la vie (31).

CONCLUSION

Tout transplanté d'organe présente un risque de voir se développer un ou plusieurs cancers cutanés, le plus fréquent étant le carcinome spinocellulaire. L'examen histopathologique de toute lésion kératosique est nécessaire chez ces patients. Divers examens non invasifs de biométrie et d'imagerie cutanée sont utiles pour déceler les lésions infracliniques suspectes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Quatresooz P, Piérard GE, Paquet P, et al.— Cancers cutanés après transplantation d'organe, un revers de médaille. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 663-668.
2. Paquet P, Piérard GE.— Invasive atypical fibroxanthoma and eruptive actinic keratoses in a heart transplant patient. *Dermatology*, 1996, **192**, 411-413.
3. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A.— Skin cancers in organ transplant recipients. *N Engl J Med*, 2003, **348**, 1681-1691.
4. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, et al.— Skin cancer in organ transplant recipients- Where do we stand today? *Am J Transplant*, 2008, **8**, 2192-2198.
5. Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Rep*, 2004, **12**, 111-114.
6. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Héliodermie hétérochrome et risque de cancers cutanés. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 355-356.
7. Quatresooz P, Uhoda I, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Déterminisme multifactoriel de l'héliodermie. *Publ Eska. Paris. E. Uhoda, M. Paye, G.E. Piérard. In: Actualités en Ingénierie Cutanée*, 2006, **4**, 43-50.

8. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS.— Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol*, 2000, **143**, 513-519.
9. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, et al.— Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 2000, **36**, 167-176.
10. Berg D, Otley C.— Skin cancer in organ transplant recipients : epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **47**, 1-17.
11. Euvrard S, Kanitakis J, Decullier E, et al.— Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation*, 2006, **81**, 1093-1100.
12. Tan HE, Goh CL.— Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients; epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol*, 2006, **7**, 13-29.
13. Bouwes-Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, et al.— Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ transplant recipients : a case-control study in the Netherlands, United Kingdom, Germany, France and Italy. *J Invest Dermatol*, 2007, **127**, 1647-1656.
14. Harwood CA, Suretheran T, McGregor J, et al.— Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol*, 2000, **61**, 289-297.
15. Berkhout R, Bouwes-Bavinck J, ter Schegget J.— Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol*, 2000, **38**, 2087-2096.
16. Cooper SM, Wojnorowska F.— The accuracy of clinical diagnostics of suspected premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Clin Exp Dermatol*, 2002, **27**, 436-438.
17. Smoller BR.— Squamous cell carcinoma : from precursor lesions to high-risk variants. *Modern Pathol*, 2006, **19**, S88-S92.
18. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, Piérard GE.— Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*, 2008, **18**, 6-10.
19. Khanna M, Fortier-Riberdy G, Dinehart SM, et al.— Histopathologic evaluation of cutaneous squamous cell carcinoma : results of a survey among dermatopathologists. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **48**, 721-726.
20. Uhoda I, Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Nudging epidermal field cancerogenesis by imiquimod. *Dermatology*, 2003, **206**, 357-360.
21. Piérard GE, Basset-Seguín N, Hengge U, et al.— Kératoses actiniques sous la loupe. Publ. Artoos, Bruxelles, 2009, 1-67.
22. Szepeñtiuk G, Xhaufaire-Uhoda E, Schreder A, et al.— Comment j'explore... la peau par le photodiagnostic utilisant la fluorescence cutanée et son imagerie fonctionnelle. *Rev Med Liège*, 65, **9**, 521-526.
23. Fritsch C, Ruzicka T.— Fluorescence diagnosis and photodynamic therapy in dermatology from experimental state to clinic standard methods. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2006, **25**, 425-440.
24. Angell-Petersen E, Sorensen R, Warloe T, et al.— Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl-5-aminolevulinate. *J Invest Dermatol*, 2006, **126**, 265-271.
25. Vereecken P, Da Costa CM, Steels E, et al.— Fluorescence diagnosis of face-located basal cell carcinomas: a new dermatological procedure which may help the surgeon. *Acta Chir Belg*, 2007, **107**, 205-207.
26. Martin A, Tope WD, Grevelink JM, et al.— Lack of selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for basal cell carcinoma after topical application of 5-aminolevulinic acid : implications for photodynamic treatment. *Arch Dermatol Res*, 1995, **287**, 665-674.
27. Xhaufaire-Uhoda E, Piérard GE, Quatresooz P.— The skin landscape following nonoptical capacitance imaging. *Am J Clin Dermatol*, 2010, **11**, 89-94.
28. Quatresooz P, Xhaufaire-Uhoda E, Piérard-Franchimont C, et al.— Epidermal field carcinogenesis in bald-headed. An attempt at finetuning early noninvasive detection. *Oncol Rep*, 2009, **21**, 1313-1316.
29. Xhaufaire-Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Piérard GE, et al.— Weathering of the hairless scalp : a study using skin capacitance imaging and ultraviolet light-enhanced visualization. *Clin Exp Dermatol*, 2010, **35**, 83-85.
30. Quatresooz P, Petit L, Uhoda I, et al.— Mosaic sub-clinical melanoderma. An Achilles heel for UV-related epidermal carcinogenesis ? *Int J Oncol*, 2004, **25**, 1763-1767.
31. Quatresooz P, Piérard GE.— The Visioscan-driven ULEV and SELS methods. In : Handbook of Cosmetic Science and Technology, 3^{ème} édition. Barel AO, Paye M, Maibach HI (eds). Publ. Informa Healthcare, New York, USA, 2009, 283-290.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. Prof G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be