



**HAL**  
open science

# Caractéristiques microscopiques des engainements tumoraux péri-nerveux dans les carcinomes épidermoïdes cutanés : impact pronostique (76 patients)

Jean-René Tesson

► **To cite this version:**

Jean-René Tesson. Caractéristiques microscopiques des engainements tumoraux péri-nerveux dans les carcinomes épidermoïdes cutanés : impact pronostique (76 patients). Anatomie, Histologie, Anatomopathologie [q-bio.TO]. 2020. dumas-02947107

**HAL Id: dumas-02947107**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02947107v1>**

Submitted on 23 Sep 2020

**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.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE**

Faculté de Médecine d'Amiens

Année 2020

N°2020 - 61

**CARACTERISTIQUES MICROSCOPIQUES DES  
ENGAINEMENTS TUMORAUX PERI-NERVEUX DANS LES  
CARCINOMES EPIDERMOÏDES CUTANES : IMPACT  
PRONOSTIQUE (76 PATIENTS)**

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES  
DIPLOME D'ETAT  
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 29 JUIN 2020  
PAR

**TESSON JEAN-RENE**

Né le 14 Janvier 1994

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

MEMBRES DU JURY : Madame le Professeur Catherine LOK

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Monsieur le Professeur Raphaël SINNA

Monsieur le Docteur Jean-Philippe ARNAULT

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Christophe ATTENCOURT

A mon Maître,

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens

Adjoint au Chef de l'Oncopôle

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse*

*Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité, et votre enseignement, pendant ces cinq années.*

*Je me suis toujours senti comme chez moi dans votre service, comme dans une seconde famille.*

*Je ne saurais exprimer par les mots le profond respect que j'ai pour vous.*

*C'est un honneur et une fierté d'avoir pu être formé dans votre service.*

*Merci pour tout.*

A mon Maître,

**Madame le Professeur Catherine LOK**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Dermatologie – Vénérologie)

Membre du Conseil de l'UFR de Médecine

Chef du Service de Dermatologie

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Merci pour votre disponibilité.*

*Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.*

A mon Maître,

**Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN,**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier

(Anatomie et Cytologie Pathologiques)

*Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté durant ces cinq années : la rigueur, le sérieux, mais aussi la capacité à pouvoir travailler dans la bonne humeur (tant que les plateaux ne s'accumulent pas).*

*Votre disponibilité et votre simplicité sont des exemples, de même que vos qualités professionnelles.*

*Je m'excuse d'avoir échoué dans l'apprentissage d'une qualité qui vous caractérise pourtant : la ponctualité.*

*Enfin, je tenais à vous remercier de m'avoir rassuré, par vos performances hors normes, dans mes qualités footballistiques.*

*Je tiens à vous exprimer mon profond respect,*

*Merci pour tout*

A mon Maître,

**Monsieur le Professeur Raphaël SINNA,**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier

(Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique)

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Merci pour votre disponibilité.*

*Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.*

A mon Maître,

**Monsieur le Docteur Jean-Philippe ARNAULT**

Praticien Hospitalier

(Dermatologie – Vénérologie)

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Je vous remercie pour votre aide et vos conseils dans la réalisation de ce travail dont vous êtes à l'origine.*

*Recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon respect.*

A mon Maître et Directeur de Thèse,

**Monsieur le Docteur Christophe ATTENCOURT**

Praticien Hospitalier

(Anatomie et Cytologie Pathologiques)

*Jamais la formule « à mon maître » n'a été aussi bien adaptée...*

*La liste des choses pour lesquelles je pourrais te remercier pourrait faire l'objet d'une deuxième thèse (qui pourrait être meilleure que celle qui va suivre).*

*Ton soutien et ta gentillesse ont profondément marqué mes cinq années d'internat.*

*Merci pour tout ce que tu m'as apporté, et pour ton aide, ta disponibilité et ta patience pour toutes les étapes de ce travail.*

*Pour terminer, je dirai simplement que pour toute une génération d'internes, et j'espère pour d'autres par la suite, tu as été un exemple à suivre.*

*Force et Honneur,*



## Remerciements

La partie la plus difficile...

### Team anapath CHU Amiens :

- Au Docteur Carole Cordonnier. Merci de pour votre enseignement durant ces cinq années. Vous avez toujours pris le temps pour nous enseigner l'anatomo-pathologie avec passion. Je regrette simplement les fois où ces périodes d'enseignement commençaient à 11h55.
- Au Docteur Jean-Fortuné Ikoli (dit Jifi). Votre bonne humeur a accompagné toutes mes journées au CHU d'Amiens (quoiqu'un peu moins le lundi et le vendredi). Je vous remercie pour votre disponibilité et votre enseignement. Et merci pour ces discussions footballistiques endiablées !
- A Lewis (dit Kiki, ou Lewi, ou Siwel, ou Wilson). Aussi habile dans ses diagnostics que malhabile dans ses courses ballon au pied. Je n'oublierai jamais qu'en 2015, c'est en appelant dans le service et en tombant sur toi que j'ai pu découvrir l'anapath, et me décider à prendre cette spécialité. Mutique au premier abord, tu as été un super compagnon pendant toutes ces années. Merci pour ton amitié, nos délires, ton enseignement, et pour toutes les fois où tu m'as montré que finalement, je n'étais pas si nul en administratif.
- A Alexandra. Tellement adorable et gentille, c'est toujours un bonheur d'être avec toi. Je suis littéralement sous le charme de ton penchant pour les blagues limites et volontiers dosées en excès. Tu es en plus une anapath douée et consciencieuse avec qui c'est un plaisir de travailler. Merci pour tout (mise à jour : et notamment pour les livres !!!).
- A Soufiane. Le gars le plus débrouillard que je n'ai jamais rencontré, je pense qu'en cas d'apocalypse, tu serais le dernier à survivre. Quand on en a besoin, on sait qu'on peut compter sur ton aide. Mon plus grand bonheur à tes côtés reste de t'avoir permis de marquer ton premier but.

