



HAL
open science

Évaluation de la corrélation anatomo-clinique de 2710 carcinomes basocellulaires : à propos de la cohorte prospective CAC-CBC

Léa Dousset

► **To cite this version:**

Léa Dousset. Évaluation de la corrélation anatomo-clinique de 2710 carcinomes basocellulaires : à propos de la cohorte prospective CAC-CBC. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01421423

HAL Id: dumas-01421423

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01421423>

Submitted on 22 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
UFR des SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Thèse n°3122

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2016 par

Léa Dousset

Née le 22 Octobre 1986 à Bordeaux (33)

Discipline : Dermatologie-Vénérologie

**Evaluation de la corrélation anatomo-clinique de 2710
carcinomes basocellulaires :
A propos de la cohorte prospective CAC-CBC**

Directrice de thèse

Professeur Marie BEYLOT-BARRY

Rapporteur externe :

Professeur Laurent MORTIER

Jury

Professeur Bernard CRIBIER	Président
Professeur Béatrice VERGIER	Membre
Professeur Khaled EZZEDINE	Membre
Docteur Maxime BATTISTELLA	Membre
Docteur Olivier COGREL	Membre
Docteur Jean-Michel AMICI	Membre

Remerciements

Au président du jury

Monsieur le Professeur Bernard Cribier

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Dermatologie et de Pathologie,
Hôpitaux Universitaire de Strasbourg, Hôpital civil, Strasbourg,

Vous me faites un grand honneur en présidant ce jury et je vous en remercie sincèrement.
Durant ces 2 années de travail, j'ai eu un grand plaisir à partager ces séances de relecture à vos côtés.
Par ces mots je vous témoigne l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse

Madame le Professeur Marie Beylot-Barry,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Dermatologie, Responsable Unité de Dermatologie Cancérologie,
Hôpital Saint André, Bordeaux,

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Votre rigueur, votre sollicitude bienveillante et votre encadrement pédagogique m'ont accompagnée tout au long de mon internat et je vous en suis très reconnaissante. Vous êtes pour moi une grande source de motivation et un modèle, toujours disponible à tel point que l'on en oublie parfois votre emploi du temps. Etre chef de clinique à vos côtés sera pour moi un grand honneur.

Aux membres du jury

Madame le Professeur Béatrice Vergier,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Pathologie,
Hôpital Haut Lévêque, Pessac.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en suis profondément reconnaissante. A vos côtés j'ai passé de nombreuses heures au microscope et j'ai eu grand plaisir à apprendre et à découvrir l'anatomopathologie. J'espère que nous aurons l'occasion de continuer à travailler ensemble au cours de mon clinicat.

Monsieur le Professeur Khaled Ezzedine,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Dermatologie,
Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil

Khaled, merci de me faire l'honneur et le plaisir de juger mon travail. Merci de ton implication dans cette étude et de ta disponibilité. A Bordeaux de mon début d'internat jusqu'à maintenant, j'apprends beaucoup à tes côtés et j'espère que nous pourrons poursuivre notre collaboration durant mon clinicat. Merci pour ta motivation et ton soutien.

Monsieur le Docteur Maxime Battistella,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Pathologie,
Hôpital Saint Louis, AP-HP, Paris

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Votre rigueur et votre endurance au travail m'ont beaucoup impressionnée quand j'ai eu le plaisir de venir à Saint Louis. J'espère que ce travail n'est que le début d'une collaboration entre nos passionnantes spécialités.

Aux membres du jury

Monsieur le Dr Olivier Cogrel,

Praticien Hospitalier,
Service de Dermatologie, Responsable de l'unité de Dermatologie Interventionnelle,
Hôpital Saint André, Bordeaux,

Olivier, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Au cours de mon internat, j'ai beaucoup aimé travailler à tes côtés et j'éprouve un profond respect pour ton travail, ta rigueur et ton implication. Merci pour ta disponibilité ; je suis heureuse de pouvoir aujourd'hui continuer à travailler à tes côtés.

Monsieur le Docteur Jean-Michel Amici,

Dermatologue, porteur du projet CAC-CBC,

Jean-Michel, c'est grâce à ta volonté, ton ingéniosité et ta réflexion que cette étude a pu être réalisée. C'est pour moi un grand honneur que tu aies accepté de me confier ce travail et d'être membre de mon jury. Par ces mots je te témoigne ma sincère gratitude et mon profond respect.

A mon Rapporteur de Thèse

Monsieur le Professeur Laurent Mortier,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Dermatologie,
Hôpital Claude Huriez, Lille.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse et je vous en remercie. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

Sans oublier,

Madame le Professeur Marie-Sylvie Doutre,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Dermatologie Adulte et Pédiatrique,
Hôpital Saint-André, Bordeaux

Mme Doutre, je me souviens encore avec émotion de votre 1^{er} cours sur les purpuras en DCEM2, et de mes premiers pas à vos côtés dans ce beau service de Dermatologie de l'hôpital Haut-Lévêque où j'ai pu découvrir la richesse de notre spécialité. Merci de m'avoir enseigné notre si passionnante discipline. Par ces mots je vous témoigne ma plus sincère reconnaissance et mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Taïeb,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Services de Dermatologie Adulte et Pédiatrique,
Centre de Référence pour les Maladies Rares de la Peau,
Hôpital Saint André, Bordeaux

Mr Taïeb, c'est avec émotion et gratitude que je pense à mes années d'internat passées à vos côtés, outre votre impressionnant savoir, vous avez été et êtes toujours une grande source de motivation pour moi. Merci de m'avoir accueillie dans votre laboratoire de recherche. Par ces mots je vous témoigne ma plus haute considération et ma plus sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Julien Seneschal,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint André, Bordeaux

Julien, par ces mots trouve le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect. Merci de m'avoir inculqué les bases de la recherche et les principes de l'Immuno-dermatologie, merci de tout cœur pour tous tes conseils et ton accompagnement qui sont une source de grande motivation. Je suis extrêmement heureuse de continuer à travailler à tes côtés et espère que nous aurons l'occasion à l'avenir de mener des travaux communs.

Sans oublier,

Docteur Jean-Yves Bailly

Dermatologue,
Toulouse

Membre du comité de pilotage, merci de votre implication dans ce travail, par l'inclusion des patients et votre participation au projet et aux réflexions. Par ces mots je vous témoigne ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

Madame Christine Alfaro,

Attaché de Recherche Clinique
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint André, Bordeaux

Christine, je ne te remercierai jamais assez, sans toi ce travail n'aurait pu aboutir, merci infiniment, je suis très heureuse de continuer à travailler avec toi.

Léo Barry,

Pour ses talents de dessinateur et le temps consacré à élaborer les illustrations indispensables à la compréhension du document.

Les patients de l'étude CAC-CBC,

Qui ont accepté d'être inclus dans l'étude.

A tous les investigateurs participant au projet, sans qui rien n'aurait été possible :

Dermatologues

1. Drs AMICI JM et PEYROT I, CENON,
2. Dr BACCONNIER D, MARSEILLE
3. Dr BAILLY JY, TOULOUSE
4. Dr BENS G, ORLEANS

5. Pr BEYLOT-BARRY M et Dr COGREL O, BORDEAUX
6. Dr BLATIERE V, MONTPELLIER
7. Dr BOLZINGER T, NAY
8. Dr CHAUSSADE V, PARIS
9. Dr COCHELIN N, MONTFORT SUR MEU,
10. Dr COLOMB M, REIMS
11. Dr DELESALLE F, MARCQ EN BAOEUL

12. Dr DUPIN P, AUCH
13. Dr EGASSE D, PARIS
14. Dr GOLDBERG S, STRASBOURG
15. Dr GRECO M, BREST
16. Dr GUILLOT P, ARES
17. Dr HABERSTROH G, MULHOUSE
18. Dr HABIB F, AVIGNON
19. Dr HELIOT-HOSTEN I et Dr ORLANDINI V, BORDEAUX
20. Dr HENRY M, RENNES
21. Dr JACQUET P, HYERES
22. Dr LAGRANGE S, NICE
23. Dr LE GUYADEC T, CLAMART
24. Dr LEBAS D, LILLE
25. Dr LIVIDEANU C, TOULOUSE
26. Dr LULIN J, VENDOME
27. Dr LY A, ST JUST ST RAMBERT
28. Dr MOULIN JP, CLERMONT FERRAND
29. Dr OVTCHINNIKOFF B, NIMES
30. Dr PENVEN K, BREST
31. Dr POITRENEAU T, DECIZE
32. Dr RUTO F, EVREUX
33. Dr TANGUY C, PAU
34. Dr TRANCHAND P, LE PUY EN VELA Y

35. Dr VAN BELLE E, BONDUES
36. Dr WIART T, ARMENTIER
37. Dr WILL F, BRUMATH
38. Dr ZUKERVAR P, LYON

Anatomopathologistes

1. Drs MERLIO C et PENCHET I SCP, TALENCE
2. Dr CHAUSSINAND, MARSEILLE
3. Dr NESPOULOS, TOULOUSE
4. Drs BLECHET C et KERDRAON R, CHR ORLEANS
5. Pr VERGIER, CHU BORDEAUX

6. Dr DURAND L, GRABELS
7. Dr BARNEON G, MONTPELLIER
8. Drs CLERICI et ZIMMERMANN, PARIS
9. Dr LE LAN J, RENNES
10. Drs DIDRICHE et ARAV, REIMS
11. Drs BISIAU S et DAUSSAY, VALENCIENNES
12. Drs ANZIEU B et C, AUCH
13. Dr MOGUELET, PARIS
14. Dr HIRTZ L, STRASBOURG
15. Dr LEMASSON Z, BREST
16. Prs MERLIO et VERGIER
17. Drs PETERS C, SAUSHEIM
18. Dr LEFEBVRE C, VEDENE
19. Prs MERLIO et VERGIER

20. Dr LELAN, RENNES
21. Dr TERRIER, TOULON
22. Dr CARDOT LECCIA N, NICE€
23. Dr SAINT-BLANCARD, CLAMART
24. Dr QUINCHON JF, VALENCIENNES
25. Pr LAMANT, CHU TOULOUSE
26. Dr RETHERS L, ORLEANS
27. Dr GENTIL PERRET SAINT ETIENNE
28. Dr FRANCK F, CLERMONT FERRAND
29. Dr JOUJOUX, NIMES
30. Dr LEMASSON G, BREST
31. Dr SPIEKERMANN, NEVERS
32. Dr BARHOUM K, EVREUX
33. Dr WUITHIER P, TARBES
34. Drs GUILLAUBEY et GODARD, ST ETIENNE
35. Dr COTTON, LILLE
36. Dr AUGUSTO et COTTON, LILLE
37. Drs DURAND P et WAGNER, HAGUENAU
38. Dr GODENECHÉ, LYON

A mes proches,

A Guillaume, mon amour, merci ! Tu me combles de bonheur, merci d'être à mes côtés depuis toutes ces années.

A mes parents, merci de tout cœur pour votre patience, votre compréhension et votre soutien tout au long de ces années.

A ma sœur, Eva, merci du fond du cœur d'être ce que tu es, merci pour ton amour et ton soutien depuis toujours, je suis très fière de toi.

A mes grands-parents chéris, Guy tu parlais toujours de nous avec beaucoup de fierté, je sais que tu aurais aimé être là. Gaby et Huguette, merci pour votre soutien et votre amour, je vous aime très fort.

A mes beaux-parents, Dominique et Philippe, vous me soutenez depuis le début, merci pour tous ces bons petits plats et votre soutien, mes beaux-frères **Thomas** et **Greg**.

A mes amis de toujours,

Pichon, Nico, Peckette, Coockie, Kro, Michou, Micky, Romain, Nico Breg et Pauline, Julia, Manon, Ebru, 14 ans que vous me supportez ! Merci pour votre incommensurable soutien, tous ces moments passés ensemble et je sais qu'il y en aura plein d'autres !

A mes fidèles **Laura, Aurélie, Laingo,**

Maria, ma beauté, tu as fini par dire gavé ! Promis on ira boire des canons !

A mes précieux collègues,

Mes **CCA préférées**, d'un grand soutien cet été : **Emilie Gérard et Anne-Sophie Dutkiewicz**, et **Anne-Sophie Darrigade** qui a bien travaillé aussi d'une autre manière,

Guillaume Villeche noux, Ninon Hontans (à l'époque encore stagiaire) et **Elie Augier**, merci pour votre précieuse aide et contribution à ce travail, et votre bonne humeur,

Brigitte Milpied, Sorilla Prey...

A mes cointernes et amis :

De consultation : Nina, Vaianu, et Muriel, merci pour tous les efforts et votre soutien cet été, vous êtes adorables et je ne sais comment vous remercier, je vous suis très reconnaissante pour votre aide !

A mes internes co-internes : Anne-louise, Anne, Camille, Guillaume et Pauline : votre esprit d'équipe et votre bonne humeur ont ensoleillé mon été passé à vos côtés !

De Dermatologie : anciennes co-internes devenues chefs : Emilie, ma douce, merci pour tous ces bons moments à voyager à travers la France et ton soutien, je me suis chanceuse de t'avoir, Anne-Laurie j'ai hâte que tu viennes un peu squatter, Caroline et Camille loin des yeux mais toujours proches, Alexia, Claire, Aurore, Océane, Victoire, aux grands qui nous ont appris la dermatologie Lucille et Antoine, à Stéphanie et Aurélia,

De Médecine Interne : Didier, Mathilde, Arnaud vous êtes mes référents infectieux préférés !

D'Hémato : Edouard, merci de m'avoir formée à tous ces gestes techniques

De Radiothérapie : Debailon, Arsène, Shak, Vardouille, Kintzinger,

A mes sous colleuses de DCEM4 : Myriam, Camille et Charlotte, sans vous l'ECN n'aurait pas été le même...

A mes anciens chefs qui m'ont formée et supportée :

Emilie Imbert, merci de ta patience et de ta formation à mes débuts, grâce à toi je suis une maniaque de la greffe à l'aiguille,

Lien Pham-Le dard, merci pour ta formation, ta rigueur et ton professionnalisme, tu es un modèle pour moi,

Thomas Jouary, Caroline Dutriaux et Hélène Conte merci de m'avoir fait découvrir et aimer la Cancérologie cutanée.

A l'équipe de Dermato-Cancérologie de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif, Pr Caroline Robert, Christina Mateus, Emilie Routier, Lise Boussemart, merci pour ces 6 mois passés avec vous.

A l'équipe d'Hématologie de Haut Lévêque, Sophie Dimicoli, Axelle Lascaux, Reza et Stéphane, merci pour votre formation, votre bonne humeur et votre accompagnement dans votre belle discipline.

A l'équipe de Médecine Interne de Haut-Lévêque, Estibaliz Lazaro, Jean-François Viillard, Camille Valette, Lucille Sorin, Carine Greib et Mr Pellegrin qui m'a accompagnée depuis mes 1^{ers} pas d'externe.

A l'équipe de Radiothérapie de Haut-Lévêque de Mr Trouette, merci de m'avoir fait découvrir cette spécialité, Nora ton travail est impressionnant, nous avons de la chance de t'avoir.

A l'équipe d'Anatomopathologie de Haut-Lévêque, merci de m'avoir accueillie et acceptée parmi vous avec toutes mes lames et classeurs, à Mr Goussot, Adeline, Frantz et Sarah qui m'avez croisée (et même fait peur) le week-end.

A mes collègues de l'INSERM U1035 pour cette année 2015 passée à vos côtés,

Hamid Rezvani, merci de m'avoir accordé ta confiance, et de m'avoir permis de pouvoir apprendre à tes côtés, j'espère que nous aurons l'occasion de continuer à travailler ensemble,

Vanessa, Walid, Dorianne, Martin, Mohsein, vous m'avez formé avec patience et compréhension, merci pour tout,

Priscilla, Coralie, Catherine, Muriel à la culture cellulaire, **Véronique et Marija** à l'EFS merci pour votre aide et le partage du fameux SeaHorse, **Houssam, Zeinab, Jérôme, Katia, Nesrine** j'ai beaucoup aimé cette année parmi vous.