- A Toub (dit Guillaume, je n'ai jamais compris pourquoi). Mon acolyte pendant quatre ans, mon gars sûr du bureau du fond. Des caractéristiques de fainéantise dans lesquelles je me suis parfaitement retrouvé. Egalement des qualités diagnostiques hors pair, que tu as essayé de m'enseigner. Mais surtout un ami avec qui on a passé beaucoup de super moments. Merci d'avoir un prénom plus facile à retenir que le mien, ce qui fait que Carole t'appelait toujours toi pour ses difficultés informatiques. Merci pour ta contribution à l'Hippofoot. Et merci pour le surnom.
- A Nelly (dite Nenelle). On a traversé toutes les étapes de la médecine ensemble, allant jusqu'à passer nos thèses à 2 jours d'intervalle, et j'espère que ça va continuer ! On a toujours pu compter l'un sur l'autre, et ton amitié compte beaucoup pour moi. Tu fais partie des personnes avec qui je peux parler de tout. Merci pour tout ! (On prend notre retraite ensemble dans 40 ans ?)
- A Estelle (dite Tellou). La première d'un foyer de marseillais qui vient squatter notre région bien plus belle que la leur... Une vraie gentille avec une grande sensibilité. Merci pour tous les moments qu'on a pu passer ensemble (ton rire me met toujours en joie). Et merci pour toutes ces autopsies que tu nous évites.
- A Amel. Autre origine, même destination, force est de reconnaître qu'Amiens est une ville véritablement rayonnante. D'habitude je n'aime pas les parisiens, mais tu fais exception à la règle. On a eu de la chance de t'avoir parmi nous. Une belle association en devenir dans le bureau du fond. Merci pour ton aide sur mon dernier article :p.
- A Clémence (dite vieille Clémence, ou Clémence maman). Une personne véritablement attachante, d'une grande gentillesse, et particulièrement courageuse et travailleuse. Il ne te reste plus qu'à inscrire ta progéniture au foot et tu seras définitivement parfaite.
- A Ahmed. Amoureux du café depuis ses 2 ans et demi. Aussi discret que gentil. Les importations lilloises sont visiblement de qualité. J'espère que tu resteras !
- A Mickaël. Tu n'as pas cessé de me surprendre tout au long de mon internat pour ta capacité à être genre « too much » en tout : en procrastination, en amour du cinéma... Mais aussi pour ta capacité à avoir les mêmes délires que moi. J'ai adoré mes semestres avec toi.

- A Pierre. Un homme définitivement bien sur tous les plans, quoique victime d'une certaine fragilité musculaire au moindre effort. Un véritable ami sur qui je sais que je peux compter. Merci pour ton aide précieuse face à mon anglais niveau CP. Par contre plus copieux le barbeuc la prochaine fois stp.
- A Robin. Ma seule déception à ton égard est qu'on n'a toujours pas pu jouer à Age of Mythology avec toi. Et que tu es un marseillais supporter de Lyon. Je te remercie pour tout le reste car tu es un gars génial ! Et de surcroît un mur made in Portugal en défense.
- A Amine. Je dois déjà te remercier d'avoir fait monter en flèche le niveau moyen de classe dans le labo. Un gars vraiment sympa au rire aussi puissant que communicatif (bon des fois il est abusé aussi). Les soirées jeux sont toujours plus belles avec toi.
- A Benjamin. Une de mes victimes préférées. Et pas que la mienne visiblement vu le bureau qu'on t'a donné (Mise à jour : ce point a été corrigé par la pitié de la nouvelle cadre du service). J'adore notre connexion humoristique, et ta gentillesse en toute circonstance, même quand j'abuse. Prépare tes « Prostagma » pour notre association à Beauvais.
- A Arnaud. Le gars qui rigole le plus au monde. Du coup on rigole avec toi, parce qu'on sait que tu pourrais nous broyer en deux secondes. C'est un vrai plaisir de passer du temps avec toi, ta bonne humeur est communicative. En revanche tu es officiellement la nouvelle enclume du service, ta mobilité faisant passer Lewis pour Lionel Messi.
- A Quentin. Un anapath mais surtout un joueur PC très prometteur. Dommage qu'il n'ait son PC avec lui qu'un jour sur sept. Tu verras, un semestre avec moi, ce n'est pas si terrible que ça. Merci pour ta cool attitude et ta docilité.
- A Clémence (dite petite Clémence). Une fille cool qui à mon avis va parfaitement se faire au monde de l'anapath. Une capacité très intéressante à passer inaperçue dans son bureau, très utile quand on cherche quelqu'un pour un travail quelconque. Merci de me permettre d'être moins seul dans mon amour du rock.
- A Chloé. Une des seules qui comprend mes goûts musicaux, que certains considèrent comme douteux... J'ai un profond respect pour toutes les personnes se jetant dans les

pogos sans se poser de question. Merci pour ta gentillesse et pour tous ces bons moments passés ensembles.