Aux secrétaires, infirmières, aides-soignantes et ASH de consultations et d'hospitalisations: sans lesquels je n'aurais pas pu travailler : merci de votre gentillesse, votre soutien, votre disponibilité et vos sourires :

Sophie, Stéphanie, Elodie, Laurence, Sandrine, Angélique, Patricia, Catherine, Annie, Cathy, Sabine,

Mme Capela, Mme Sibers, les Nathalies, Patricia, Muriel, Evelyne, Sandra, Corinne, Valérie, Sylvie, Véronique, Danny, Charlotte, Laura, Laure, Aurélie, Perrine, Martine, Yann, Cécile, Magdeleine, Charline, Charlotte, Karen, Cécile, Sandrine...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	18
I. Le carcinome basocellulaire: une préoccupation quotidienne.....	19
II. Présentation clinique et histologique selon l'ANAES.....	19
1) Classification clinique	
2) Classification histologique	
III. Critères pronostiques et classification.....	24
IV. Les autres classifications.....	26
1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016	
2) Australian Cancer Network, 2008	
3) European Dermatology Forum (EDF), 2014	
V. Critères non pris en compte par l'ANAES.....	27
1) L'engainement périnerveux	
2) L'indice de breslow	
3) Le niveau d'infiltration	
VI. Problématique et objectifs de l'étude.....	28
VII. Mise en place d'une cohorte prospective nationale.....	29
BIBLIOGRAPHIE	31
Correlation between clinical and histological pattern of 2710 basal cell carcinomas in a national prospective study: how to facilitate clinical decision-making?	33
DISCUSSION, RESULTATS COMPLEMENTAIRES ET PERSPECTIVES	50
Evaluation de la cohorte selon la classification ANAES 2004.....	52
Evaluation de la cohorte selon les critères cliniques de la NCCN 2016.....	52
Evaluation de la cohorte selon les critères de l'Australian Cancer Network.....	53
Réflexion autour de l'élaboration d'un score d'agressivité clinique.....	53
Concordance estimée entre score d'agressivité clinique évalué par le groupe d'experts et score ANAES.....	54

Proposition d'un 1 ^{er} algorithme clinique.....	54
Taux de concordance entre le sous-type histologique initial et la relecture des lames par le groupe d'experts.....	54
Diagnostics différentiels des CBC.....	55
Réflexion autour de l'élaboration d'un score d'agressivité histologique.....	55
Taux de concordance entre le score d'agressivité clinique par le groupe d'experts et le score d'agressivité histologique.....	56
Performance diagnostique des dermatologues en fonction du sous-type histologique.....	56
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	59
RESUME.....	60
ANNEXES.....	62

Abréviations :

CBC : carcinome basocellulaire

CHU : centre hospitalier universitaire

CMM : chirurgie micrographique de Mohs

CSC : carcinome spinocellulaire

NCCN : national comprehensive cancer network

NHMRC : national health and medical research council

SFD : société française de dermatologie

UV : ultraviolets

Membre du comité d'experts

Dermatologie

MBB : Pr Marie Beylot-Barry

JMA : Dr Jean-Michel Amici

KE : Pr Khaled Ezzedine

OC : Dr Olivier Cogrel

JYB : Dr Jean-Yves Bailly

Anatomopathologie

BC : Pr Bernard Cribier

BV : Pr Béatrice Vergier

MB : Dr Maxime Battistella

Liste des figures

Introduction

Figure 1. Formes cliniques selon l'ANAES.....	20
Figure 2. CBC superficiel. HES (40x7,59).....	21
Figure 3. CBC nodulaires. HES (40x2,36) et (40x3,96).....	21
Figure 4. CBC infiltrants. HES trabéculaire (40x6,4) et micronodulaire (40x4,6).....	22
Figure 5. CBC sclérodermiformes. HES (40x4,5) et (40x13,74).....	23
Figure 6. Tumeur fibro-épithéliale de Pinkus. HES (40x11,16).....	23
Figure 7. Engainement périnerveux. HES (40x13,74).....	28

Article

Figure 1. Age distribution of patients with BCCs.....	40
Figure 2. Anatomical distribution according to the histopathological subtypes, after reviewed.....	44
Figure 3. High and intermediate anatomical risk location according to the histopathological subtypes after reviewed.....	45

Discussion, résultats complémentaires

Figure 4. Performance diagnostique des CBC cliniques superficiels par les dermatologues.....	57
Figure 5. Performance diagnostique des CBC cliniques nodulaires par les dermatologues.....	57
Figure 6. Performance diagnostique des CBC cliniques sclérodermiformes par les dermatologues.....	58

Liste des tableaux

Introduction

Tableau 1. Recommandations ANAES du traitement chirurgical des CBC en fonction du groupe pronostique.....	25
Tableau 2. Classification des recommandations du NCCN 2016.....	26
Tableau 3. Classification des recommandations 2008 de l’Australian cancer network.....	27

Article

Table 1. Clinical characteristics of patients with BCCs.....	40
Table 2. Characteristics of clinical subtypes of BCCs.....	41
Table 3. Characteristics of histological subtypes of BCCs.....	42
Table 4. Corresponding clinical-histological subtypes after reviewed.....	43
Table 5. Clinical criteria with corresponding histological subtypes after reviewed.....	43

Discussion, résultats complémentaires.

Tableau 6. Classification des CBC suspectés cliniquement selon la classification ANAES 2004.....	52
Tableau 7. Classification des CBC suspectés cliniquement selon la classification NCCN 2016.....	52
Tableau 8. Score d’agressivité clinique initiale estimé par le dermatologue et par le groupe d’experts.....	53
Tableau 9. Taux de concordance entre l’évaluation initiale effectuée par le dermatologue et celle effectuée par le groupe d’experts.....	53
Tableau 10. Taux de concordance entre l’évaluation par le groupe d’experts et la classification ANAES.....	54
Tableau 11. Taux de concordance entre diagnostic histologique initial et diagnostic histologique après relecture par le groupe d’experts.....	54
Tableau 12. Diagnostics différentiels des CBC après relecture histologique.....	55
Tableau 13. Correspondance clinique des diagnostics différentiels histologiques.....	55
Tableau 14. Score d’agressivité histologique estimé par le groupe d’experts.....	56
Tableau 15. Taux de concordance entre agressivité clinique estimée par le groupe d’experts et agressivité histologique estimée par les relecteurs.....	56

INTRODUCTION

I. Le carcinome basocellulaire : une préoccupation quotidienne.

Les cancers de la peau représentent un problème de santé publique majeur dont l'incidence est en constante augmentation du fait du vieillissement de la population (1). Parmi eux, le carcinome basocellulaire (CBC) est une préoccupation quotidienne du dermatologue.

C'est le plus fréquent des cancers de la peau notamment dans la population caucasienne : 4 à 5 fois plus que le carcinome spinocellulaire (CSC) (2). Son incidence varie considérablement dans le monde, estimée à 2,7 millions de nouveaux cas par an aux Etats-Unis (3,4) soit 226 nouveaux cas pour 100 000 habitants chaque année contre près de 884/100 000 en Australie (5). En France en 2008 elle était évaluée à 239 cas pour 100 000 habitants (6) ce qui explique le coût global de sa prise en charge.

Le principal facteur de risque exogène impliqué dans sa survenue est l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV) courte mais répétée (7-9), notamment chez les individus à phototype clair. Le CBC touche préférentiellement les zones photo-exposées en particulier la région cervico-faciale (10), à l'origine d'une importante morbidité du fait de son potentiel locorégional de destruction tissulaire (11). Dans une étude récente américaine, Goldenberg et coll ont estimé à 0,8% /an l'incidence de patients présentant une maladie localement avancée, la plupart d'entre eux ayant déjà présenté un CBC auparavant (12).

Les recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge des CBC ont été établies selon la méthodologie ANAES en 2004 (13). Elles proposent une classification basée sur des critères cliniques et anatomo-pathologiques, utilisant des terminologies parfois mal adaptées à la réalité clinique, notamment certains termes histologiques pour qualifier la clinique. La corrélation anatomo-clinique n'a d'ailleurs jamais été testée et validée sur une importante série de CBC.

Les marges probabilistes appliquées reposant sur l'évaluation clinique initiale du sous-type histologique, il apparaît important d'évaluer la concordance du diagnostic initial et du diagnostic histologique et d'étudier son impact en termes de risque de récurrence.

II. Présentation clinique et histologique selon l'ANAES

Les recommandations françaises de l'ANAES 2004 sur la prise en charge clinique et thérapeutique du CBC de l'adulte distinguent 2 classifications des CBC : 3 sous-types cliniques et 4 sous-types histologiques principaux.

1. Classification clinique

a) CBC superficiel

C'est une lésion plane érythémateuse bien limitée à extension centrifuge parfois recouverte de petites squames. Elle peut être aussi érosive et croûteuse. Son siège de prédilection est le tronc (dos et décolleté).

b) CBC nodulaire

C'est la forme la plus typique et la plus souvent caractéristique. Il se présente comme une papule ou un nodule lisse, translucide, grisâtre et télangiectasique constituant la perle qui croît progressivement et atteint une taille variable. Il peut aussi s'agir uniquement d'une bordure perlée entourant une lésion plus plane.

c) CBC sclérodermiforme

C'est souvent un véritable iceberg, d'évolution insidieuse ce qui explique son diagnostic souvent tardif. Il s'agit d'une lésion plane ivoire ou jaunâtre, indurée, brillante mal limitée et déprimée, ou rétractile difficile à visualiser en l'absence d'ulcération. Les limites sont difficiles à préciser et il faut s'aider de la palpation et d'un examen faisant varier l'éclairage.

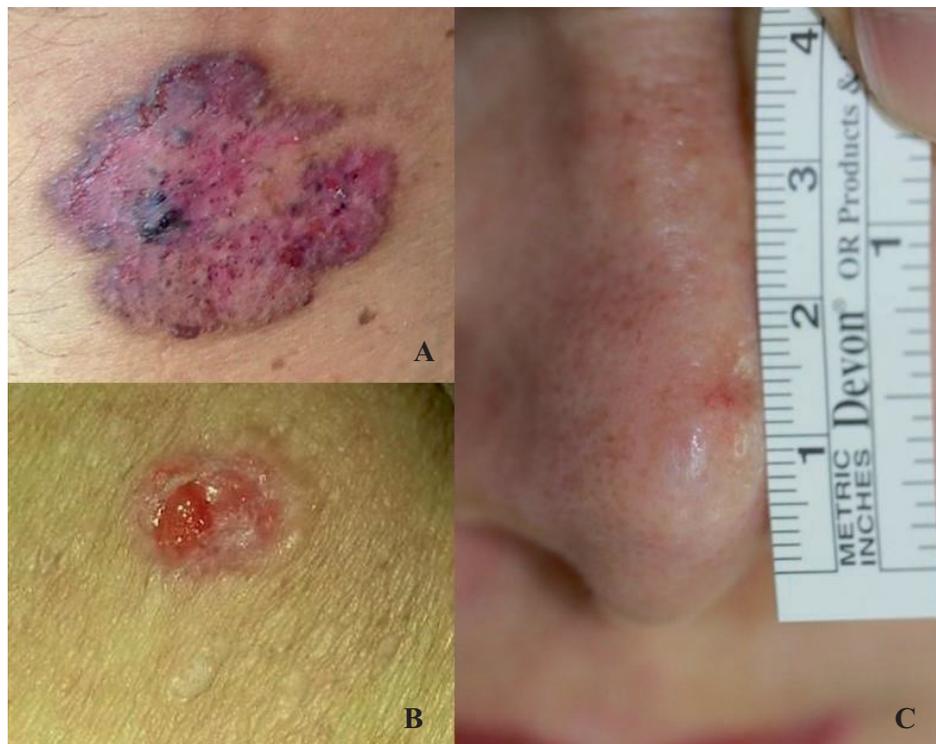


Figure 1. Formes cliniques selon l'ANAES : A. CBC superficiel; B. CBC nodulaire; C. CBC sclérodermiforme.

2. Classification histologique

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

a) CBC superficiel

Il est essentiellement constitué de lobules de cellules basophiles, appendus à l'épiderme et/ou aux follicules pileux et séparés les uns des autres comme des « gourdes de pèlerins ». Les cellules sont cylindriques à la partie basse du lobule et forment une palissade périphérique.

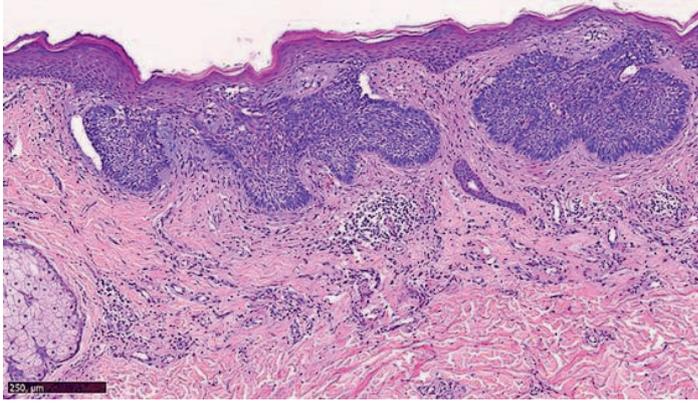


Figure 2. CBC superficiel, coloration HES, (40x7,59).

b) CBC nodulaire

Il est défini par la présence dans le derme d'un ou plusieurs massifs ou lobules larges et bien circonscrits, constitué de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie. Il y a souvent une connexion avec l'épiderme, et il peut être ulcéré. L'infiltrat inflammatoire périphérique (*) est fréquent.

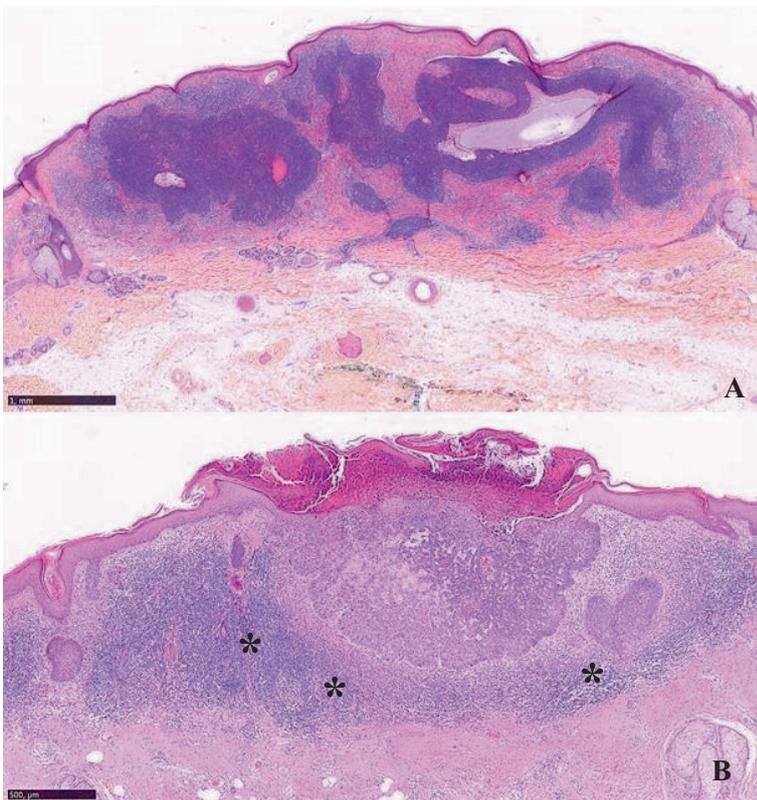


Figure 3. A et B : CBC nodulaires, HES (40x2,36 ; 40x3,96). (*) : infiltrat inflammatoire.

c) CBC infiltrants

Les recommandations ANAES suggèrent 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, agencés en travées avec une pénétration en profondeur pouvant envahir les structures adjacentes. La prolifération tumorale s'étend dans le derme avec des limites souvent floues.

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 la taille de ces foyers.

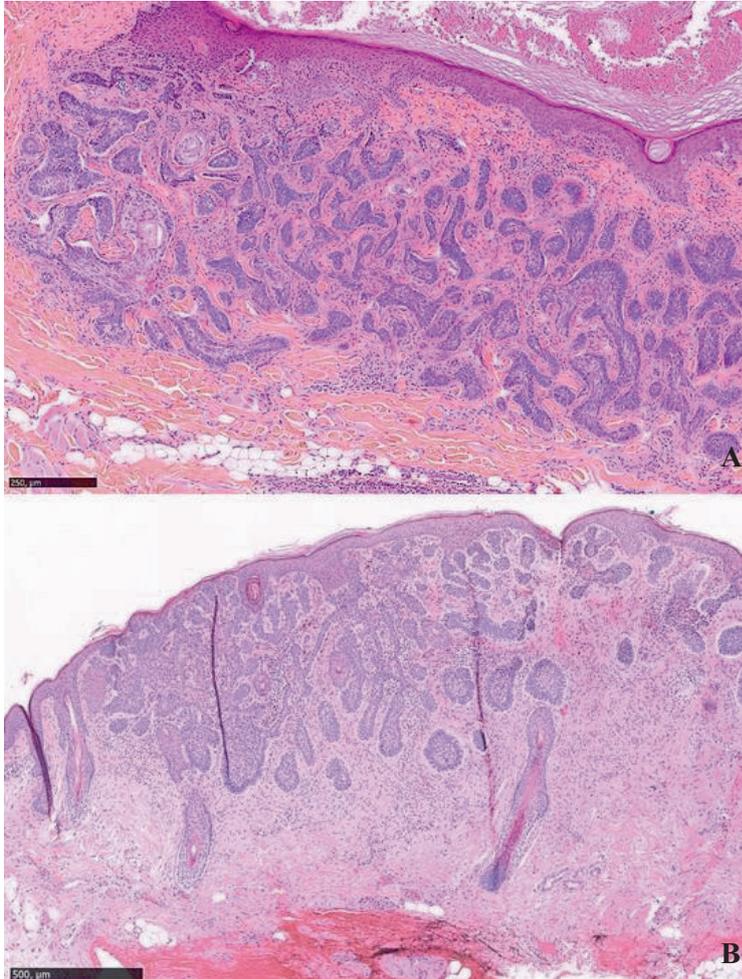


Figure 4. CBC infiltrants : A : trabéculaire (HES, 40x6,4); B : micronodulaire (HES, 40x4,6).

d) CBC sclérodermiforme

Il est constitué de multiples petites travées très fines, s'étendant loin en profondeur ainsi que latéralement. Les cellules tumorales sont peu différenciées et l'agencement palissadique périphérique est absent. L'ulcération est fréquente de même que l'inflammation, au sein d'un stroma fibreux ou scléreux.

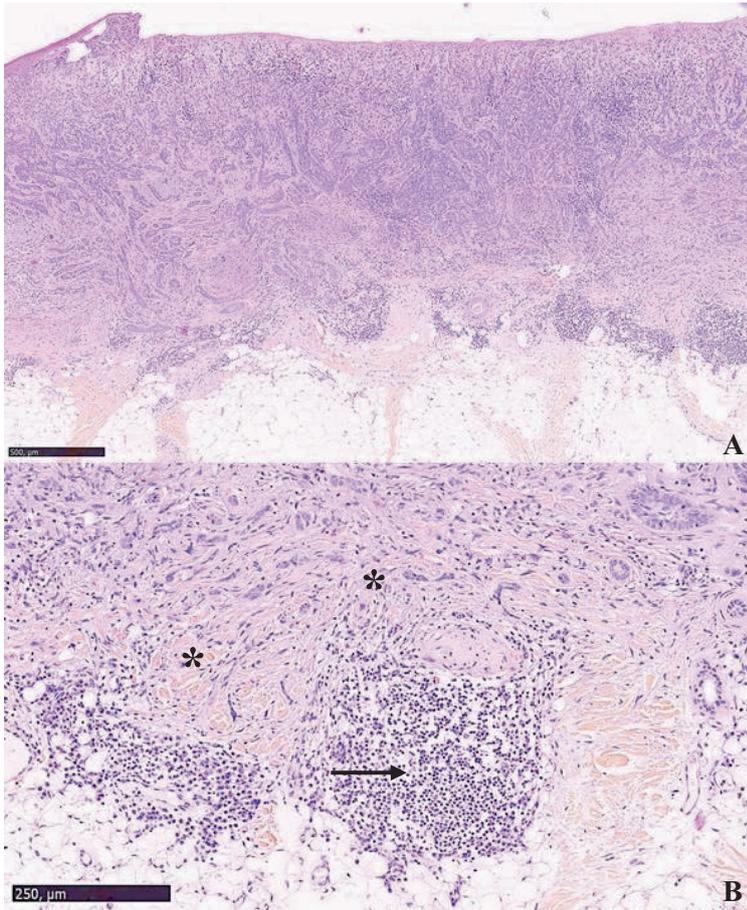


Figure 5. CBC sclérodérmiformes : A : faible grossissement (HES, 40x4,5), B : stroma fibreux (*) et îlots lymphoïdes (flèche) sur le front d'invasion (HES, 40x13,74).

e) La tumeur fibro-épithéliale de Pinkus

Cette tumeur un peu intermédiaire se caractérise par un enchevêtrement de fines travées et de lobules de cellules basophiles. Sa place est particulière car retenue par certains comme une forme rare anatomo-clinique de CBC, sans qu'il y ait d'accord professionnel sur sa place nosologique.

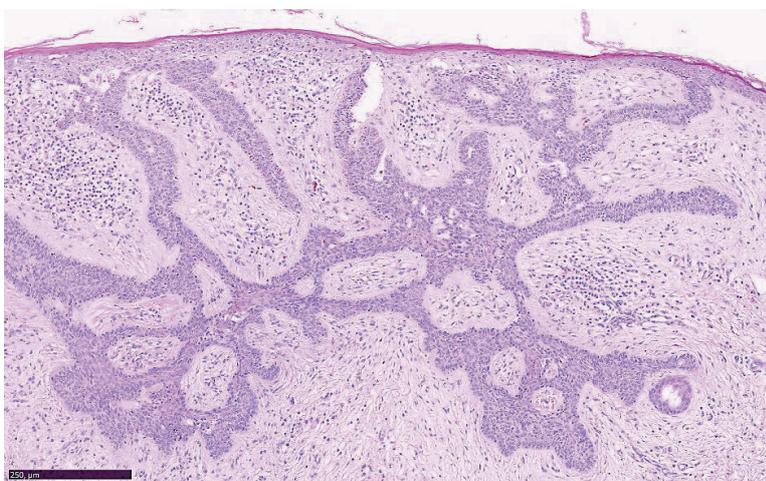


Figure 6. Tumeur fibro-épithéliale de Pinkus (HES, 40x11,16).

III. Critères pronostiques et classification

Un des objectifs de la classification proposée par l'ANAES était de clarifier les terminologies utilisées pour décrire les différentes formes de carcinomes basocellulaires. Le but était ensuite de proposer une classification tenant compte des différents facteurs pronostiques afin de recommander une prise en charge diagnostique et thérapeutique.

3 groupes pronostiques ont été proposés en fonction du risque de récurrence ainsi que du risque d'invasion locale et de la difficulté de prise en charge thérapeutique en cas de récurrence. La combinaison de plusieurs critères ci-dessous est utilisée pour calculer le facteur de risque de récurrence, et organiser ainsi la surveillance.

- **Localisation**

Les zones à risque de récurrence sont définies comme telles:

- haut risque : sur et autour des régions centofaciale (nez, bouche), oculaire et auriculaire
- risque intermédiaire : cuir chevelu, front, joues, menton, cou
- bas risque : tronc, membres

- **Sous-type clinique**

Les formes mal limitées cliniquement ou les sous-types sclérodermiformes sont considérés comme étant à risque de récurrence augmenté.

- **Taille**

La taille (plus grand diamètre de la tumeur) à partir de laquelle le risque de récurrence doit être considéré comme augmenté varie en fonction de la topographie :

- >1 cm pour les zones à haut risque de récurrence
- >2 cm pour les zones à bas risque et à risque intermédiaire

- **Sous-types histologiques**

Les sous-types infiltrants (trabéculaires ou micronodulaires) et sclérodermiformes sont considérés comme ayant un potentiel de récurrence plus important que les sous-types superficiels et nodulaires.

- **Le groupe de mauvais pronostic :**

- Formes cliniques : sclérodermiformes ou mal limitées
- Formes histologiques : infiltrantes ou sclérodermiformes
- Formes récidivées sauf CBC superficiels
- CBC nodulaires de la zone à haut risque >1cm

- **Le groupe de pronostic intermédiaire :**

- CBC superficiels récidivés
- CBC nodulaires <1cm sur la zone à haut risque de récurrence, >1cm sur la zone à risque intermédiaire et >2cm sur la zone à bas risque de récurrence

▪ **Le groupe de bon pronostic :**

- Tous les CBC superficiels primaires et la tumeur de Pinkus
- Les CBC nodulaires, bien limités, <1 cm sur la zone à risque intermédiaire de récurrence et < 2 cm sur la zone bas risque.

Recommandations du traitement chirurgical en fonction du groupe pronostique

La répartition des CBC en groupes pronostiques détermine l'importance des marges d'exérèse chirurgicale, prédictives de l'invasion infra-clinique (de 3-4 mm latéralement pour les CBC de bon pronostic, à 5-10 mm pour les CBC de mauvais pronostic) (Tableau 1).

Tableau 1. Recommandations ANAES du traitement chirurgical des CBC en fonction du groupe pronostique : CMM : chirurgie micrographique de Mohs.

Groupe pronostique	Bon pronostic	Pronostic intermédiaire	Mauvais pronostic
Critères	<p>CBC superficiels primitifs</p> <p>Tumeur de Pinkus</p> <p>CBC nodulaires : < 1cm sur zones à risque intermédiaire < 2 cm sur zone à bas risque</p>	<p>CBC superficiels récidivés</p> <p>CBC nodulaires : < 1cm sur zone à haut risque > 1cm sur zone à risque intermédiaire > 2cm sur zone à bas risque de récurrence</p>	<p>Récidives sauf CBC superficiels</p> <p>CBC nodulaire : > 1cm sur zone à haut Risque</p> <p>Clinique : -sclérodermiforme -mal limité</p> <p>Histologie : -infiltrant -sclérodermiforme</p>
Traitement chirurgical initial	Chirurgie avec marges de 3-4 mm	Chirurgie avec marges de \geq 4 mm	Chirurgie avec marge de 5-10 mm
CBC primitif		Chirurgie + extempo Chirurgie en 2 temps CMM	Chirurgie + extempo Chirurgie en 2 temps CMM
Si exérèse incomplète	Reprise chirurgicale ou surveillance	Reprise chirurgicale	Chirurgie + extempo Chirurgie en 2 temps CMM

IV. Les autres classifications

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016

Les facteurs pronostiques sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2. Classification des recommandations du NCCN 2016 (14)

Facteurs pronostiques	Bas risque	Haut risque
Localisation/taille	Zone L < 20 mm	Zone L ≥ 20 mm
	Zone M < 10 mm ¹	Zone M ≥ 10 mm
	Zone H < 6 mm ¹	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 ²	Pattern agressif ³
Extension périneurale	Non	Oui

Zone L : tronc et membres sans les extrémités

Zone M : joues, front, cuir chevelu, cou et tibia

Zone H : région H de la face (région centrofaciale, paupières, sourcils, régions péri-orbitaires, nez, lèvres, menton, mandibule, région pré et postauriculaires, tempe, oreilles), organes génitaux, mains et pieds

¹ Certaines localisations peuvent constituer un facteur de mauvais pronostic indépendamment de la taille dans certaines situations cliniques

² Les sous-types histologiques à bas risque incluent : les superficiels, les nodulaires, les tumeurs fibro-épithéliales de Pinkus.

³ Les sous-types agressifs tels que les sclérodermiformes, les infiltrants trabéculaires, les micronodulaires, les basosquameux.

2) Australian Cancer Network, 2008

Les facteurs pronostiques retenus par le National Health and Medical Research Council et modifiés par l'Australian Cancer Network (15) sont précisés dans le tableau 3.

Tableau 3. Classification des recommandations 2008 de l’Australian cancer network.

Facteurs pronostiques	Critères retenus		
	Stade	Taille (plus grand diamètre)	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	
	T4	Invasion des tissus sous-cutanés	50
Sous-types cliniques et histologiques	Les formes superficielles et nodulaires ont des limites souvent plus nettes que les formes sclérodermiformes et infiltrantes trabéculaires et micronodulaires qui ont des taux de récurrences plus élevés.		
Localisation	Les tumeurs localisées sur la face, en particulier sur et autour du nez, des paupières et des oreilles ont des taux de récurrence plus élevés.		
Récidive	La récurrence est un facteur de mauvais pronostic.		
Extension périmurale	Rare et principalement au niveau de la face et du cou, elle nécessite un avis spécialisé.		
Naevomatose basocellulaire	Considéré comme à plus haut risque de récurrence et de mauvais contrôle carcinologique.		

3) European Dermatology Forum (EDF), 2014

Les guidelines 2014 de l’EDF (16) reprennent les recommandations de l’ANAES. Les différents groupes pronostiques sont résumés dans le tableau 1.

V. Critères non pris en compte par l’ANAES

1) L’engainement périnerveux

L’engainement périnerveux est défini par la présence à l’histologie, de cellules tumorales le long ou à l’intérieur des filets nerveux. Dans les recommandations NCCN 2016, il a été retenu comme un facteur influençant le pronostic du CBC. Cependant, cette partie des recommandations s’appuie majoritairement sur des publications relatives au carcinome spinocellulaire (CSC) du fait de la plus grande incidence de l’engainement périnerveux dans ce type de carcinome (17,18).

La littérature analysée par l’ANAES ne permet pas de déterminer si l’engainement périnerveux constitue un facteur de risque de récurrence.

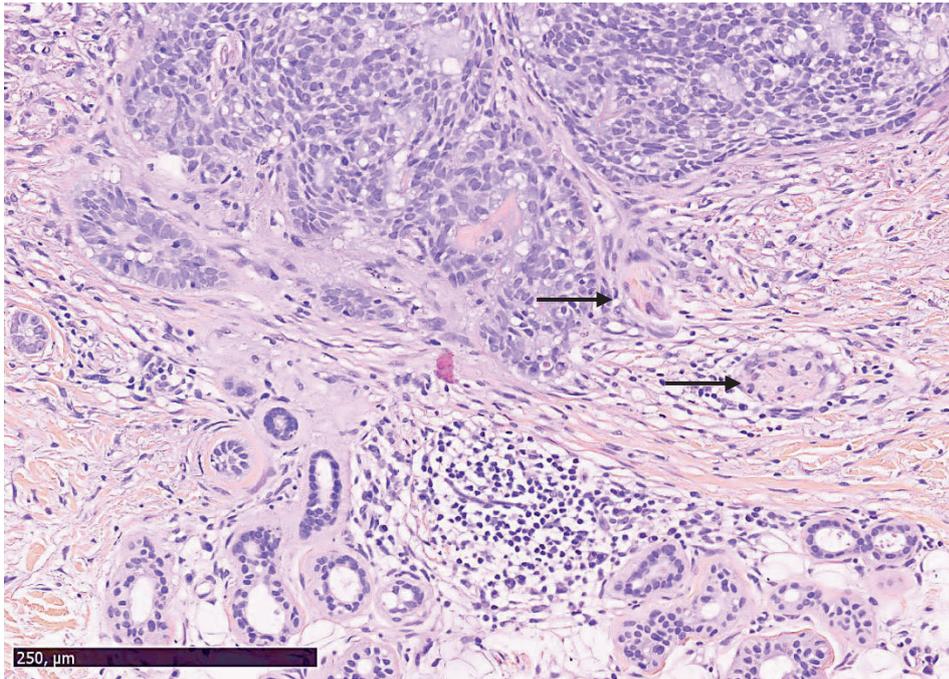


Figure 7 : engainement périnerveux (flèche) sur le front d'invasion d'un CBC sclérodermiforme (HES, 40x13,74).

2) Indice de Breslow

L'indice de Breslow correspond à l'épaisseur maximale de la prolifération cellulaire, donné en millimètres.

Sa valeur pronostique dans le CBC n'a jamais été établie. Dans le CSC, c'est une notion classique, comme dans l'étude récente de Bantsch et coll, où ont été suivis pendant 20 ans des patients opérés et qui a montré que l'épaisseur de la lésion était associée à un risque accru de récurrence locale (19).

3) Niveau d'infiltration

Le front d'invasion pénètre les différentes structures adjacentes. Dans le SCC quelques études sporadiques ont montré une association entre une infiltration du derme réticulaire ou de l'hypoderme et le potentiel agressif de la tumeur (19,20).

Sa valeur pronostique dans le CBC n'a jamais été établie.

VI. Problématique et objectifs de l'étude

La classification ANAES n'a jamais été testée sur une cohorte prospective de patients.

Le choix des marges probabilistes repose sur l'évaluation clinique du sous-type histologique et semble parfois mal adaptée à la réalité clinique (21,22). Ainsi le terme de « sclérodermiforme » utilisé pour la description clinique correspond à une terminologie histologique et ce type de CBC peut correspondre à la fois à un CBC sclérodermiforme, infiltrant trabéculaire, micronodulaire. D'autre part, lorsque l'on s'intéresse aux groupes des CBC nodulaires (critère défini comme histologique et non clinique dans la classification), on remarque que celle-ci mélange des critères de taille et de localisation avec des critères histologiques.

→ Comment simplifier l'évaluation du clinicien qui réalisera l'exérèse ?

Il apparaît intéressant d'évaluer la concordance du diagnostic initial et du diagnostic histologique sur une cohorte prospective. Une telle étude pourrait aboutir à une amélioration de la classification anatomo-clinique et à un nouveau score d'agressivité clinique et histologique, qui permettrait de faciliter l'évaluation clinique puis histologique. Ce score d'agressivité serait élaboré après réflexion et expertise de la cohorte par un comité de référence.

→ Certaines formes histologiques ont-elles une extension en profondeur particulière ? Celle-ci est-elle prédictible cliniquement ?

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer initialement sur une cohorte prospective observationnelle de CBC opérés le degré de concordance entre agressivité clinique supposée et agressivité histologique.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer :

- si la localisation clinique à risque ou non était préférentiellement associée à un sous-type histologique
- la performance diagnostique des dermatologues français
- le taux de concordance du score d'agressivité clinique entre l'évaluation initiale et celle du comité de pilotage (sur photographies)
- le taux de concordance du sous-type histologique entre lecture initiale et relecture

Le but était ensuite de suivre ces patients dans le temps sur une période de 3 ans afin d'identifier les facteurs pronostiques d'une récurrence, en particulier ceux décrits par l'ANAES (localisation, taille, sous-type anatomo-clinique) et ceux non évalués (épaisseur, niveau et mode d'infiltration de la tumeur).