- A Richard (dit Richie). Jeune dans sa tête, vieux sur le terrain de foot. Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur, que tu sais conserver même quand on te classe parmi les caprins.
- A Elodie. Peut-on imaginer une personne plus gentille ? Ton rire redonne chaque jour le moral à toutes les troupes amiénoises. Merci pour ton amitié qui s'est prolongée jusqu'à venir regarder nos matchs de foot. Je me dois de finir sur un smiley souriant :-)
- A Mathieu. Un de mes compagnons de macroscopie, toujours un grand moment de ma journée. Merci pour ton travail et pour ces bons moments (PS : pour ma thèse, pas d'épi stp).
- A Nathalie. Ma deuxième collaboratrice privilégiée de la macroscopie. Je n'oublierai jamais tous les innombrables petits-déj' que tu as apporté dans le service, et pour cela, respect. Et Merci pour tous ces « Ah Bon », une des meilleures punchlines du labo.
- A Mahé (dit Gigi Buffon). J'ai eu la chance (oh oui c'en est une) de te connaître avant tous les autres. C'est toujours un moment agréable de travailler et parler avec toi. En revanche t'avoir en tant que gardien c'est autre chose...
- A Valentine. Une personne étonnante qui alterne entre narcolepsie et bavardage intarissable. Merci pour tous ces moments à rigoler de tout et n'importe quoi.
- A Louis-Victor (dit LV, dit BG, dit le boucher de Cardonnette). C'est dommage, je t'aime bien, mais apparemment « je te fatigue » sans arrêt. Je te considère comme une légende : tu es le seul joueur qui ne marque que quand il veut centrer. Merci pour tous ces moments, que ce soit au travail ou chez toi accompagnés d'une bonne pizza.
- A Florine. Nous avons toujours eu une complicité difficile à expliquer, mais tellement agréable. Ta façon de me dire bonjour de façon si suave me fait chavirer... Ah si seulement tu avais 10 ans de moins et moi 10 de plus... Merci pour m'avoir tant de fois donné le sourire !

- A Dominique (dit Dom). Merci pour ton incroyable gentillesse et ta générosité. Ton rire est rentré dans le Guinness des records comme le plus réconfortant au monde.
- A Isabelle... et Babeth, tellement indissociables ! Toutes mes journées au labo commencent bien car je suis toujours accueilli avec un grand sourire. Merci pour tout !
- A Christine. Ton sérieux s'oppose parfois à mon côté facétieux, mais toujours pour la bonne cause. Merci pour tous ces moments agréables au travail !
- A Marie-Pierre. Elue plus belle femme du labo 36 fois entre 1945 et 1992. Tu es véritablement adorable, et le labo perd de sa superbe à chacune de tes vacances au Soleil. Merci d'être si géniale et de rire même à mes blagues nulles.
- A tous les stagiaires que je me suis amusé à martyriser (et à faire rire un peu pour qu'il n'y ait pas de procès) : Tiphaine, Ahmed, Ryan, Adèle, Jules, Charlotte, Julia, et tous ceux ou celles que j'oublie... Merci de m'avoir servi de distraction.
- A tous les externes mythiques (pour de bonnes ou de mauvaises raisons) qui sont passés dans le service, plus ou moins longtemps : Nicolas, Tanguy, Constance, Hector, Ines, Thomas, Cyprien... Merci pour tous les souvenirs inoubliables !
- A tous les autres : le carré magique du premier étage : Sophie, Dorothée, Marie, Catherine ; Valérie, sans qui tout ça ne tiendrait pas debout ; Catherine, dont l'efficacité dans le travail de technicienne reste toujours une référence ; Sylvie, Katie, Elise, Judicaël, Isabelle notre nouvelle cadre, et à tous les autres membres du service que j'ai pu oublier... Un grand merci, vous faites partie de ce tout qui a été si agréable pendant 5 ans, et pour longtemps encore je l'espère.
- Aux toilettes du premier étage... Que de bons moments passés... Si vous saviez comme je vous aime.

### Les anapath à travers le monde :

- Je remercie toute l'équipe du Cabinet de Pathologie d'Abbeville. J'ai passé deux semestres géniaux chez vous, dans des années où j'étais encore plus enfantin qu'aujourd'hui... ça n'a pas dû être facile pour vous ! Merci pour votre gentillesse et pour votre enseignement.
- Je remercie toute l'équipe du Service d'Anatomo-pathologie de l'Hôpital de Beauvais. Un semestre très intéressant dans un service calme et agité à la fois (surtout du fait de Gaëtane, je t'embrasse fort). Mention spéciale à Patrick, ton gâteau-colon est rentré dans la légende.
- Je remercie toute l'équipe du Cabinet de Pathologie des Hauts-de-France. Vous m'avez permis de travailler dans une atmosphère studieuse mais avec beaucoup de liberté, ce qui me correspondait parfaitement. Et je suis devenu grâce à vous un expert du ZZQX081.
- Je remercie le Professeur Jean-Christophe Sabourin, d'avoir accepté si gentiment et si rapidement que je puisse utiliser le scanner de lames de son service afin d'illustrer mon travail de thèse.

### Mes amis les biologistes :

- Je remercie toute l'équipe du service d'Oncobiologie moléculaire du CHU d'Amiens. Un semestre qui m'a permis d'élargir le champ de mes connaissances, tout en étant dans une atmosphère totalement détendue. J'espère que vous vous souviendrez de moi comme le plus beau pingouin que vous n'ayez jamais vu.
- A Thomas, et aux autres membres de la team Age of Mythology (Raphaël, PH), merci pour ces parties endiablées qui m'ont mis en retard dans mon travail de thèse.
- A Cédric (dit Rocheteau), mon compagnon en biologie moléculaire, la sympathie même. Plus habile avec l'intelligence artificielle qu'avec un ballon rond.

- A Amandine, rencontrée là par hasard lorsqu'on errait dans la salle des internes... Une super rencontre ! Tu m'as permis de comprendre qu'un pharmacien pouvait être une personne respectable.
- A Brahim, rare footeux digne de ce nom au royaume de la biologie. En revanche arrête de forcer les frappes stp.

#### La team Jorky Team 5 :

- A tous mes amis radiologues : Jérémie, Raphaël, Geoffrey (dit Jeff), Riyad, Wesley, JF, Simon, Parfait, ... Vous êtes de valeureux adversaires, et j'espère qu'au moment de ma soutenance nous aurons de nouveau combattu ensemble (mise à jour : ouuuuuuu !!!).
- A mes coéquipiers et adversaires réguliers : François (le rugbeux), Vincent (Gus), Gilles, Thomas, Hugo, Saad, Guitou, Gregoire, Ali, 2<sup>ème</sup> Hugo, Quentin, Simon 1, Simon 2... Vous avez participé à mes meilleures soirées amiénoises.