VII. Mise en place d'une cohorte prospective nationale

Cette étude prospective observationnelle de cohorte, nationale, multicentrique a été menée au sein du groupe chirurgical de la Société Française de Dermatologie (SFD) grâce au soutien d'une bourse de recherche de l'appel d'offre libéral de la SFD en 2013. Le porteur de projet était le Dr Jean-Michel Amici et le Pr Marie Beylot-Barry était co-investigateur coordonnateur.

Il était attendu que les dermatologues membres du groupe chirurgical, opérateurs expérimentés répartis harmonieusement sur le territoire national, incluent consécutivement pendant une durée donnée tous les CBC pris en charge chirurgicalement dans leur centre.

A l'inclusion une fiche standardisée (Annexe 1) comportant des données descriptives et une évaluation de l'agressivité du CBC selon 4 grades devait être remplie et des photographies réalisées, sans puis avec dessin au stylo des limites de la lésion et des marges.

La pièce d'exérèse devait ensuite être analysée dans le laboratoire d'anatomopathologie de référence du praticien. Dans un deuxième temps, l'ensemble des lames était envoyé au comité de relecture composé de 3 experts (Pr Béatrice Vergier, Dr Maxime Battistella et Pr Bernard Cribier). Ceux-ci réalisaient une 2^{ème} lecture dont les résultats étaient recueillis à l'aide d'une

fiche standardisée (Annexe 2) comprenant outre des critères histologiques et de l'ANAES, un score d'agressivité histologique de 1 à 4.

La préparation de l'étude (fiche de recueil standardisée, modalités de relecture, circuit des fiches et des lames, préparation et envoi du matériel, contacts des centres investigateurs, déclaration CCTIRS, CNIL) a été réalisée en 2014. 38 centres ont participé et les inclusions ont été ouvertes de Mars à Décembre 2015 jusqu'à obtenir un nombre de patients le plus proche du nombre prévu de 3000.

A partir des photographies réalisées et des caractéristiques cliniques de la fiche concernant l'infiltration, le groupe de cliniciens du comité de pilotage composé de 4 membres praticiens (hospitaliers et libéraux : Dr Jean-Michel Amici, Pr Marie Beylot-Barry, Dr Olivier Cogrel, Dr Jean-Yves Bailly) a ensuite estimé le score d'agressivité clinique pour l'ensemble des CBC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069–80.
2. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1081–6.
3. Mohan SV, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3(1):40–5.
4. Guy GP, Machlin SR, Ekwueme DU, Yabroff KR. Prevalence and Costs of Skin Cancer Treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am J Prev Med*. 2015;48(2):183–7.
5. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006;184(1):6–10.
6. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatol Basel Switz*. 2008;216(3):194–9.
7. Dessinioti C, Antoniou C, Katsambas A, Stratigos AJ. Basal cell carcinoma: what’s new under the sun. *Photochem Photobiol*. 2010;86(3):481–91.
8. 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.
9. Khalesi M, Whiteman DC, Rosendahl C, Johns R, Hackett T, Cameron A, et al. Basal cell carcinomas on sun-protected vs. sun-exposed body sites: a comparison of phenotypic and environmental risk factors. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2015;31(4):202–11.
10. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2262–9.
11. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):615–6.
12. Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O’Neill C, Kisa R, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2016; S0190-9622(16)30398-X.
13. Coulomb A, Agence Nationale d’Accréditation et d’Evaluation (ANAES). [Recommendations for basal cell carcinoma]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2004;131(6–7 Pt 2):661–756.
14. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2016;14(5):574–97.
15. Basal_cell_carcinoma_Squamous_cell_carcinoma_Guide_Nov_2008-Final_with_Corrigendums.pdf [Internet]. [cited 2016 Sep 7]. Available from: http://www.cancer.org.au/content/pdf/HealthProfessionals/ClinicalGuidelines/Basal_cell_carcinoma_Squamous_cell_carcinoma_Guide_Nov_2008-Final_with_Corrigendums.pdf

16. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24(3):312–29.
17. Gupta A, Veness M, De'Ambrosio B, Selva D, Huilgol SC. Management of squamous cell and basal cell carcinomas of the head and neck with perineural invasion. *Australas J Dermatol.* 2016;57(1):3–13.
18. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6):976–90.
19. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008;9(8):713–20.
20. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1051–9.
21. Ahnlide I, Bjellerup M. Accuracy of clinical skin tumour diagnosis in a dermatological setting. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(3):305–8.
22. Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS, Shahshahani MM, Rahbar Z, Damavandi MR, et al. Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(2):250–3.

Correlation between clinical and histological pattern of 2710 basal cell carcinomas in a national prospective study: how to facilitate clinical decision-making?

Dousset L¹, Amici JM¹, Cribier B², Battistella M³, Vergier B⁴, Bailly JY⁵, Cogrel O¹, Gusdorf L², Alfaro C¹, Ezzedine K⁶, Beylot-Barry M¹.

1. Service de Dermatologie, Unité d'Oncodermatologie et de Dermatologie Interventionnelle, CHU de Bordeaux, France
2. Laboratoire d'Histopathologie Cutanée, Clinique Dermatologique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France
3. Laboratoire de Pathologie AP-HP- Hôpital Saint-Louis, Paris, France
4. Laboratoire de Pathologie, CHU de Bordeaux, France
5. Cabinet de Dermatologie, Toulouse
6. Service de Dermatologie, AP-HP-Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

This study was supported by a grant from the SFD (Société Française de Dermatologie).

INTRODUCTION

Basal cell carcinoma (BCC) is a common non melanoma skin cancer. It forms the most prevalent malignancy in Caucasians and its incidence continue to rise in many countries (1–3) with economic consequences on health care systems (4). In France the medical load leading to a clinical diagnosis of BCC was estimated at 248000 consultations/year (5). Surgery is generally the chosen treatment (6), especially for aggressive patterns, including classical surgery or Mohs micrographic surgery (7).

BCC subtypes are mostly defined based on histological classification to guide excision margins (8,9) as high risk BCC are defined as micronodular, morphoeic and infiltrative pattern with their more frequent local recurrence, perineural invasion and positive margins compared to nodular and superficial subtypes defined as low risk (10–12).

Although the French guidelines for treating BCCs are based on the clinical evaluation of the histological patterns (13), we sought to correlate prospectively in a national multicentric study, clinical and corresponding histological subtypes of BCC after excision, in order to identify similitude or discordance. Our goals in this study were to (i) correlate histological subtypes with anatomic location; (ii) correlate histological pattern with clinical subtypes and clinical criteria; (iii) estimate the diagnostic performance of French dermatologists and (iiii) highlight practical criteria to facilitate clinical decision-making in the management of BCCs.

MATERIALS AND METHODS

Study design and ethics

This study was conducted in France between March and December 2015 in 38 centers included private practice and hospital centers (41 investigators), in order to get closer to the clinical daily dermatologist's practice.

We obtained approval from the local ethics committee of the University Hospital of Bordeaux and by the CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés). Informed consent was obtained from all patients.

A multidisciplinary working group of experts was formed to establish two questionnaire design: one for the clinical data and one for the pathological data. All observers were blinded and only two members of the study team had access to all the data and were not participating to the BCC analysis (LD, CA).

Inclusion criteria, clinical and histological data

Dermatologists included consecutively every non-treated clinical-suspected BCC diagnosed at the practice with or without prior biopsy. Inclusion criteria were as followed: patient over 18 years, without any past medical history of genodermatitis or predisposing skin affection. We collected data for each patient using a standardized questionnaire: year of birth, sex, previous biopsy, duration of the lesion, location, diameter, clinically-suspected type of BCC (superficial, nodular, morpheaform using French guidelines definitions) (13), ulceration, induration, adherence, well-defined limits, limits visible only after palpation, type of surgery performed (classic, Mohs, Histo 3D), lateral margins excision (in millimetres), depth margins excision.

Two photography of the BCC were performed one with and the other without surgery margins. All the clinical data were checked twice. Only one clinical diagnosis was allowed.

Excisions were then fixed in formalin, embedded in paraffin, sectioned and stained with hematoxylin and eosin and sent to the first routine analysis laboratory. After the initial analysis by the local pathologist, five slides were sent to one of the three histological reviewers (BC, BV, MB). Each expert noticed BCC subtypes and complementary criteria according to a specific second standardized questionnaire. Each expert analyzed the slides without any information concerning the clinical data.

The slides were classified into one of the following histological subtypes: superficial, nodular, micronodular, infiltrative trabecular, morpheaform or other types, based on the predominant histologic subtypes. Cases with only a zone of infiltrative trabecular carcinoma smaller than 10% in a large nodular carcinoma were classified in the nodular group. Samples that did not allow the clear-cut classification were included in the indeterminate group.

To determine the ability for dermatologists to diagnose a BCC, we excluded tumors with preoperative biopsy or for which the information was not recorded.

Statistical analysis

Analyses were performed using SAS. Continuous variables are presented as mean and standard deviation and categorical variables as number and percentage. The logistic regression was used to determine the statistical significance. P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Diagnostic concordance and overall and individual kappa statistics were calculated to determine concordance between local pathologists and dermatopathologists experts. The κ statistics were interpreted using the followed κ range: 0 poor agreement, 0.01-0.2 slight agreement, 0.21-0.4 fair agreement, 0.41-0.6 moderate agreement, 0.61-0.8 substantial agreement and 0.81-1 almost perfect agreement.

RESULTS

Description of patients

2710 clinically suspected BCCs were included between March and December 2015, occurring in 2482 patients (n=1127 women, 1334 men, sex not recorded in 21 cases) with an age range from 24 to 103 years (mean \pm SD age 71 ± 12.8 years) (Table 1). The age distribution of patients with BCC is shown in figure 1. Patients with BCCs were older than 55 years in 88.6% of the cases and the male:female sex ratio was 1.18.

Among patients having multiple BCCs (n=184, 7.4%), 159 (6.4%) had 2 tumors, 14 (0.6%) had 3, 6 had 4, and 5 had 5 or more lesions. The mean during evolution time of the lesion \pm SD was 17.5 ± 20.7 months (range 1-360).

Description of clinical subtypes of basal cell carcinoma

During the study period, 2710 clinical-diagnosed BCCs were excised from 2482 patients. Clinical BCCs were mainly located on the head and neck in 73.1% (n=1981), on the trunk in

19.6% (n=531), on the limbs in 6.7% (n=181) and on the genitalia area in 0.2% (n=4). The location were not detailed in only 0.5 % (13 cases). Dermatologists identified 13% of superficial subtypes (n=351), 75.2% of nodular (n=2020) and 11.7% of morpheaform (n=315) (Table 2). A prior biopsy was performed in 29.1% (n=783) of cases.

Description of histological subtypes of basal cell carcinoma

Histological reviewed was performed in 96.2% (n=2607) of all cases. The pathologists' reviewers changed subtypes in 555 cases (21.3%). Among the 2607 cases, 2274 were real BCCs (87.2%). The lesions clinically believed to be BCC that histologically were not (n=333, 12.8%) were mainly: scar after biopsy (n=91, 27.3%), adnexal skin tumors (n=88, 26.4%) including 62 trichoblastomas, and spinocellular carcinomas (SCC) (n=67, 20.1%).

Nodular BCCs were most frequent histological subtypes (n=1087, 47.8%), followed by infiltrative trabecular BCCs (n=765, 33.6%), and superficial (n=347, 15.3%) (Table 3). The micronodular pattern and morpheaform pattern were rare (n=36, 1.6%; n=16, 0.6%). The mean Breslow rate \pm SD was 1.76 ± 1.03 mm (range 1-9.5). Excision margins were free of tumors cells laterality in 98.6% (n=2214) and in depth in 98% of cases (n=2200).

Interestingly, we mainly observed an inflammatory infiltrate on the invasion front with aggressive pattern: in infiltrative (n=387, 50.6%), morpheaform (n=7, 43.8%) and micronodular subtypes (n=15, 41.7%). Perineural involvement was noticed in only 1.8% (n=40), in 4.6% (n=35) of infiltrative subtypes, 18.8% (n=3) of morpheaform and 5.6% (n=2) of micronodular pattern.

Concordance between pathologists

Concordance in histologic subtyping between first analysis and review was 78.7 %. The overall Fleiss κ statistic in BCC subtyping was 0.650 (κ statistic 0.62-0.68) which is considered substantial agreement.

Correspondence of histological pattern and anatomical distribution after reviewed

The anatomical distribution of histological BCCs after reviewed is detailed in table 3 and figures 2-3. Body-site distribution for nodular, infiltrative, micronodular and morpheaform subtypes was dominated by head and neck, while superficial BCCs were most frequent on trunk and extremities. 40.4% (n=387) of infiltrative BCCs were identified in facial high-risk (HR) anatomical region (H-zone) ($p < 0.0001$) and 37.1% (n=254) on the intermediate risk area (included cheeks, forehead, scalp, neck) ($p < 0.0001$) and only 20% (n=124) on trunk and extremities. 51.5% (n=493) of the nodular subtypes were on the H-zone, 50.1% on the intermediate risk area and 39.4% (n=244) on the low risk area ($p < 0.0001$). 36.8% (n=228) of superficial were identified on trunk and extremities, whereas 4.8% (n=46) were on the H-zone ($p < 0.0001$).

Correspondence of histological pattern and clinical subtypes after reviewed

According to the clinical subtyping and histological reviewed, 49.3% of the clinical superficial subtypes were real histological superficial (n=173). For the nodular pattern, 46.4% (n=937) were nodular and 27.4% (n=554) were infiltrative. For the morpheaform subtypes, 52.1% (n=164) were infiltrative and 3.5% (n=11) were morpheaform (Table 4).

Correspondence of histological pattern and clinical characteristics after reviewed

We looked to clinical criteria and corresponding histological subtypes (Table 5). Aggressive pattern such as infiltrative and morpheaform BCCs (n=765; n=16) were mostly ulcerated (n=353, 46.1%; n=5, 31.3%), indurated (n=538, 70.3%; n=12, 75%), adherent (n=69, 9%; n=1, 6.3%) without spontaneous well-defined limits (n=284, 37.1%; n=7, 43.8%) or after palpation (n=127, 16.6%; n=3, 18.8%) compared to nodular and superficial pattern (n=1087; n=347), less ulcerated (n=226, 20.8%; n=20, 5.7%), less indurated (n=610, 56.1%; n=73, 21%), with rare not well-defined limits (n=246, 22.6%; n=114, 32.9%).

Correlation between clinical characteristics and depth invasion

In order to identify clinical characteristics linked to depth invasion, we sought to correlate several clinical criteria: induration of tumors, adherence, well-defined limits or only after palpation. Interestingly, induration was correlated with depth invasion as 88.2% (n=30) of indurated BCCs infiltrate the muscle, 78.8% (n=67) the totality of the hypodermis, 69.6% (n=609) the totality of the reticular dermis ($p < 0.0001$). Adherence to deep tissue and presence of well-defined limits were not associated with depth invasion ($p < 0.0001$; $p < 0.0020$). Limits visible after palpation were not significantly associated with deep infiltrate ($p = 0.6504$).

Diagnostic performance without prior biopsy

Based on the histological diagnose of BCCs without any prior biopsy (n=1805), the diagnostic performance of dermatologists was 88.6% (n=1599). For them, the ability to diagnose a clinical-histological nodular BCC was 50.5% (n=696), a clinical-histological superficial BCC 52.5% (n=124), a clinical-histological morpheaform 3.1% (n=6).

DISCUSSION

We report the initial results of the first national prospective clinic-pathological cohort of BCC conducted in France. BCC is the most common cutaneous malignancy seen every day in practice. To the best of our knowledge, there are no prospective study attempting to correlate clinical and histological patterns.

Nedved D et al (14) suggested that the ideal classification system for BCC would identify histopathological patterns with similar clinical presentations. This was one of the aim of this study.

Among our patients, 16.5% (n=446) corresponded to hospitalized patients whereas 83.5% (n=2264) were from private practice, in order to get closer to the clinical daily dermatologist's practice. The pathologist reviewers belonged to three reference centers.

Correspondence between clinical and histological subtypes after reviewed

Our data showed prospectively the epidemiological distribution of histological BCCs after reviewed. As expected the nodular pattern was the most frequent histological subtypes (47.8%) followed by infiltrative trabecular pattern (33.6%) and superficial one (15.3%) (Table 3). Based on the six most recent studies evaluating the distribution of the different subtypes (5,15–19),

nodular BCCs were in between 33-78.7% and superficial BCCs in between 5-37%. Morpheaform BCCs were in between 3-16% and micronodular from 7.8% which is very different from our results (0.7% and 1.6% respectively) mainly explained by the variation of the subtype's definition. Only one study reported the infiltrative pattern estimated at 14.2% of all cases (19).

In our study, the low proportion of morpheaform and micronodular histological subtypes after expert reviewed may highlight two questions: is the definition for aggressive pattern clear enough for pathologists? Do the dermatologists need to focus on clinical subtypes for treatment choice?

Are BCC's risk overestimated?

In fact the clinical morpheaform term used does not correspond to the histological one and may overestimated BCCs while choosing excision margins. According to McKenzie et al, the high risk BCC subtypes (micronodular, infiltrative and morpheaform) include some ambiguity as some authors use the term morphoeic if BCCs contained any fibrous stroma and misdiagnosed micronodular pattern (20). In our study 93.8% of the morpheaform BCC had a sclerotic stroma but also 26.1% of the infiltrative pattern. Both of them had a frequent inflammatory infiltrate on the invasion front. Kaur et al evaluated a theoretical histologic stepwise model of BCC progression (superficial-to-nodular-to-infiltrative-to-morpheic BCCs types) and revealed a significant linear correlations with host response and alterations of tumor stroma ($r=0.54$, $p=0.0001$) (21).

Factors influencing the depth of invasion

Few studies tried to identify the factors influencing the depth of invasion of primary BCC: Takenouchi et al identified male sex, larger tumor diameter and histologic subtypes (infiltrative, morpheic and micronodular) related to the linear depth of invasion (22), whereas Welsch et al showed recently that only histologic subtypes had the highest correlation with depth: micronodular tumors and infiltrative then nodular and superficial (23). BCCs occurring on the midface may invade deeply and have high recurrence rates (24). Armstrong et al showed that even with the presence of BCC in embryologic fusion planes, the greatest influence on recurrence was the excision margins (25). In our study we tried to correlate several clinical criteria with depth invasion to facilitate clinical decision-making. The induration of tumor seems to be important before any excision.

Correlation between location and subtypes.

Yalcin et al did not show a correlation between unfavourable histological subtype and high-risk anatomical location because of the statistical significance ($p=0.553$) (26). Jarell et al highlighted the fact that BCCs located on the ear were mainly aggressive pattern (infiltrative, micronodular, morpheaform) (27). In our study infiltrative pattern appeared to be significantly correlated with the H-zone ($p<0.001$).

Diagnostic performance and prior biopsy

Our cohort allows to determine an estimation of the diagnostic performance of French dermatologists (88.6%). Presser et al (28) in 1987 showed retrospectively a diagnostic accuracy of BCC from 65% to 70% (private practice and faculty) whereas Ahnilde et al (29) in 2013 reported 85.9% in a prospective monocentric study. This difference of percentages may be

explained by the liberal use of dermoscopy, facilitating BCC diagnose (30). Others studies reported a highest diagnostic performance rate of BCC for dermatologists compared to others malignant skin tumors (melanoma and SCC), from 64.5% to 72.7% (31–33).

Do we need preoperative biopsy in all cases?

A concordance rate between the subtype of biopsy specimen and excision was reported in several studies, from 62% by Welsch et al (23) or 72.3% by Kamyab-Hesari et al (34) to 82-92% (35–37). Roozeboom et al observed that 40% of the discordant cases -between biopsy and excision, had an aggressive pattern that was not sampled in the initial biopsy (38). Wolberinck et al explained this discordance because of mixed-type BCC, with consequences on decision making as unsuspected aggressive BCC could be treated with non-surgical therapy such as imiquimod (39). All this results apply the fact that in some cases preoperative biopsy can be excluded especially when BCCs are located on the head and neck (as even if a superficial subtype is identified in the biopsy, an aggressive pattern can be missed). That leads us to conclude not to focus on clinical subtypes of BCCs to make therapeutic decision. Others clinical criteria may be interesting, such as anatomical location and induration.

Limitations

The histological subtyping was not possible for 1% (n=8) of the BCC's because of the type of surgery (Mohs without debulking). Selection bias is present as only BCCs with surgical treatment were included, BCCs treated by other methods were not examined. Limited samples of morpheaform and micronodular pattern may limit conclusion in this specific subtypes compared to others studies.

CONCLUSION AND IMPLICATIONS

This study is the first combining in a national prospective sample, clinical and corresponding histological review. High risk BCCs are predominated on the head and neck where surgery is more difficult. We have shown a correlation of infiltrative histopathological subtypes of BCCs and high-risk facial zones. Furthermore we are currently following the patients during 3 years in order to identify prognostic factors of recurrence.

Table 1. Clinical characteristics of patients with BCCs.

BCCs	
Total number of patients	2482
Age ≥ 55 years, %	88.6
Sex ratio (M/F)	1.18
Total number of lesions	2710
Location	
Head/neck	1981 (73.1)
Trunk	531 (19.6)
Limbs	181 (6.7)
Genitalia	4 (0.2)
Not determined	13 (0.5)
Lesions per patient	
Single	2277 (91.7)
2 lesions	159 (6.4)
3 lesions	14 (0.6)
4 lesions	6 (0.2)
5-7 lesions	5 (0.2)
Not determined	21 (0.8)

Numbers followed by percentage ()

Figure 1. Age distribution of patients with BCCs

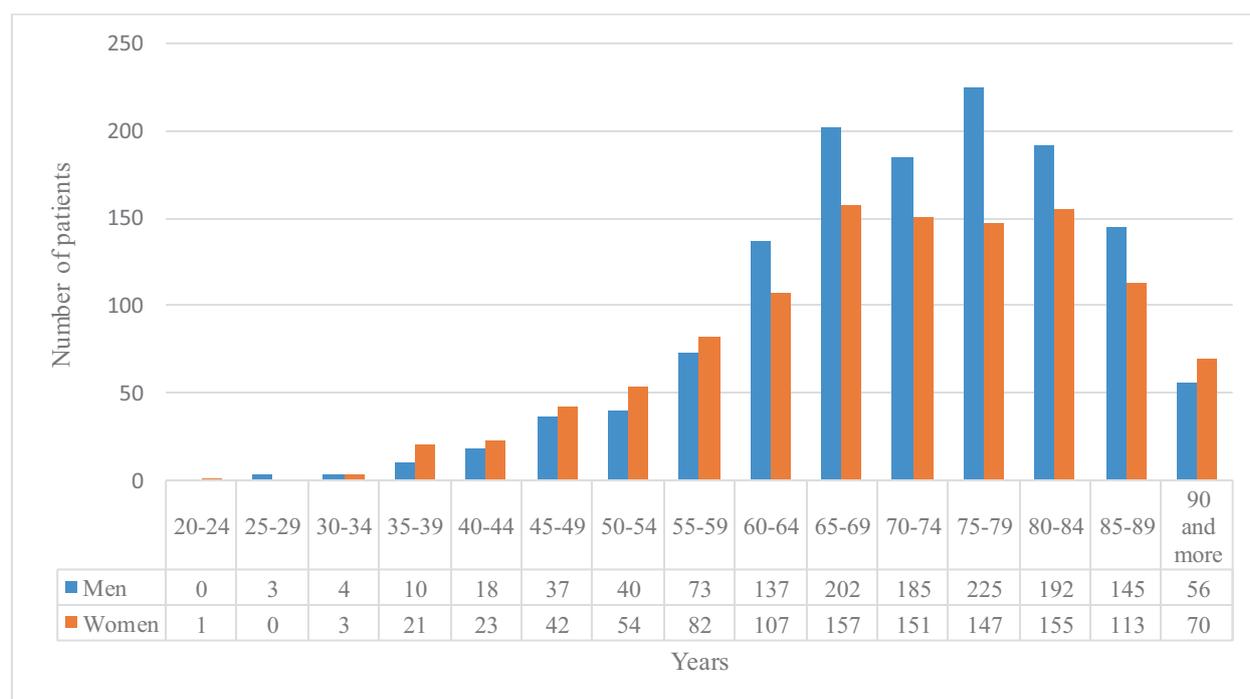


Table 2. Characteristics of clinical subtypes of BCCs

	BCCs	Superficial	Nodular	Morpheiform	ND
Total number of lesions	2710 (100)	351 (13.0)	2020 (75.2)	315 (11.7)	24 (0.9)
Prior biopsy	783 (29.1)	96 (12.3)	570 (72.8)	117 (14.9)	26 (0.1)
Durations (months)	17.5 ± 20.7 [1-360]				
Largest diameter (mm)	11.0 ± 6.5 [1-60]				
Smallest diameter (mm)	8.5 ± 4.6 [1-50]				
Anatomical Distribution					
High Risk	1141 (42.1)	58 (16.5)	902 (44.7)	176 (55.9)	5 (0.4)
Intermediate Risk	840 (31.0)	85 (24.2)	648 (32.1)	104 (33.0)	3 (0.4)
Low Risk	712 (26.3)	207 (59.0)	464 (23.0)	35 (11.1)	6 (0.8)
Genitalia	4 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.2)	0 (0)	0 (0)
Not determined	13 (0.5)	0 (0)	3 (0.2)	0 (0)	
Clinical ulceration	711 (26.5)	26 (7.4)	559 (27.7)	126 (40.0)	30 (1.1)
Induration	1491 (55.6)	33 (9.4)	1203 (59.6)	255 (81.0)	27 (1.0)
Adherence	120 (4.5)	4 (1.1)	83 (4.1)	33 (1.1)	25 (0.9)
Well-defined limits	1917 (71.5)	247 (70.4)	1567 (77.6)	103 (32.6)	27 (1.0)
Limits visible after palpation	2292 (85.4)	294 (83.8)	1737 (86.0)	261 (82.9)	26 (1.0)
Type of surgery					
Classical	2637 (98.1)	350 (99.7)	1986 (98.3)	299 (94.9)	2 (0.08)
Mohs surgery	15 (0.56)	0	11 (0.54)	4 (1.3)	0 (0)
Histo 3D	35 (1.3)	1 (0.3)	22 (1.1)	12 (3.8)	0 (0)
Clinical margins (mm)	3.8 ± 0.8 [1-12]				
Clinical Depth margins					
Dermis	18 (0.67)	3 (0.9)	12 (0.6)	3 (0.95)	0 (0)
Hypodermis	1878 (70.0)	308 (87.7)	1406 (69.6)	164 (52.1)	0 (0)
Aponevrosis	560 (20.9)	32 (9.1)	452 (22.4)	76 (24.1)	0 (0)
Muscle	217 (8.1)	8 (2.3)	141 (7.0)	68 (21.6)	0 (0)
Cartilage	7 (0.3)	0 (0)	5 (0.3)	2 (0.6)	0 (0)
Fascia	3 (0.1)	0 (0)	2 (0.1)	1 (0.3)	0 (0)
Not determined (ND)	27 (1.0)				

Numbers followed by percentage ()

ND: not determined

Table 3. Characteristics of histological subtypes of BCCs

Numbers followed by percentage ()

	BCCs	Superficial	Nodular	Infiltrative	Micronodular	Morpheaform	Others BCC	Indetermined
Total number of BCCs reviewed	2274/2607	347 (15.3)	1087 (47.8)	765 (33.6)	36 (1.6)	16 (0.7)	15 (0.7)	8 (0.4)
Signs of prior biopsy	384/473	62 (17.9)	134 (12.3)	165 (21.6)	10 (27.8)	6 (37.5)	0 (0)	7 (87.5)
Ability to diagnose a BCC (%)	88.5							
Ulceration	641 (28.6)	24 (6.9)	246 (22.6)	349 (45.6)	14 (38.9)	5 (31.3)	3 (20.0)	Not possible
Keratinocytes connection	2071 (92.2)	344 (99.1)	957 (88.0)	711 (92.9)	33 (91.7)	12 (75.0)	12 (80.0)	Not possible
Follicules connection	592 (26.4)	103 (29.7)	255 (23.5)	216 (28.2)	11 (30.6)	3 (8.3)	4 (26.7)	Not possible
Anatomical Distribution								
High Risk	958 (42.1)	47 (13.5)	493 (45.4)	387 (50.6)	15 (41.6)	8 (50.0)	2 (13.3)	6 (75.0)
Intermediate Risk	685 (30.1)	70 (20.1)	343 (31.6)	254 (33.2)	9 (25.0)	6 (37.5)	2 (13.3)	1 (12.5)
Low Risk	621 (27.3)	229 (66.0)	244 (22.4)	124 (16.2)	11 (30.6)	2 (12.5)	10 (66.7)	1 (12.5)
Genitalia	4 (0.2)	0 (0)	3 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)	0 (0)
Not determined	6 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.4)	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infiltration								
Papillaris dermis	361 (16.0)	320 (92.2)	30 (2.8)	10 (1.3)	0 (0)	0 (0)	1 (6.7)	0 (0)
Superficial reticular dermis	832 (36.8)	26 (7.5)	556 (51.1)	226 (29.5)	13 (36.1)	3 (18.8)	7 (46.7)	1 (12.5)
Integrity of the reticular dermis	884 (39.1)	0 (0)	484 (44.5)	371 (48.5)	19 (52.8)	6 (37.5)	3 (20.0)	1 (12.5)
Superficial subcutis	42 (1.9)	0 (0)	4 (0.4)	36 (4.7)	0 (0)	2 (12.5)	0 (0)	0 (0)
Integrity of subcutis	85 (3.8)	0 (0)	5 (0.5)	74 (9.7)	2 (5.6)	2 (12.5)	2 (13.3)	0 (0)
Muscle	34 (1.5)	0 (0)	2 (0.2)	29 (3.8)	2 (5.6)	1 (6.3)	0 (0)	0 (0)
Cartilage	1 (0.04)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Not possible	23 (1.0)	1 (0.3)	5 (0.5)	9 (1.2)	0 (0)	2 (12.5)	0 (0)	6 (75.0)
Depth infiltrate								
Pushing	1495 (66.6)	345 (99.4)	1054 (97.0)	68 (8.9)	16 (44.4)	0 (0)	11 (73.3)	
Infiltrative	749 (33.4)	1 (0.3)	27 (2.5)	684 (89.4)	20 (55.6)	14 (87.5)	3 (20.0)	
Lateral infiltrate								
Pushing	1716 (76.5)	345 (99.4)	1063 (97.8)	265 (34.6)	30 (83.3)	0 (0)	12 (80.0)	
Infiltrative	528 (25.3)	1 (0.3)	18 (1.7)	487 (63.7)	6 (16.7)	14 (87.5)	2 (13.3)	
Sclerotic stroma	244 (10.8)	7 (2.0)	21 (1.9)	200 (26.1)	1 (2.8)	15 (93.8)	0 (0)	
Inflammatory infiltrate	703 (31.2)	71 (20.5)	219 (20.1)	387 (50.6)	15 (41.7)	7 (43.8)	4 (26.7)	
Neurotropism	40 (1.8)	0 (0)	0 (0)	35 (4.6)	2 (5.6)	3 (18.8)	(0)	

Table 4. Corresponding clinical-histological subtypes after reviewed.

Histological subtypes	Clinical subtypes			
	Superficial n=351	Nodular n=2020	Morpheiform n=315	ND n=24
Superficial	173 (49.3)	150 (7.4)	17 (5.4)	
Nodular	67 (19.1)	937 (46.4)	77 (24.4)	
Infiltrative	43 (12.3)	554 (27.4)	164 (52.1)	
Micronodular	1 (0.3)	29 (1.4)	5 (1.6)	
Morpheiform	1 (0.3)	4 (0.2)	11 (3.5)	
Others BCC	1 (0.3)	13 (0.6)	1 (0.3)	
Not possible	0 (0)	7 (0.3)	1 (0.3)	
No BCCs	48 (13.7)	249 (12.3)	33 (10.5)	
Not determinated	17 (4.8)	77 (3.8)	6 (1.9)	

Numbers followed by percentage ()

ND: not determinated

Table 5. Clinical criteria with corresponding histological subtypes after reviewed

Clinical criteria	Histological subtypes after reviewed				
	Superficial n= 347	Nodular n= 1087	Infiltrative n= 765	Micronodular n= 36	Morpheaform n= 16
Clinical ulceration	20 (5.7)	226 (20.8)	353 (46.1)	8 (22.2)	5 (31.3)
Induration	73 (21.0)	610 (56.1)	538 (70.3)	20 (55.6)	12 (75.0)
Adherence	6 (1.7)	26 (2.4)	69 (9.0)	0 (0)	1 (6.3)
Well-defined limits	233 (67.1)	841 (77.4)	481 (62.9)	22 (61.1)	9 (56.3)
Limits visible after palpation	294 (84.7)	954 (87.8)	638 (83.4)	27 (75.0)	13 (81.3)

Numbers followed by percentage ()

Figure 2. Anatomical distribution according to the histopathological subtypes, after reviewed.