#### Amiénois divers :

- A Aurélie. Ce travail n'aurait sans doute jamais vu le jour sans toi. Studieuse et sérieuse, mais aussi pleine d'humour, ce travail de thèse m'a permis de faire une belle rencontre.
- Aux équipes de Cardonnette et de Saint-Sauveur, pour m'avoir permis de squatter parmi vous.
- A Marc et Laure (et au petit Arthur !!). Votre amitié m'est infiniment précieuse, j'ai une incroyable chance de vous connaître. Vous êtes incroyablement gentils et généreux, et comble de la bienveillance, vous me supportez... Merci pour tout, je vous aime fort.
- A tous les ophtalmos passés dans le service durant mon internat (Marine, Sophie, Romain, Camille, Maxence, Sarah, Erwan, Orlane, Godefroy, je crois dans cet ordre-là, et au prochain que j'apprécierai j'en suis certain (mise à jour : Maxime, et oui pas mal :p)) : ils sont un peu comme des bibelots, ils ne servent pas vraiment, mais s'ils ne

sont pas là, il manque quelque chose à la déco. Vous êtes tous cool et merci d'avoir contribué à la bonne humeur du service.

- A Mary-Aude. Ma toute première co-externe en médecine interne, quand je n'étais encore qu'un bébé. On se croise surtout aux pots de thèse à la place stratégique, c'est-à-dire à l'endroit où sont posées les pizzas. Merci de m'avoir donné goût à la médecine, et au fait d'arriver en retard en stage.
- A Estelle. Aussi grande que moi à notre rencontre en Seconde, il s'est ensuite passé un processus étrange qui fait que maintenant, tu m'arrives au nombril. Je ne sais pas ce que je serai devenu sans ton amitié et ton soutien durant nos pénibles premières années de médecine. Toi et Ilia vous me manquez beaucoup.
- Au Docteur Salah Zerkly. Merci pour votre aide pour les analyses statistiques, domaine où mon niveau frôle le ridicule.

#### Amis Rémois :

- A Olivier et Marion. Vous définissez bien le proverbe : tout ce qui est petit est mignon. Deux amis formidables qui sont bien trop loin de moi, il faut que vous veniez habiter à Amiens ! Merci pour votre amitié !
- A Greg, Maëva, JB, Mathieu... Plein de bons moments à vos côtés !

#### A mes amis Isariens :

- A Thomas. Mon ami de toujours, mon temps cumulé passé chez toi dépasse certainement celui passé en anapath. Je ne serai pas le même sans toi. J'attends ton retour du Brésil pour qu'on rempile pour 20 ans d'amitié. Merci pour tout. Et t'inquiète, ton implantation capillaire est à la mode depuis Zizou.
- A Luca (longtemps Mbappé, il est récemment revenu à la réalité). Un gars barré amoureux des memes de singe, lui aussi durement touché par la malédiction de la calvitie ; mais un super ami capable de tout pour faire rire les autres. Un de mes plus



grands rêves serait de revoir ton génie sur les terrains (chaque année il annonce son retour triomphant jusqu'à se rappeler qu'une saison démarre par une prépa physique). Merci pour tout, et embrasses Jean-Michel de ma part.

- A Ismaël. Gardien officiel de terrain presque d'honneur de Senlis. Et futur maire du quartier de Villevert (enfin quand il arrêtera les grasses mat jusque 12h et les excuses du genre « je suis un peu enrhumé » lorsqu'il a quelque chose à faire). Un super ami, que j'espère garder pour toujours. Merci pour tout.
- A Mounir. Plus jeune grand frère d'Ismaël, qui en a x<sup>2</sup> (personne n'a jamais vraiment su combien ils étaient). Maître suprême de la virgule et du petit-pont, cette capacité est grandement inhibée par sa condition physique, qui ne lui permet qu'une seule accélération par match. Tu es surtout d'une grande gentillesse, et j'aimerais pouvoir te voir plus souvent.
- A Maxime. Futur président de la république, j'espère que tu te souviendras de cette dédicace lorsqu'il faudra choisir un ministre de la santé. Un super gars aux multiples talents. Merci pour tout (y compris pour m'avoir récemment fait confiance pour la liste municipale).
- A Loris et Fabio. L'un est le champion de notre jeu du moment, l'autre le loser, je laisse les concernés interpréter ces paroles. Des gars droits et sympas comme on en fait plus. J'espère vous retrouver bientôt sur les terrains. Merci pour votre précieuse amitié.
- A Madame et Monsieur Bitar. Je vous connais depuis 20 ans, mais mon respect pour vous est toujours trop grand pour ne serait-ce qu'oser vous appeler par votre prénom. Vous avez toujours été d'une grande bienveillance envers moi, et je vous en suis très reconnaissant. Vous m'avez en plus donné l'inspiration de me lancer dans la médecine. J'y suis presque désormais !
- A Théophile. Dark timide devenant dark fêtard sous l'effet de la boisson. Merci pour tous ces délires fous et ces soirées sympas se terminant invariablement par les Lacs du Connemara.

- A Lalin (Je te classe ici parce que c'est difficile de t'attribuer une ville fixe). Un incroyable ami, rencontré sur un terrain de Basket, là où se font toutes les plus belles rencontres. Merci pour ton exceptionnelle gentillesse.
- A la famille Suzeau. Merci pour tous ces moments sympas à vos coté (je pense à la piscine bien sûr). Charlotte, Tom, Emma, je vous souhaite toute la réussite possible.