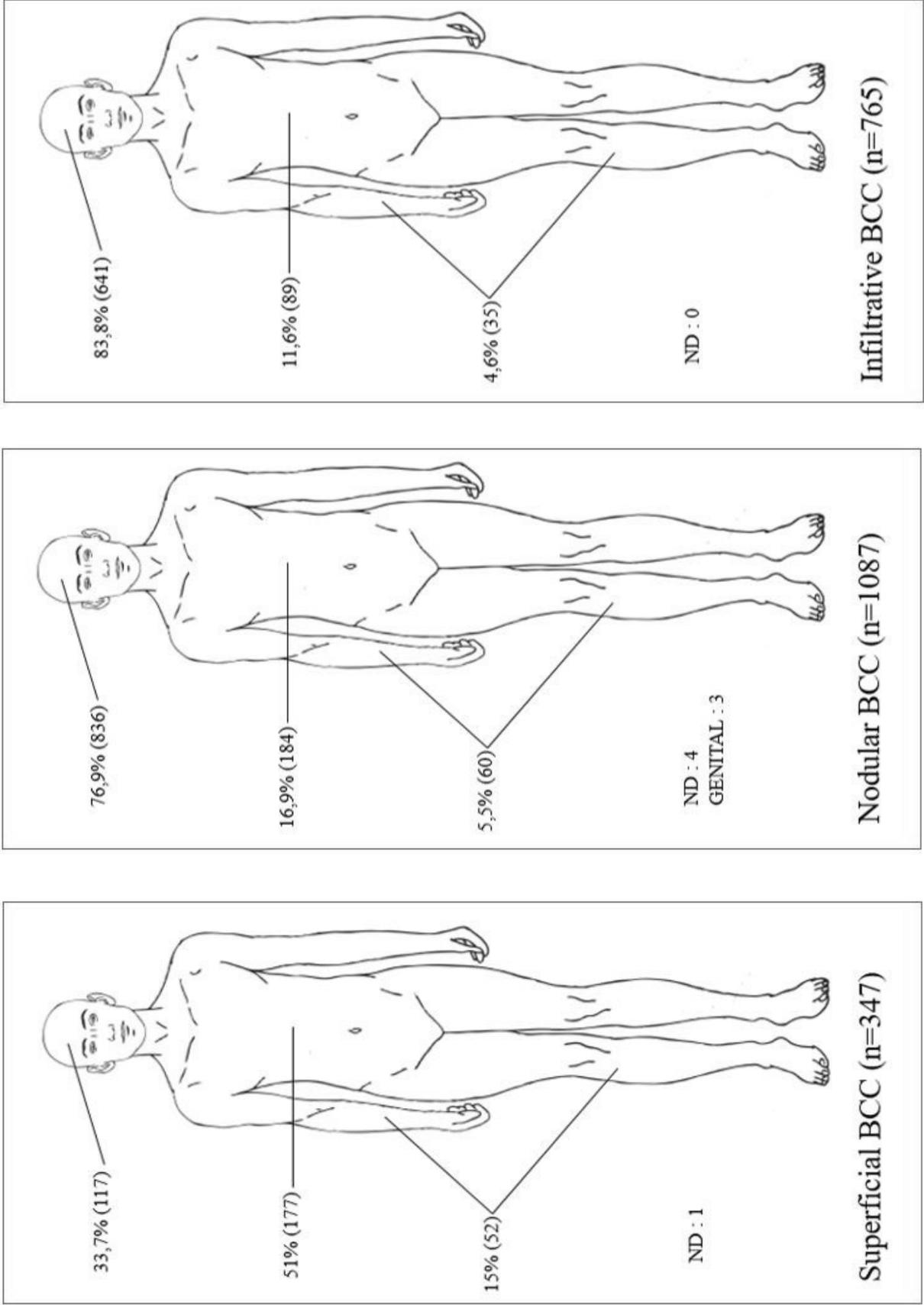
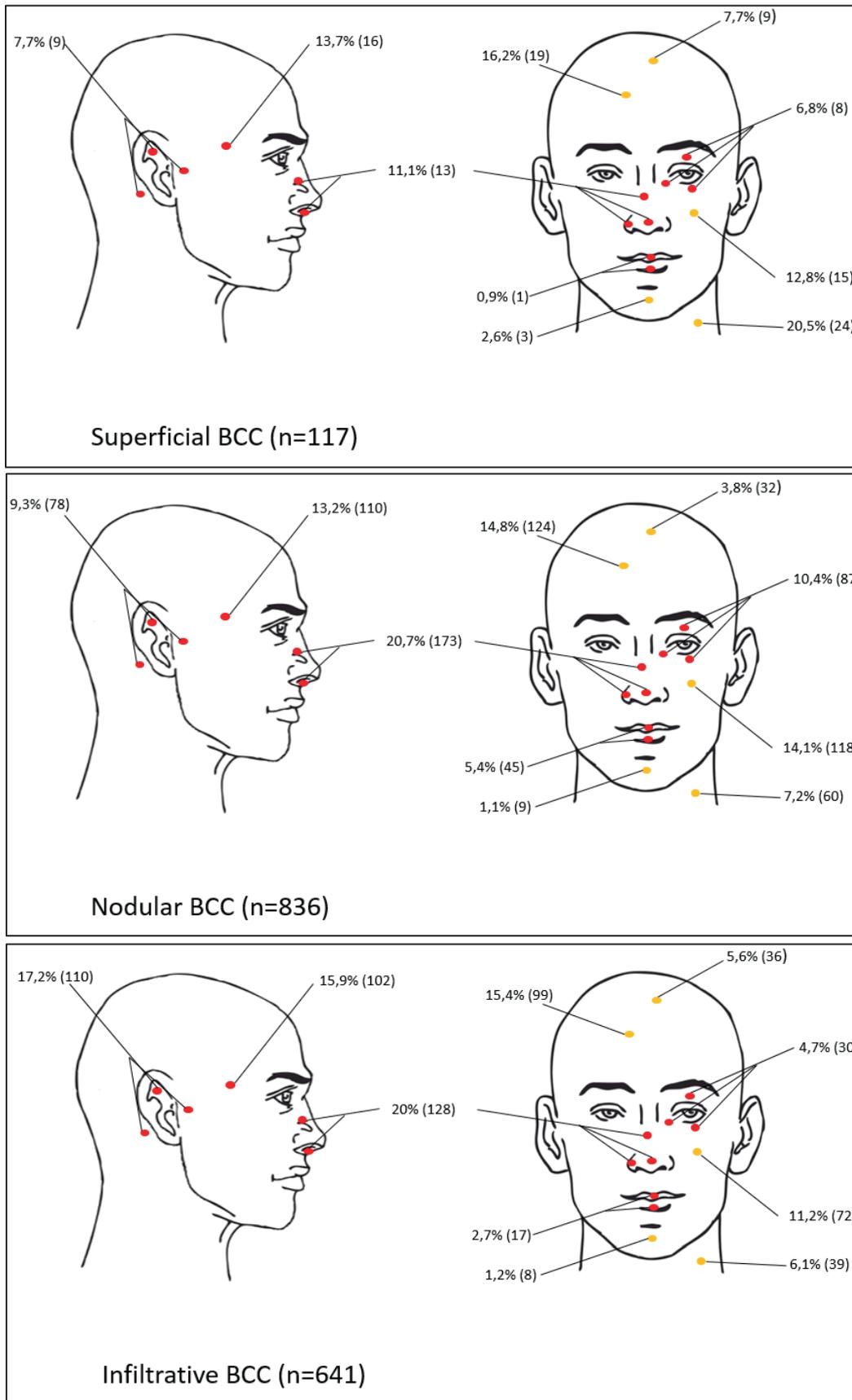


Figure 3. High and intermediate anatomical risk location according to the histopathological subtypes after reviewed.



REFERENCES

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):1069–80.
2. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR, Coldiron BM. Incidence Estimate of Nonmelanoma Skin Cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the U.S. Population, 2012. *JAMA Dermatol*. 2015 Oct;151(10):1081–6.
3. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006 Jan 2;184(1):6–10.
4. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB, Goldman ND, Acostamadiedo JM, et al. Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Mar;48(3):425–9.
5. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatol Basel Switz*. 2008;216(3):194–9.
6. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2262–9.
7. Mosterd K, Krekels GAM, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BAB, Dirksen CD, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol*. 2008 Dec;9(12):1149–56.
8. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol*. 2014 Jun;24(3):312–29.
9. Bichakjian CK, Olencki T, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Berg D, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2016 May;14(5):574–97.
10. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Dec;23(6 Pt 1):1118–26.
11. Lang PG, Maize JC. Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Feb;14(2 Pt 1):186–96.
12. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2006 Feb;19 Suppl 2:S127-147.
13. Coulomb A, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation (ANAES). [Recommendations for basal cell carcinoma]. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2004 Jul;131(6–7 Pt 2):661–756.

14. Nedved D, Tonkovic-Capin V, Hunt E, Zaidi N, Kucenic MJ, Graves JJ, et al. Diagnostic concordance rates in the subtyping of basal cell carcinoma by different dermatopathologists. *J Cutan Pathol.* 2014 Jan;41(1):9–13.
15. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol.* 1997 May;133(5):593–6.
16. Naldi L, DiLandro A, D'Avanzo B, Parazzini F. Host-related and environmental risk factors for cutaneous basal cell carcinoma: evidence from an Italian case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Mar;42(3):446–52.
17. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002 Jul;147(1):41–7.
18. Walther U, Kron M, Sander S, Sebastian G, Sander R, Peter RU, et al. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br J Dermatol.* 2004 Jul;151(1):170–8.
19. Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol.* 2006 Aug;155(2):401–7.
20. McKenzie CA, Chen AC, Choy B, Fernández-Peñas P, Damian DL, Scolyer RA. Classification of high risk basal cell carcinoma subtypes: experience of the ONTRAC study with proposed definitions and guidelines for pathological reporting. *Pathology (Phila).* 2016 Aug;48(5):395–7.
21. Kaur P, Mulvaney M, Carlson JA. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis. *Am J Dermatopathol.* 2006 Aug;28(4):293–307.
22. Takenouchi T, Nomoto S, Ito M. Factors influencing the linear depth of invasion of primary basal cell carcinoma. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2001 Apr;27(4):393–6.
23. Welsch MJ, Troiani BM, Hale L, DeTondo J, Helm KF, Clarke LE. Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jul;67(1):47–53.
24. Nicoletti G, Brenta F, Malovini A, Jaber O, Faga A. Sites of Basal cell carcinomas and head and neck congenital clefts: topographic correlation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2014 Jun;2(6):e164.
25. Armstrong LTD, Magnusson MR, Guppy MPB. The Role of Embryologic Fusion Planes in the Invasiveness and Recurrence of Basal Cell Carcinoma: A Classic Mix-Up of Causation and Correlation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015 Dec;3(12):e582.
26. Yalcin O, Sezer E, Kabukcuoglu F, Kilic AI, Sari AG, Cerman AA, et al. Presence of ulceration, but not high risk zone location, correlates with unfavorable histopathological subtype in facial basal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(11):15448–53.

27. Jarell AD, Mully TW. Basal cell carcinoma on the ear is more likely to be of an aggressive phenotype in both men and women. *J Am Acad Dermatol*. 2012 May;66(5):780–4.
28. Presser SE, Taylor JR. Clinical diagnostic accuracy of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1987 May;16(5 Pt 1):988–90.
29. Ahnlide I, Bjellerup M. Accuracy of clinical skin tumour diagnosis in a dermatological setting. *Acta Derm Venereol*. 2013 May;93(3):305–8.
30. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):67–75.
31. Ek EW, Giorlando F, Su SY, Dieu T. Clinical diagnosis of skin tumours: how good are we? *ANZ J Surg*. 2005 Jun;75(6):415–20.
32. Har-Shai Y, Hai N, Taran A, Mayblum S, Barak A, Tzur E, et al. Sensitivity and positive predictive values of presurgical clinical diagnosis of excised benign and malignant skin tumors: a prospective study of 835 lesions in 778 patients. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Dec;108(7):1982–9.
33. Heal CF, Raasch BA, Buettner PG, Weedon D. Accuracy of clinical diagnosis of skin lesions. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):661–8.
34. Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS, Shahshahani MM, Rahbar Z, Damavandi MR, et al. Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Feb;28(2):250–3.
35. Haws AL, Rojano R, Tahan SR, Phung TL. Accuracy of biopsy sampling for subtyping basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jan;66(1):106–11.
36. Christensen E, Mjones P, Grimstad Ø, Rørdam OM, Foss OA. Diagnostic Accuracy in Subtyping Basal Cell Carcinoma by Clinical Diagnosis Compared with Punch Biopsy. *Acta Derm Venereol*. 2016 Aug 23;96(6):862–3.
37. Roozeboom MH, Mosterd K, Winnepenninckx VJL, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Agreement between histological subtype on punch biopsy and surgical excision in primary basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Jul;27(7):894–8.
38. Roozeboom MH, Kreukels H, Nelemans PJ, Mosterd K, Winnepenninckx VJL, Abdul Hamid MA, et al. Subtyping basal cell carcinoma by clinical diagnosis versus punch biopsy. *Acta Derm Venereol*. 2015 Nov;95(8):996–8.
39. Wolberink E a. W, Pasch MC, Zeiler M, van Erp PEJ, Gerritsen MJP. High discordance between punch biopsy and excision in establishing basal cell carcinoma subtype: analysis of 500 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug;27(8):985–9.

DISCUSSION, RESULTATS COMPLEMENTAIRES ET PERSPECTIVES

Cette étude observationnelle est basée sur la constitution d'une cohorte multicentrique prospective. Elle permet de disposer d'une base de données recueillies de manière standardisée au diagnostic (fiches cliniques, photographies, compte-rendu anatomopathologique initial, relecture histologique) et également au cours du suivi (fiches cliniques).

Nous avons rapporté dans ce travail une première étape de son utilisation avec les résultats de l'évaluation clinique et leur correspondance histologique après relecture de l'ensemble des prélèvements par 3 experts.

Pour mémoire, **l'objectif principal** de notre étude était d'évaluer le degré de concordance entre agressivité clinique supposée et agressivité histologique sur une cohorte prospective observationnelle de CBC opérés.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer :

- si la localisation clinique à risque ou non était préférentiellement associée à un sous-type histologique
- le taux de concordance du score d'agressivité clinique entre l'évaluation initiale et celle du comité de pilotage (sur photographies)
- le taux de concordance du sous-type histologique entre lecture initiale et relecture
- la performance diagnostique des dermatologues français

Nous avons ainsi une évaluation en temps réel « photographique » de l'épidémiologie des CBC en pratique clinique en France.

La plupart des CBC traités chirurgicalement sont opérés sans biopsie préalable (71%) et siègent préférentiellement sur la face et le cou (73,1 %).

La majorité des patients consulte après une longue période (17,5 mois) et au vu du préjudice esthétique et fonctionnel que certaines chirurgies carcinologiques peuvent occasionner, une formation et une sensibilisation au dépistage auprès des généralistes semblent nécessaires, en particulier chez les patients de plus de 55 ans (88,6 %). Ceci est déjà le cas dans certains pays comme en Australie (15) où l'incidence des CBC dépasse 800 cas/100000 habitants.

L'analyse de la correspondance histologique (après relecture) des CBC de notre étude a mis en évidence les sous-types majoritaires et minoritaires correspondant aux sous-types cliniques.

Nous avons également pu déterminer la performance diagnostique des dermatologues français (88,5%) que nous détaillons un peu plus bas.

Nous avons mis en évidence de manière significative une association entre CBC infiltrants trabéculaires et zone à haut-risque de récurrence ($p < 0,0001$) de même qu'entre l'induration à la palpation et l'infiltration en profondeur (ensemble du derme-hypoderme-muscle) ($p < 0,0001$).

Nous avons ensuite entrepris de définir un score d'agressivité clinique et un score d'agressivité histologique par les 2 comités d'experts et cherché si ceux-ci étaient concordants.

A partir des données cliniques

Pour rappel, 2710 lésions évocatrices de CBC ont été incluses entre Mars et Décembre 2015.

Evaluation de la cohorte selon la classification ANAES 2004

En prenant les critères préalablement définis par l'ANAES, nous avons classé les différents CBC de la cohorte en fonction de leur groupe pronostique correspondant.

En incluant le critère clinique sclérodermiforme comme cela est le cas dans la classification (cf. page 24-25), 26,1 % étaient des CBC à haut risque (HR), 34 % à risque intermédiaire (RI) et 40 % à bas risque (BR) (**Tableau 6**).

En excluant ce même critère (« sclérodermiforme »), c'est à dire en ne prenant comme critères uniquement la localisation et la taille des tumeurs, 20 % étaient des CBC à HR, 43 % à RI et 36,9 % à BR.

Il existe donc une **discordance** dans cette classification, le terme clinique de sclérodermiforme (subjectif, dépendant de l'observateur) classant d'emblée un même CBC dans le groupe à haut risque (quelle que soit sa taille et/ou localisation). Or parmi ces sous-types cliniques de sclérodermiformes : 52,1 % (n=164) étaient des infiltrants trabéculaires, 24,4 % (n=77) des nodulaires, 5,4 % (n=17) des superficiels et 3,5 % (n=11) des vrais sclérodermiformes après relecture histologique (cf **tableau 4** page 43). Certaines lésions ont donc **un risque de récurrence surestimé**.