### A ma Famille :

- A mes parents : je ne vous serai jamais assez reconnaissant pour tous les efforts et sacrifices que vous avez fait pour moi. Et en plus je prolonge la torture en revenant sans arrêt faire la sangsue chez vous. J'espère que vous êtes fiers de moi. Je vous aime fort, il n'y a rien d'autre à dire.
- A mes grandes sœurs, Julia et Emilie. Deux caractères forts, mais d'une façon différente, qui cumulés au mien ont fait des étincelles. Mais bon ça fait le charme des grandes familles. Vous comptez beaucoup pour moi et je vous remercie pour votre soutien, parfois exprimé d'une façon étrange, mais bien réel et sincère. Je vous aime aussi (elle était dure à écrire celle-là).
- A Alexis (dit Kalex, ou Jalex, ou Falex, ou Sean, ou Tas, ou Christophe). Une légende, un mythe, le gars avec lequel tu peux délirer indéfiniment à partir de la blague la plus nulle possible. On a tout fait ensemble, et sincèrement, c'est grâce à toi que j'ai été heureux dans la vie. Je suis fier de toi comme tu l'es de moi je pense. Je t'aime sale chèvre.
- A Marie. Ma princesse, la prune de mes yeux. Je suis tellement fier de toi et de la merveilleuse personne que tu es devenue. Tu es un soutien incroyable pour moi, et une des raisons pour lesquelles j'aime tant rentrer à Senlis. Je t'aime fort. Mais n'oublies pas toutefois que malgré cela, tu me dois des milliers d'euros, tmtc.
- A ma « belle-famille », Sophie, Sylvain, Elyse, Antoine, Maxence. Merci de m'avoir si vite et si chaleureusement accepté parmi vous. Et merci pour toutes ces parties de tarot (surtout celles à 4).

- A Charlotte (ma petite chèvre). Je ne pouvais que finir par toi. Une rencontre supposée anodine qui a bouleversé ma vie. L'épreuve de devoir me supporter au quotidien ne t'as pas fait fuir, et je ne comprends toujours pas comment c'est possible. Tu représentes à toi seule les plus belles années de ma vie. Merci d'être là avec moi (même s'il faut l'avouer, souvent tu me saoules et tu m'empêches de travailler ma thèse à vouloir regarder les Marseillais ou des Disney, heureusement le confinement est passé par là pour te dégager quelques semaines). Je t'aime.

## **LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES**

**ACHB** : Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de l'Hôpital de Beauvais

**ACHU** : Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens

**CBC** : Carcinome Basocellulaire

**CEC** : Carcinome Epidermoïde Cutané

**CHF** : Cabinet de pathologie des Hauts-de-France

**DRCI** : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

**EPN** : Engainement Tumoral Péri-Nerveux

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IC95%** : Intervalle de Confiance à 95%

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OR** : Odd Ratio

**N/TST** : Nombre d'engainements tumoraux péri-nerveux par Tranche de Section Tumorale

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**RGPD** : Règlement Général sur la Protection des Données

# TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
<b>2. MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>23</b>
2.1. Sélection des cas.....	23
2.2. Collecte des données.....	23
2.3. Analyse statistique.....	26
2.4. Considérations éthiques.....	26
<b>3. RESULTATS</b> .....	<b>27</b>
3.1. Caractéristiques de la population.....	27
3.2. Analyse univariée.....	32
3.2.1. Critères cliniques.....	32
3.2.2. Critères histologiques.....	34
3.3. Analyse multivariée.....	44
3.4. Etude des comptes-rendus anatomopathologiques.....	45
<b>4. DISCUSSION</b> .....	<b>46</b>
<b>5. CONCLUSION</b> .....	<b>55</b>
<b>6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>56</b>
<b>7. ANNEXES</b> .....	<b>60</b>

## **1. INTRODUCTION**

Les cancers cutanés sont, tous types histologiques confondus, les cancers les plus fréquents, et leur incidence est en augmentation (1–3). Ils présentent un facteur de risque principal commun qui est l'exposition aux rayonnements ultraviolets (UV) notamment via la lumière du soleil (4).

D'un point de vue épidémiologique, les cancers cutanés primitifs peuvent être divisés en deux groupes : les mélanomes d'une part, et le groupe des cancers d'origine non mélanocytaire, regroupant principalement les carcinomes basocellulaires (CBC) et les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) (1,4,5). Ces deux groupes se distinguent notamment par une évolutivité et un pronostic différents. Les mélanomes sont plus agressifs et sont responsables de la majorité des cas de décès par cancer cutané primitif (3).

Néanmoins, les CBC et les CEC présentent eux aussi des distinctions importantes. Les CBC sont des tumeurs de malignité intermédiaire, dont les cas rapportés de dissémination métastatiques sont exceptionnels. Les CEC ont eux un pronostic plus sévère, avec un risque plus important de récurrence locale et de dissémination métastatique ganglionnaire ou à distance (5%) (6).

La prise en charge thérapeutique des CEC repose essentiellement sur l'exérèse chirurgicale avec des marges saines latéralement et en profondeur. Cependant, cette prise en charge peut être éventuellement complétée en fonction de critères cliniques ou histologiques, permettant de classer les CEC en deux groupes : à bas risque ou à haut risque (7,8) (Annexes 1 et 2). Les critères histologiques classant un carcinome épidermoïde comme à haut risque sont : une épaisseur tumorale supérieure à 3 mm ; un niveau de Clark IV ou V (atteinte du derme réticulaire ou de l'hypoderme) ; une tumeur peu différenciée ou indifférenciée ; la présence d'une invasion vasculaire lymphatique, veineuse ou artérielle ; des marges de résection chirurgicales positives (non saines) ; la présence d'engainements tumoraux péri-nerveux.

Les CEC à haut risque peuvent bénéficier d'un traitement complémentaire à l'exérèse chirurgicale, notamment par radiothérapie, recommandée pour tous les cas où elle peut être réalisée (5). Cependant ce traitement comprend des inconvénients, particulièrement en termes d'effets indésirables (toxicité cutanée, douleurs, asthénie, anorexie, dysphagie, xérostomie, modifications de la voix) (9,10). De plus, certaines études remettent en cause son efficacité, notamment lorsque celle-ci est recommandée du fait de la présence d'EPN. Ces dernières tendent à montrer que les données actuelles sont insuffisantes pour déterminer les CEC à haut

risque pour lesquels la radiothérapie pourrait être bénéfique (11). Il serait donc intéressant de mieux définir les critères pronostiques actuels des CEC, ou d'en définir de nouveaux, afin de mieux sélectionner les patients devant bénéficier d'un traitement adjuvant par radiothérapie.

L'engainement tumoral péri-nerveux (EPN) peut se définir comme la présence de cellules tumorales dans l'espace péri-nerveux d'un nerf, ou à l'intérieur de la structure du nerf (12,13) (certains auteurs utilisent alors le terme d'invasion intra-nerveuse) (14,15). Plusieurs études ont montré que la présence d'EPN est un facteur pronostique péjoratif pour la récurrence locale, la survenue de métastases et la survie dans les CEC (11,16–20).

Certaines études ont récemment montré que les EPN de petite taille (diamètre du nerf engainé inférieur à 0,1 mm) n'étaient pas significativement associés à un plus mauvais pronostic dans les CEC (11,21,22). Ainsi, l'organisation mondiale de la santé (OMS) recommande aux médecins anatomo-pathologistes de préciser dans leurs comptes-rendus le diamètre du nerf engainé dans les CEC (le diamètre le plus important dans le cas où plusieurs nerfs sont engainés) (23). De plus, des études ont montré que le pronostic d'autres tumeurs (notamment pancréatiques et prostatiques) pouvaient dépendre de caractéristiques microscopiques des EPN, en particulier la taille des nerfs engainés, le pourcentage de la circonférence du nerf engainée par les cellules tumorales, et la présence d'une invasion intra-nerveuse (14,24).

L'objectif de notre étude était d'étudier la valeur pronostique des EPN dans les CEC, en fonction de leurs caractéristiques microscopiques (nombre de nerfs engainés, diamètre du nerf, localisation, pourcentage de la circonférence engainée, la présence ou non d'une invasion intra-nerveuse).

## **2. MATERIEL ET METHODES**

### **2.1 Sélection des cas**

Cette étude, réalisée de manière rétrospective, visait à étudier l'ensemble des patients adultes opérés d'un CEC, pour lesquels le diagnostic d'EPN a été posé, et dont le dossier a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'onco-dermatologie au Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 28 février 2019. La liste de ces patients nous a été fournie avec l'aide du Département d'information médicale (DIM) et de la Direction des Services Numériques (DSN), et chaque compte-rendu de RCP a été analysé à l'aide du logiciel DxCare.

Les lames correspondant aux patients sélectionnés ont été extraites des archives du Centre de pathologie des Hauts-de-France (CHF), du Service d'Anatomo-Pathologie du Centre Hospitalier de Beauvais (ACHB), et du Service d'Anatomo-Pathologie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens (ACHU).

### **2.2 Collecte des données.**

Pour chaque patient, les données cliniques suivantes ont été relevées à l'aide des logiciels Diamic et DxCare :

- **Le sexe**
- **L'âge**
- **La localisation tumorale**, en distinguant cinq groupes selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) (7) :
  - 1 : Zones non insolées (périnée, paumes, plantes des pieds)
  - 2 : Zones péri-orificielles (nez, oreille externe et zones pré- et rétro-auriculaires, lèvres, paupières)
  - 3 : Cuir chevelu
  - 4 : Zones de radiodermite, de brûlure, d'inflammation ou d'ulcère chronique.
  - 5 : Autres localisations de la tête, du tronc et des membres.
- **Une tumeur récidivante** : une tumeur était définie comme récidivante s'il s'agissait déjà d'une récurrence lorsque la présence d'EPN a été rapportée.



- La survenue de **métastases** au cours du suivi, en distinguant les métastases ganglionnaires ou à distance.
- La **taille tumorale**, définie comme le plus grand diamètre de la tumeur.
- L'utilisation ou non d'un traitement complémentaire par **radiothérapie adjuvante**.
- **L'immunodépression**, en définissant trois catégories :
  - Immunodépression secondaire à une pathologie
  - Immunodépression iatrogène
  - Absence d'immunodépression
- **La survenue ou non d'une récurrence locale** au cours du suivi, qui était notre **critère de jugement principal**.

Les lames histologiques ont été relues au microscope par deux pathologistes. Les critères histologiques suivants ont été évalués :

- **Le niveau d'invasion** selon Clark :
  - Clark 2 : invasion du derme papillaire
  - Clark 3 : comblement du derme papillaire et invasion de la jonction derme papillaire-derme réticulaire
  - Clark 4 : invasion du derme réticulaire
  - Clark 5 : invasion de l'hypoderme
  - Un « 6<sup>ème</sup> niveau » de Clark a été défini comme une invasion dépassant le plan hypodermique (muscle strié, cartilage, glande).

Par définition, les tumeurs étudiées étaient infiltrantes (excluant les tumeurs Clark 1, qui sont les carcinomes épidermoïdes in situ).

- **L'épaisseur maximale d'infiltration** de la tumeur.
- **L'index mitotique** (exprimé en nombre de mitoses/mm<sup>2</sup>)
- **La différenciation tumorale**, en définissant 3 catégories :
  - Bien différenciée
  - Moyennement différenciée
  - Peu différenciée
- L'état des **marges d'exérèse** : saines ou non. Les marges étaient considérées comme non saines (ou positives) lorsque des cellules tumorales étaient au contact des limites de résection latérales ou profonde.