Tableau 6. Classification des CBC suspectés cliniquement selon la classification ANAES 2004.

Score ANAES	1-Bas risque	2-Risque intermédiaire	3-Haut risque
En prenant en compte le sous-type clinique à haut risque	1067 (40)	909 (34)	697 (26,1)
En prenant uniquement la taille et la localisation	987 (36,9)	1150 (43)	535 (20)

Evaluation de la cohorte selon les critères cliniques NCCN 2016

En prenant en compte les critères cliniques définis par le NCCN 2016 (cf. page 26), 53,7% des CBC de notre étude appartenaient au groupe à haut risque et 46,4 % au groupe à bas risque (**Tableau 7**).

Contrairement à l'ANAES, la classification NCCN clinique (avant excision) ne prend en compte que la localisation, la taille et les limites bien ou mal définies.

L'inconvénient de cette classification est son caractère moins discriminant, à savoir bas risque versus haut-risque sans y associer un groupe à risque intermédiaire. Des marges d'exérèse de 4 mm sont proposées pour le groupe à bas risque, et des marges plus importantes pour le groupe à haut risque soit par chirurgie classique (sans qu'un chiffre soit proposé), soit par chirurgie de Mohs.

Tableau 7. Classification des CBC suspectés cliniquement selon la classification NCCN 2016.

	NCCN 2016
Low risk	1239 (46,4)
High risk	1424 (53,7)

Evaluation de la cohorte selon les critères de l’Australian Cancer Network

Cette classification énumère uniquement les facteurs de mauvais pronostic sans proposer de classer les CBC dans un groupe pronostique. Nous n’avons donc pas utilisé ces critères pour classer nos CBC suspectés cliniquement.

Réflexion autour de l’élaboration d’un score d’agressivité clinique

Dans notre étude, les dermatologues devaient à l’inclusion essayer d’évaluer l’agressivité supposée du CBC dont ils allaient réaliser l’exérèse (en fonction de son risque de récurrence) :

- 1 : risque faible,
- 2 : risque modéré,
- 3 : risque élevé,
- 4 : risque très élevé.

A partir des photographies réalisées et des caractéristiques cliniques de la fiche concernant l’infiltration, le groupe de cliniciens du comité de pilotage composé de 4 membres praticiens (hospitaliers et libéraux JMA, MBB, OC, JYB) a ensuite estimé le score d’agressivité clinique pour l’ensemble des CBC. Ces 4 membres sont experts dans leur domaine (Oncodermatologie et chirurgie carcinologique).

Les CBC de risque modéré étaient les plus fréquents dans les 2 cas (46,5% versus 54,9%) (**Tableau 8**). De manière intéressante le score très élevé était de 1,9% quel que soit l’évaluateur clinicien ou anapath. Le taux de concordance entre les 2 évaluations était à l’inverse faible (0,353, **tableau 9**) ce qui signifie une grande variabilité interindividuelle et met en exergue la nécessité de définir des critères précis objectifs. L’objectif après réflexion autour de l’élaboration de ce score était de définir un algorithme pratique et de le tester de nouveau.

La validité de ce score sera testée en tirant au hasard des cas (cliniques et histologiques) et en calculant le kappa inter-observateur.

Tableau 8. Score d’agressivité clinique initiale estimé par le dermatologue et par le groupe d’experts (nombre de CBC suivi du pourcentage entre parenthèses).

Score d'agressivité clinique	Par le dermatologue	Par le groupe d'expert
1-Faible	977 (36,4)	649 (24,3)
2-Modéré	1248 (46,5)	1465 (54,9)
3-Elevé	409 (15,2)	504 (18,9)
4-Très élevé	51 (1,9)	50 (1,9)

Tableau 9. Taux de concordance entre l’évaluation initiale effectuée par le dermatologue et celle effectuée par le groupe d’experts.

	Kappa	IC95inf	IC95sup
Variables en 4 classes	0,353	0,325	0,380

Concordance estimée entre score d'agressivité clinique évalué par le groupe d'experts et score ANAES

Nous avons cherché à estimer le taux de concordance entre classification ANAES et score d'agressivité estimé par les cliniciens du groupe de pilotage.

Pour cela les scores élevés et très élevés (3 et 4) ont été fusionnés afin d'avoir 3 groupes pronostiques dans les 2 cas.

En excluant le caractère sclérodermiforme le taux de concordance était de 0,580 soit modéré (**Tableau 10**). Lorsqu'à l'inverse nous l'incluons, le taux kappa de concordance diminuait (0,518). Ainsi lorsque le terme clinique de sclérodermiforme (subjectif, dépendant de l'observateur) est pris en compte, le taux de concordance entre l'examen initial du dermatologue et celui des experts est plus faible.

Tableau 10. Taux de concordance entre l'évaluation par le groupe d'experts et la classification ANAES.

	Kappa	IC95inf	IC95sup
Avec sous-types	0,518	0,493	0,544
Sans sous-types	0,580	0,555	0,605

Proposition d'un premier algorithme clinique

A partir des différentes observations précédentes, nous avons élaboré avec le groupe de cliniciens un 1^{er} algorithme de prise en charge clinique (**Annexe 3**), en prenant en compte comme critères, la localisation, la taille, le caractère bien ou mal défini des limites et le caractère induré.

Pour le créer, une 1^{ère} relecture clinique à partir d'une sélection au hasard de l'iconographie (n=353) a été réalisée, avec un 1^{er} algorithme à l'issue. Puis l'ensemble de la cohorte a été relu, et réparti en 4 afin que chaque investigateur donne un score clinique à chaque CBC séparément. Nous avons choisi d'inclure en plus du caractère induré les limites floues ou spontanément visibles car ce critère semble pertinent malgré le fait que l'association ne soit pas significative dans nos résultats.

A partir des données histologiques

Taux de concordance entre le sous-type histologique initial et la relecture des lames par le groupe d'experts

Le taux de concordance entre le diagnostic histologique initial et la relecture par les 3 experts était élevé (taux kappa 0,650) (**Tableau 11**). Il existait donc une bonne concordance entre diagnostic initial fait par l'anatomopathologiste de ville et la relecture faite par les experts dans les centres de références.

Tableau 11. Taux de concordance entre diagnostic histologique initial et diagnostic histologique après relecture par le groupe d'experts.

Kappa	IC95inf	IC95sup
0,650	0,622	0,678

Diagnostiques différentiels des CBC

Parmi les 2607 lésions analysées et relues, 333 (12,8%) n'étaient pas des CBC. Il s'agissait principalement de : remaniements cicatriciels après biopsie (n=91, 27,8%), tumeurs annexielles (n=88, 26,4%) dont 62 trichoblastomes, 7 carcinomes trichoblastiques et 4 trichoépithéliomes. Seulement 4,2% (n=14) avait été classé CBC par le 1^{er} pathologiste.

Parmi les lésions non biopsiées préalablement, les trichoblastomes et les CSC représentaient les diagnostics différentiels principaux (**Tableau 12**).

Lorsque l'on regarde la correspondance clinique en l'absence de biopsie préalable, la majorité de ces lésions était confondues avec des CBC nodulaires (**Tableau 13**).

Tableau 12. Diagnostiques différentiels des CBC après relecture histologique. Nombre suivi du pourcentage entre parenthèses ().

	Non CBC	Biopsie préalable	Classés CBC par l'anapath initial
Diagnostiques différentiels	333 (100)	89 (26,7)	14 (4,2)
Cicatrices fibreuses	91 (27,3)	91 (100)	0 (0)
Carcinome épidermoïdes	67 (20,1)	1 (1,5)	3 (4,5)
Tumeurs annexielles dont :	88 (26,4)	16 (18,2)	11 (12,5)
-Trichoblastomes	62 (18,6)	9 (14,5)	7 (11,3)
-Carcinomes trichoblastiques	7 (2,1)	3 (42,9)	4 (57,1)
-Trichoépithéliomes	4 (1,2)	1 (25)	0 (0)

Tableau 13. Correspondance clinique des diagnostics différentiels histologiques. Nombre de CBC suivi du pourcentage entre parenthèses ().

Diagnostic histologique	Diagnostic clinique		
	CBC nodulaire	CBC superficiel	CBC sclérodermiforme
Carcinomes épidermoïdes	51 (77,2)	11 (16,7)	4 (7,8)
Trichoblastomes	53 (88,3)	0 (0)	7 (11,6)
Carcinomes trichoblastiques	7 (100)	0 (0)	0 (0)
Trichoépithéliomes	3 (75)	0 (0)	1 (25)

Réflexion autour de l'élaboration d'un score d'agressivité histologique

De la même manière que sur le plan clinique, le groupe d'experts relecteurs histologiques a cherché à classer les CBC selon un score d'agressivité. A partir des lames d'histologie des CBC, le groupe d'experts spécialisés en Dermatopathologie Carcinologique a lui aussi classé les tumeurs en fonction de leur agressivité histologique.

La relecture histologique a permis de mettre en évidence un grand nombre de tumeurs annexielles (n=88, 26,4 %) dont une 2^{ème} étude observationnelle est prévue.

1,5% (n= 34), des CBC était classé comme à risque très élevé de récurrence, 16,2% (n=365) à risque élevé, 52,6% (n=1184) à risque modéré et 29,6% (n=667) à risque faible de récurrence (**Tableau 14**).

De la même manière un premier scoring a été réalisé, puis une réflexion à 3 experts afin de définir les groupes, puis une nouvelle relecture de toute la cohorte.

Tableau 14. Score d'agressivité histologique estimé par le groupe d'experts (nombre de CBC suivis du pourcentage entre parenthèses).

Score d'agressivité histologique	Par le groupe d'expert
Faible	667 (29,6)
Modéré	1184 (52,6)
Elevé	365 (16,2)
Très élevé	34 (1,5)

A partir des données combinées

Taux de concordance entre le score d'agressivité clinique par le groupe d'experts et le score d'agressivité histologique.

Le taux de concordance entre les 2 groupes était faible (taux kappa 0,281) (Tableau 15). Ce taux faible de concordance peut être expliqué par le fait que le score d'agressivité histologique ne prend pas en compte la localisation contrairement au score clinique.

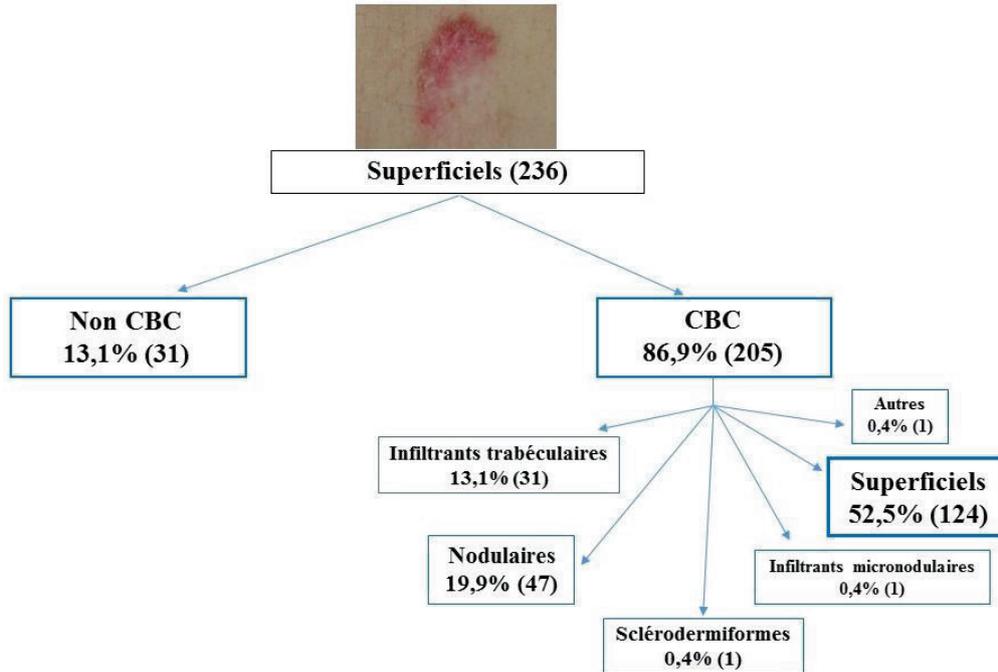
Tableau 15. Taux de concordance entre agressivité clinique estimée par le groupe d'experts et agressivité histologique estimée par les relecteurs.

Kappa	IC95inf	IC95sup
0,281	0,248	0,313

Performance diagnostique des dermatologues en fonction du sous-type histologique.

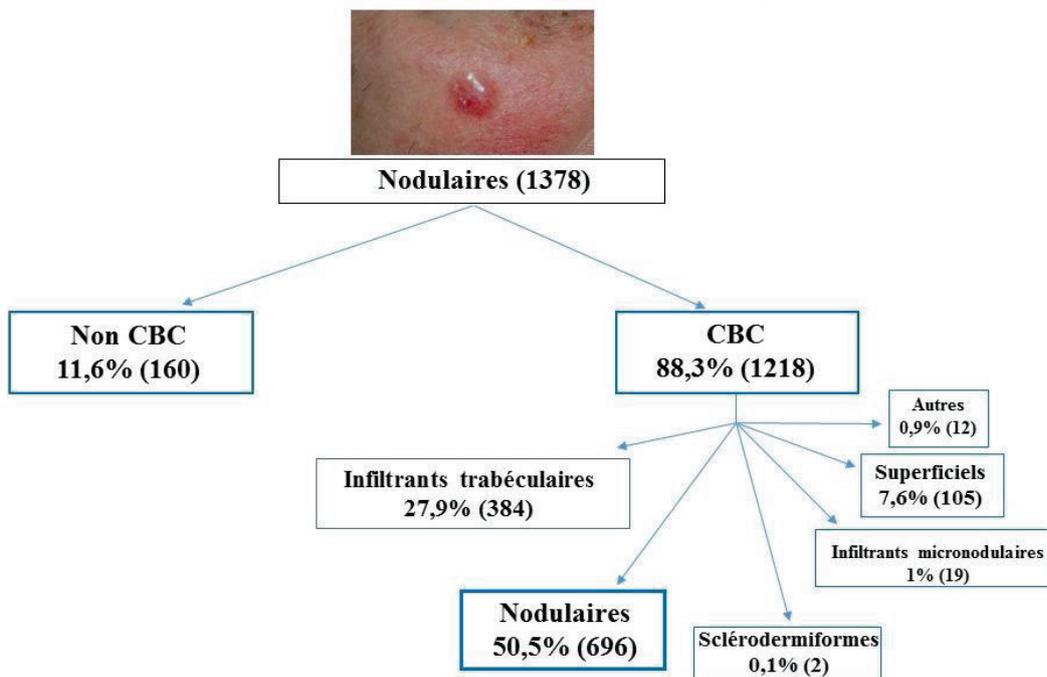
En l'absence stricte de biopsie (pouvant influencer le jugement), si les dermatologues identifiaient un **CBC comme étant superficiel** : celui-ci était un CBC histologique dans 86,9%, un CBC superficiel histologique dans 52,5% des cas (Figure 4). Les non CBC étaient principalement des CSC (n=10, 32,2%), des kératoses actiniques (n=5, 16%), des naevus (n=4, 12,9%). A noter qu'il n'y avait aucune tumeur annexielle.

Figure 4. Performance diagnostique des CBC cliniques superficiels par les dermatologues.



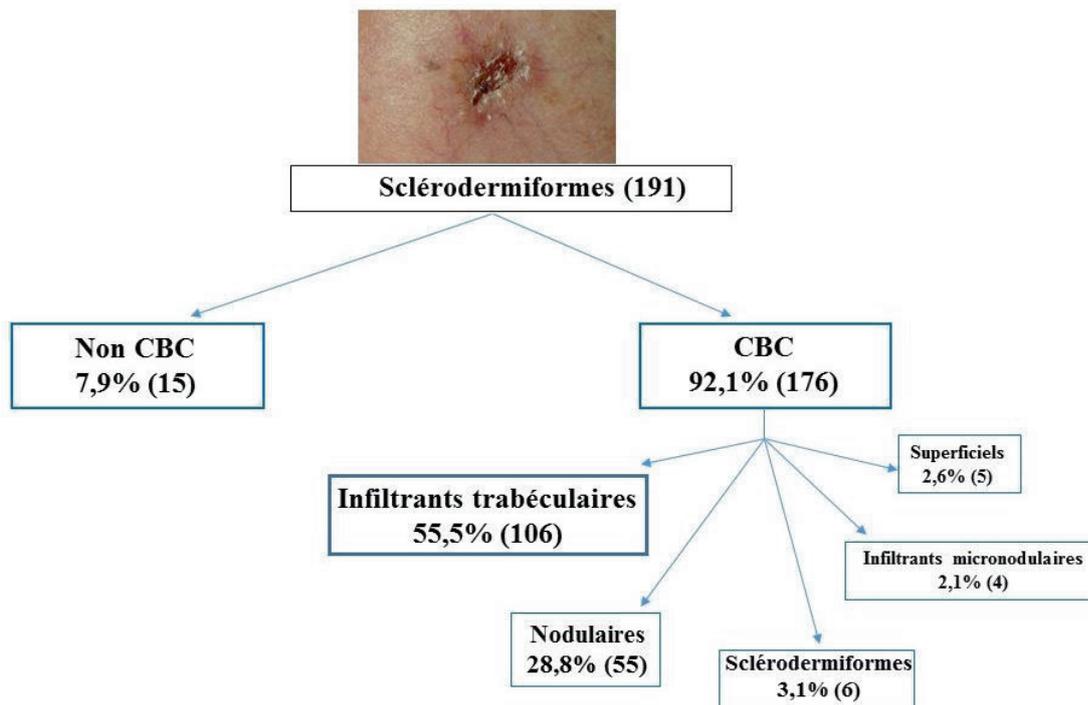
Si les cliniciens identifiaient un **CBC comme étant nodulaire** : celui-ci était un CBC histologique dans 88,3% des cas, un CBC nodulaire histologique dans 50,5% des cas (**Figure 5**). A noter que dans 27,9% (n=384) des cas ils identifiaient un **CBC infiltrant trabéculaire**. Sous-estimaient-ils l'agressivité du CBC ? Non si l'on s'en réfère aux recommandations ANAES. Les non CBC étaient principalement des tumeurs annexielles (n=64, 40%) dont la majorité de trichoblastomes (n=46), des CSC (n=48, 30%), des kératoses actiniques (n=8, 5%) et séborrhéiques (n=5, 3%).