- La présence ou non d'une **ulcération**
- La présence ou non d'une **maturation kératinisante**
- Le degré d'**inflammation** du stroma tumoral (absente, légère, modérée, intense)
- La présence ou non d'une **invasion vasculaire**
- **Les caractéristiques microscopiques des engainements tumoraux péri-nerveux observés :**
  - Le **diamètre** du nerf, mesuré au centième de millimètre prêt grâce à un oculaire avec réticule. Lorsque le nerf engainé était coupé tangentiellement et apparaissait donc de façon ovoïde sur la coupe histologique, le plus petit diamètre était retenu. Si plusieurs EPN étaient observés, seule la taille du plus grand nerf était prise en compte.
  - Le **nombre** de nerfs engainés. Pour chaque cas, ce nombre a été également rapporté au nombre de tranches de sections tumorales prélevées.
  - Le **niveau** du nerf engainé : au sein du derme ou au sein de l'hypoderme ou plus profond.
  - La **localisation** du nerf engainé par rapport à la masse tumorale principale, classée comme intra-tumorale, au front d'invasion de la tumeur, ou extra-tumorale.
  - La présence ou non d'une **invasion intra-nerveuse**, définie comme la présence de cellules tumorales sous le périnèvre ou au sein de l'endonèvre.
  - Le pourcentage de la **circonférence** du nerf au contact des cellules tumorales. Si plusieurs engainements étaient observés, seule la plus grande valeur de circonférence engainée était conservée.

Dans les cas où, après relecture des lames de coloration standard (Hématéine-Eosine (HE) ou Hématéine-Eosine-Safran (HES)), le diagnostic de CEC était remis en cause, ou si aucun EPN n'était retrouvé, des techniques immunohistochimiques complémentaires ont été réalisées à l'aide d'un automate *BenchMark Ultra™* (Ventana), avec les anticorps **EpCAM** (Clone : Ber-Ep4 ; fournisseur : Ventana ; dilution : pré-dilué) et **PS100** (polyclonal ; Microm ; dilution : 400).

Enfin, tous les comptes-rendus anatomo-pathologiques ont été relus, et il y a été relevé pour chacun la mention ou non des critères histologiques recommandés pour l'évaluation

pronostique des CEC (niveau de Clark, épaisseur maximale d'infiltration, différenciation, marges d'exérèse, invasions vasculaires, EPN).

### **2.3 Analyse statistique**

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes avec écart-types ou en médianes avec « inter quartile range » ; les variables qualitatives en fréquences et pourcentages. Chaque variable a été analysée individuellement dans le cadre d'une analyse univariée afin de mettre en évidence une association significative entre celle-ci et le risque de récurrence locale du CEC. Les variables qualitatives ont été évaluées par un test du Chi-2 ou par le test exact de Fisher si les conditions du Chi-2 n'étaient pas respectées. Les variables quantitatives (l'âge) ont été évaluées par un test de Student.

Cette analyse univariée a été effectuée en première étape de la création du modèle multivarié logistique, à travers les valeurs des p-values obtenues et dont le seuil de significativité a été fixé à 0,10. En complément, une méthode de sélection descendante a été effectuée afin de retenir les variables définitives du modèle de régression logistique. Par ailleurs, les conditions de validité du modèle ont été vérifiées du point de vue du nombre minimal d'évènements « récurrence » nécessaire. Le seuil de significativité pour le modèle multivarié était fixé à 0.05.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du centre hospitalier universitaire d'Amiens, en utilisant le logiciel *R studio*, version 3.6.1.

### **2.4 Considérations éthiques**

Toutes les données de ce projet de recherche étaient archivées dans une base de données pseudonymisée (type Excel), au sein d'un espace collaboratif en ligne sécurisé, avec contrôle des accès et traçabilité des opérations liées aux données (conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) et à la Méthodologie de Référence n°4 de la CNIL). Cet espace a été fourni par la Direction des Services Numériques (DSN) du Centre hospitalo-universitaire Amiens-Picardie, conformément aux règles de la commission d'évaluation des projets hors Loi Jardé de la DRCI.

Ce travail est enregistré au registre interne de la DRCI, sous le numéro d'enregistrement PI2019\_843\_0048.

### **3. RESULTATS**

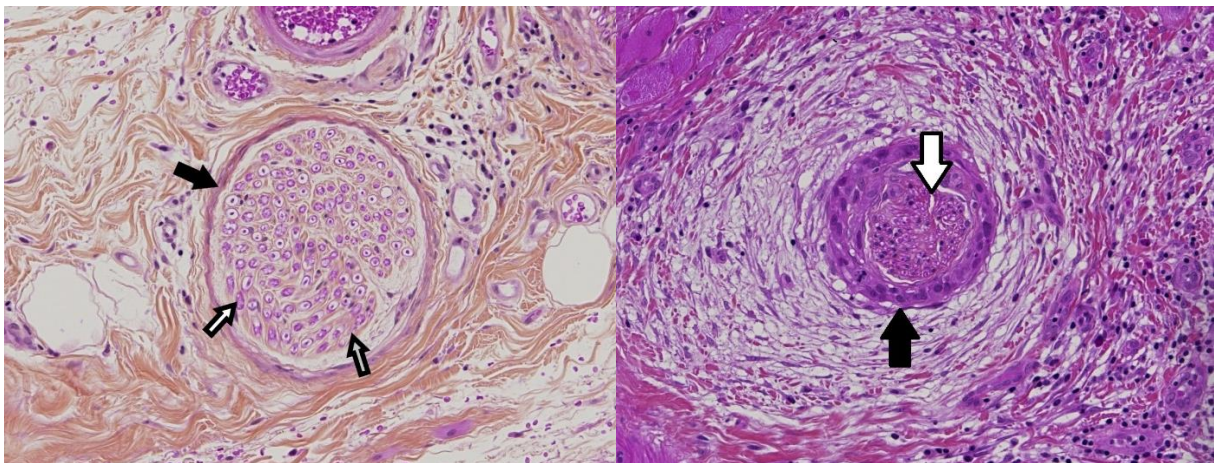
#### **3.1 Caractéristiques de la population**

Un total de 972 dossiers de patients a été analysé pour notre étude. Cent six patients étaient éligibles pour être inclus dans l'étude.

Trente patients ont été exclus de l'étude :

- 1 patient pour lequel les lames histologiques n'ont pas pu être retrouvées et donc relues.
- 4 patients pour lesquels le diagnostic de CEC a été reclassé en CBC (par analyse histologique des lames de coloration standard et analyse immunohistochimique avec l'anticorps EpCAM/Ber-Ep4, montrant une positivité des cellules tumorales).
- 25 patients pour lesquels il n'a pas été retrouvé d'EPN, y compris après étude immunohistochimique avec l'anticorps PS100.