Figure 5. Performance diagnostique des CBC cliniques nodulaires par les dermatologues.



Si les cliniciens identifiaient un CBC comme étant sclérodermiforme : celui-ci était un CBC histologique dans 92,1% des cas, un CBC sclérodermiforme histologique dans 3,1% des cas (Figure 6), un CBC infiltrant trabéculaire dans 55,5%. A noter que dans 28,8% des cas, ils identifiaient en réalité un CBC nodulaire histologique. **Surestimaient-ils l'agressivité du CBC ?** Très probablement étant donné que ce critère clinique entre en compte dans les choix des marges de la classification ANAES (cf page 24-25). Les non CBC étaient principalement des tumeurs annexielles (n=8, 53%) dont la majorité de trichoblastomes (n=7), des CSC (n=4, 26,7%), des kératoses actinique (n=2, 13%).

Figure 6. Performance diagnostique des CBC cliniques sclérodermiformes par les dermatologues.



CONCLUSION ET PERSPECTIVES

En conclusion, ce travail avait pour finalité d'améliorer la prise en charge chirurgicale des CBC et pourrait déjà constituer un argument pour une révision des recommandations actuelles de bonnes pratiques, notamment en éliminant le terme de sclérodermiforme, en privilégiant la localisation dans le raisonnement clinique, et en incluant le caractère induré à la palpation.

Une sensibilisation au dépistage pourrait être proposée auprès des généralistes (notamment en milieu rural où les patients sont isolés et ne voient souvent que leur médecin traitant).

L'élaboration d'une nouvelle classification pratique et adaptée à la prise en charge -car mieux corrélée à la clinique et à l'histologie est un des développements en cours issu des résultats de cette thèse.

Les patients inclus dans la cohorte CAC-CBC sont actuellement suivis et réévalués à 6 mois, 1 an et 3 ans afin de pouvoir:

- identifier des facteurs de récurrence à 3 ans, en particulier l'impact pronostique des critères décrits par l'ANAES (localisation, taille, sous-types anatomo-cliniques) et des critères non évalués : épaisseur (Breslow), niveau et mode d'infiltration de la tumeur.

- mettre en pratique et valider le score d'agressivité clinique et histologique en démontrant que celui-ci est applicable et reproductible.

- déterminer le taux de récurrence à 6 mois, un an et 3 ans et le risque de faire un nouveau CBC.

Evaluation de la corrélation anatomo-clinique de 2710 carcinomes basocellulaires : à propos de la cohorte prospective CAC-CBC

Introduction. Trois types cliniques et quatre histologiques de carcinome basocellulaire (CBC) ont été individualisés par les recommandations de l'ANAES en 2004. L'examen clinique initial guidant le choix thérapeutique repose sur l'évaluation du sous-type histologique, ainsi le terme de « sclérodermiforme » utilisé pour la description clinique correspond à une terminologie histologique et ce type de CBC peut correspondre à la fois à un CBC sclérodermiforme, infiltrant trabéculaire, micronodulaire. Il apparaît donc important d'évaluer la correspondance entre diagnostic initial et diagnostic histologique.

Objectif. Déterminer le degré de concordance entre agressivité clinique supposée et agressivité histologique des CBC traités chirurgicalement.

Méthodes. Etude de cohorte prospective multicentrique nationale, incluant les CBC primitifs, non récidivés, en l'absence de génodermatose sous-jacente, traités par chirurgie puis réexaminés dans 3 centres experts après 1^{ère} analyse dans le laboratoire d'anatomo-pathologie du clinicien.

Résultat. 2710 lésions identifiées cliniquement comme des CBC ont été incluses entre Mars et Novembre 2015, 2274 CBC étaient confirmés histologiquement après relecture. La performance diagnostique des dermatologues français était de 88,5%. Concernant la correspondance anatomo-clinique, 49,3% des superficiels cliniques l'étaient sur le plan histologique, 46,4% des CBC nodulaires étaient nodulaires et 27,4 % infiltrants trabéculaires, alors que seulement 3,5 % des CBC sclérodermiformes cliniques étaient sclérodermiformes (52,1 % étaient infiltrants trabéculaires). Le sous-type trabéculaire infiltrant était associé aux zones à haut risque de récurrence (zone H) ($p < 0,0001$). Le caractère induré à la palpation était associé de manière significative à l'infiltration en profondeur vue en histologie ($p < 0,0001$).

Discussion. Le terme clinique de sclérodermiforme ne semble pas adapté au vu de la faible correspondance histologique, le classant d'emblée dans le groupe à haut risque de récurrence selon l'ANAES. Il apparaît nécessaire d'améliorer cette classification en privilégiant la localisation dans le raisonnement clinique, en éliminant le terme sclérodermiforme, et en incluant le caractère induré. L'élaboration d'une nouvelle classification pratique et adaptée à la prise en charge car mieux corrélée entre clinique et histologie est un des développements en cours issue des résultats de cette étude.

Discipline : Dermatologie-Vénérologie

Mots-clés : Carcinome basocellulaire ; ANAES ; infiltration ; corrélation anatomo-clinique.

Correlation between clinical and histological pattern of 2710 basal cell carcinomas in a national prospective study: how to facilitate clinical decision-making?

Background. Although the French guidelines for BCCs are based on the clinical evaluation of the histological pattern, we sought to correlate in a national prospective study, clinical and corresponding histological subtypes of BCC after excision, in order to analyze clinicopathological correlation.

Objective. This multicentric prospective study was conducted in France between March and December 2015, including primary BCC without predisposing genodermatosis, treated by surgery, analyzed in the routine laboratory and then reviewed in 3 reference centers.

Results. Among the 2710 BCC clinically-identified BCC, 2274 were confirmed BCC after reviewed. The diagnostic performance of French dermatologists was 88.5% (n=1807). According to the clinical pattern, 49.3% of the superficial subtypes were really superficial after histological analysis, 46.4% of nodular were nodular (and 27.4% infiltrative), while only 3.5% of morpheaform were morpheaform/52.1% infiltrative. Infiltrative pattern appeared to be significantly associated with facial high-risk anatomical region ($p<0.001$). Induration of tumors was significantly associated with depth invasion ($p<0.0001$).

Conclusions. In our study, the low proportion of morpheaform and micronodular histological subtypes after expert reviewed may highlight the question: does the dermatologist need to focus on clinical subtypes to make treatment choice? High risk BCC are predominated on the head and neck where surgery is more difficult. We showed an association between infiltrative histopathological subtypes of BCCs and high-risk facial zones. Furthermore we are actually following the patients during 3 years in order to identify prognostic factors of recurrence and elaborating a new aggressive scoring of BCC.

Key words: carcinoma, basal cell; dermatopathology; correlation; clinical.

ANNEXES

a) **Sous-type clinique ANAES (un seul choix possible)**

- Superficiel
- Nodulaire
- Sclérodermiforme

	OUI	NON
<input type="checkbox"/> Ulcération	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Induration à la palpation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Fixe par rapport au plan profond	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <u>Limites cliniques :</u>		
Limites spontanément visibles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Limites visibles à l'étirement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

b) **Score global d'agressivité clinique estimée par l'investigateur (risque d'exérèse incomplète ou de récurrence) – Choix unique**

- 1 Faible**
- 2 Modéré**
- 3 Elevé**
- 4 Très élevé**

I) **PHOTOS NUMERIQUES REALISEES LE JOUR DE L'EXERESE :**

- ❖ **1 photo avec le NUMERO CENTRE-NUMERO PATIENT (haut de la fiche où se trouve l'étiquette)**
- ❖ **1 photo de la lésion sans dessin des marges**
- ❖ **1 photo de la lésion avec les limites de la tumeur et les marges dessinées**

Réalisée avec appareil photo, à 10 cm de distance standardisée.

Envoi par mail christine.alfaro@chu-bordeaux.fr (ARC coordonnateur)

II) **TRAITEMENT CHIRURGICAL**

- Chirurgie classique
- MOHS congélation (avec debulking)
- HISTO 3D (avec debulking)

a) **Marges cliniques latérales d'exérèse : mm (marge minimale)**

b) **Marges d'exérèse profondes :**

- Derme
- Hypoderme
- Aponévrose ou périchondre
- Muscle peaucier

Nom du responsable de l'inclusion :

Signature :

Date |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

FICHE RELECTURE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

AGRAFFER LE COMPTE-RENDU INITIAL DU PATHOLOGISTE AYANT D'ENVOYER LES LAMES

Fiche à adresser (mail : christine.alfaro@chu-bordeaux.fr ou par fax : 05-57-65-65-02) à l'ARC coordonnateur – Original à garder dans chaque centre de relecture dans la grande enveloppe du kit d'envoi reçue.

NOM DU PATHOLOGISTE RELECTEUR:

DATE DE RELECTURE: |_|_|||_|_|||_|_|||_|_|

IDENTITE DU PATIENT
COLLER ICI L'ETIQUETTE comportant le numéro du centre et le numéro du CBC

Initiales (Premières lettre Nom/Prénom) : |_|_| |_|_|

- Chirurgie classique
- MOHS congélation
- HISTO 3D muffin
- HISTO 3D gâteau

Biopsie préalable visible OUI NON

Diagnostic de CBC confirmé OUI NON* préciser :

***SI NON, NE PAS REMPLIR LE RESTE DE LA FICHE**

I) SOUS-TYPE ANAPATH ANAES

- Superficiel
- Nodulaire
- Sclérodermiforme
- Infiltrant trabéculaire
- Infiltrant micronodulaire
- Doute à préciser :
- Autres sous-type :

	OUI	NON
Connexion à l'épiderme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Connexion aux follicules	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ulcération	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II) NIVEAU D'INFILTRATION (DERNIERE STRUCTURE ENVAHIE)

- Derme papillaire
- Derme réticulaire (superficiel)
- Derme réticulaire en totalité
- Hypoderme
- Muscle
- Cartilage

I) MODE D'INFILTRATION /FRONT D'INVASION

En profondeur	Latéralement	
<input type="checkbox"/> Pushing (bien limité)	<input type="checkbox"/> Pushing (bien limité)	
<input type="checkbox"/> Pénétrant mal limité	<input type="checkbox"/> Pénétrant mal limité	
	OUI	NON
Stroma fibreux/scléreux (front d'invasion)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ilots lymphoïdes en profondeur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Epaisseur (Breslow à partir du sommet de la papille adjacente*) :|_|_|_| mm

*cf carcinome épidermoïde

	OUI	NON
Neurotropisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Limites latérales envahies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Limites profondes dermiques envahies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Présence d'hypoderme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Limites profondes hypodermiques envahies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

II) SCORE GLOBAL D'AGRESSIVITE ESTIMEE PAR LE RELECTEUR – CHOIX UNIQUE

- 1 Faible
- 2 Modéré
- 3 Elevé
- 4 Très élevé

III) SOUS-TYPE ANAPATH ANES SELON LA PREMIERE LECTURE DE L'ANAPATH LOCAL

- Superficiel
- Nodulaire
- Sclérodermique
- Infiltrant trabéculaire
- Infiltrant micronodulaire
- Autres sous-type :

LAMES A REVOIR EN COMITE DE RELECTURE OUI NON

COMMENTAIRES :

.....

Nom du relecteur :

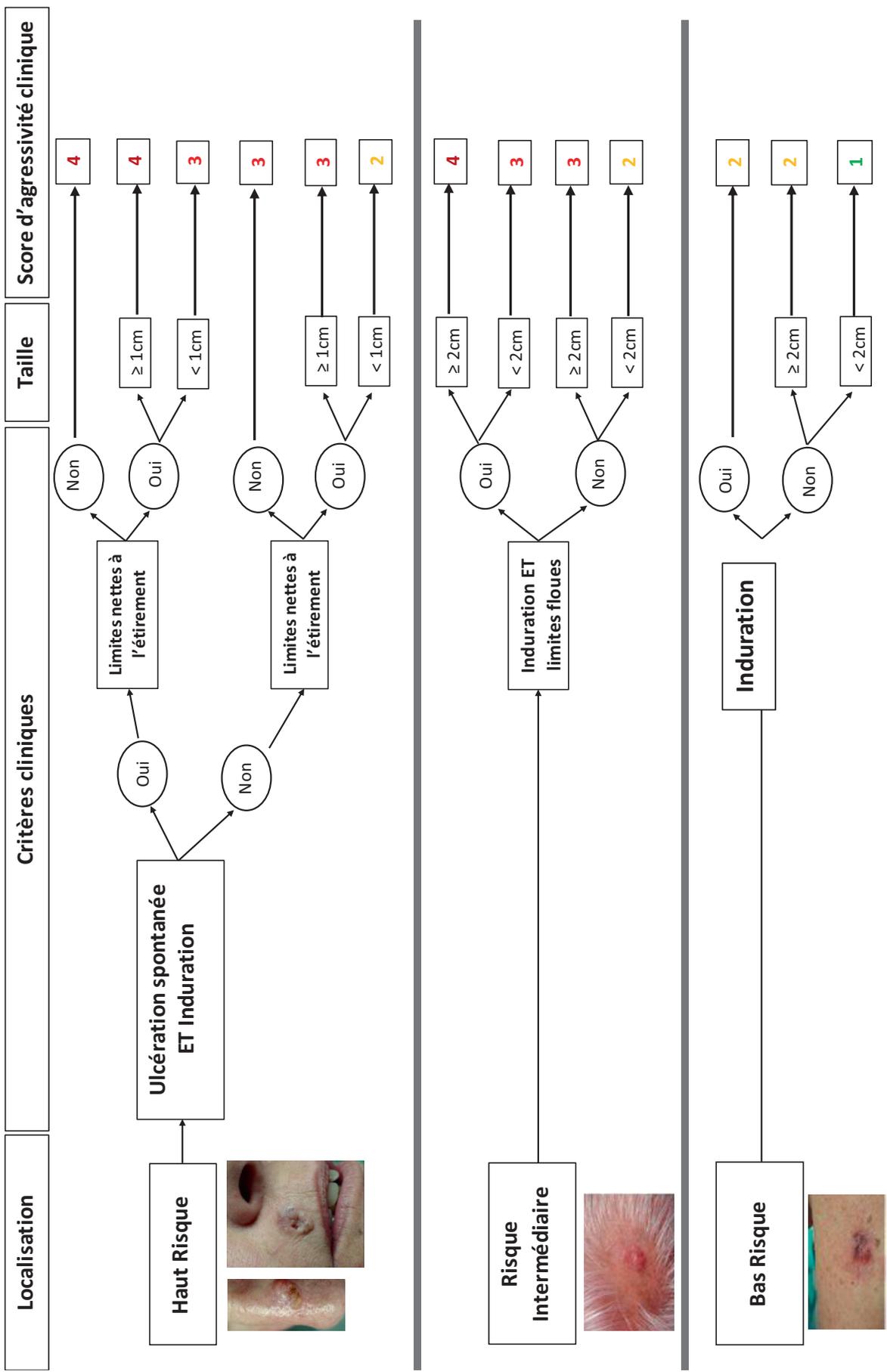
Signature :

Date |_|_|||_|_|||_|_|_|_|_|

Annexe 3.

Diagnostic clinique de CBC : proposition d'algorithme

- 1 : faible agressivité
- 2 : agressivité modérée
- 3 : agressivité élevée
- 4 : agressivité très élevée



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Achevé d'imprimer à Mérégnac par
EDITIONS BERGERET
by **COPYMÉDIA** 05 56 99 50 22
23 rue Francisco Ferrer - 33700 Mérégnac
www.editions-bergeret.com
Septembre 2016