La **figure 1** montre l'image histologique d'un filet nerveux normal, et d'un EPN.



**Figure 1.** A gauche : filet nerveux normal. Il est limité par le périnèvre (flèche noire). Les fibres nerveuses (flèche blanche) sont entourées de l'endonèvre (flèche grise) (HESx200).

A droite : Filet nerveux (flèche blanche) engainé sur toute sa circonférence par des cellules tumorales (flèche noire) (HEx100).

Soixante-seize patients ont été inclus dans l'étude. La médiane de la durée du suivi a été de 50 mois, avec des extrêmes allant de 12 mois à 132 mois. La majorité des patients était des hommes (80,3%), et la moyenne d'âge était de 80 ans. Trente-deux patients ont présenté une récurrence

locale au cours du suivi (42,1%). Parmi l'ensemble de la population, 28 patients (36,8%) ont reçu un traitement adjuvant par radiothérapie après l'exérèse chirurgicale. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et histologiques de la population sont résumées par **les tableaux 1 et 2** et **les figures 2, 3 et 4**.

	<b>Récidive</b> N = 32 (42,1%)	<b>Absence de récidive</b> N = 44 (58,9%)	<b>Total</b> N = 76
<b>Sexe (n, %)</b>			
- Hommes	25 (78,1%)	36 (81,8%)	61 (80,3%)
- Femmes	7 (21,9%)	8 (18,2%)	15 (19,7%)
<b>Age (moyenne en années, écart-type)</b>	82,3 (9,6)	78,5 (10,4)	80,1 (10,1)
<b>Localisation tumorale*</b>			
- Groupe 1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- Groupe 2	5 (15,6%)	11 (25%)	16 (21,1%)
- Groupe 3	10 (31,2%)	11 (25%)	21 (27,6%)
- Groupe 4	1 (3,1 %)	0 (0%)	1 (1,3%)
- Groupe 5	16 (50%)	22 (50%)	38 (50%)
<b>Tumeur récidivante (n, %)</b>			
- Oui	13 (40,6%)	5 (11,4%)	18 (23,7%)
- Non	19 (59,4%)	39 (88,6%)	58 (76,3%)
<b>Métastases (n, %)</b>			
- Absence	16 (50%)	44 (100%)	60 (79%)
- Métastase ganglionnaire	9 (28,1%)	0 (0%)	9 (11,8%)
- Métastase à distance	7 (21,9%)	0 (0%)	7 (9,2%)
<b>Taille tumorale (moyenne en mm, écart-type)</b>	34,3 (27,2)	21,1 (12,4)	26,6 (20,9)
<b>Radiothérapie adjuvante (n, %)</b>			
- Oui	11 (34,4%)	17 (38,6%)	28 (36,8%)
- Non	21 (65,6%)	27 (61,4%)	48 (63,2%)

<b>Immunodépression (n, %)</b>			
- Absence	23 (71,9%)	36 (81,8%)	59 (77,6%)
- Pathologie	4 (12,5%)	3 (6,8%)	7 (9,2%)
- Iatrogène	5 (15,6%)	5 (11,4%)	10 (13,2%)

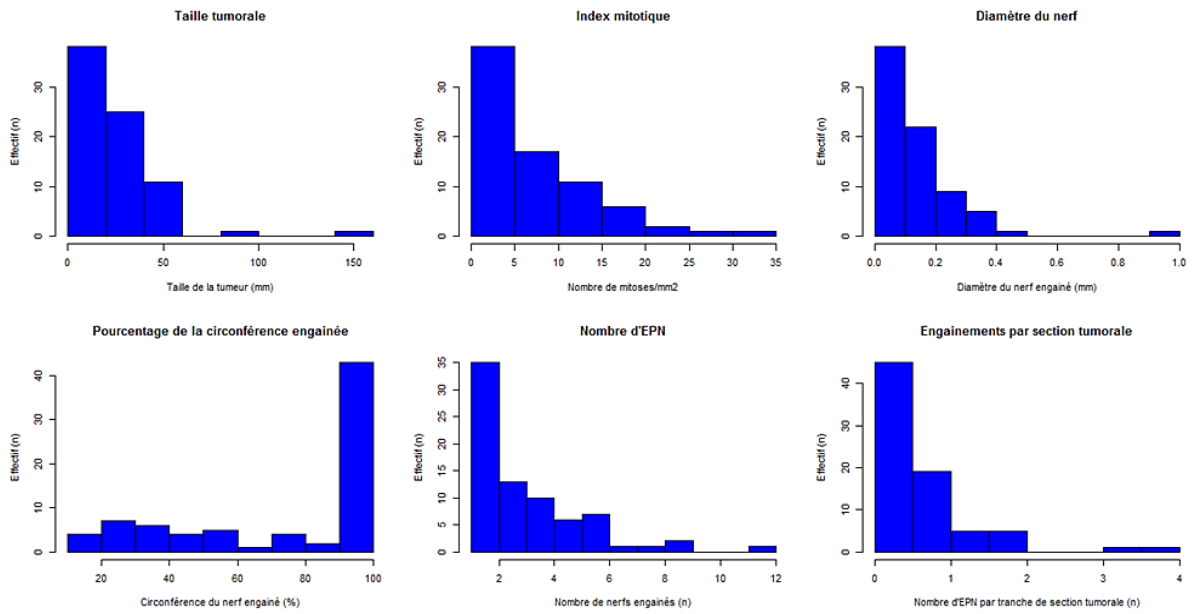
**Tableau 1. Analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la population.**

\*Localisation : Groupe 1 : zones non insolées ; Groupe 2 : Zones péri-orificielles ; Groupe 3 : Cuir chevelu ; Groupe 4 : zones de radiodermite, brulure, inflammation ou ulcère chronique ; Groupe 5 : autres localisations (7).

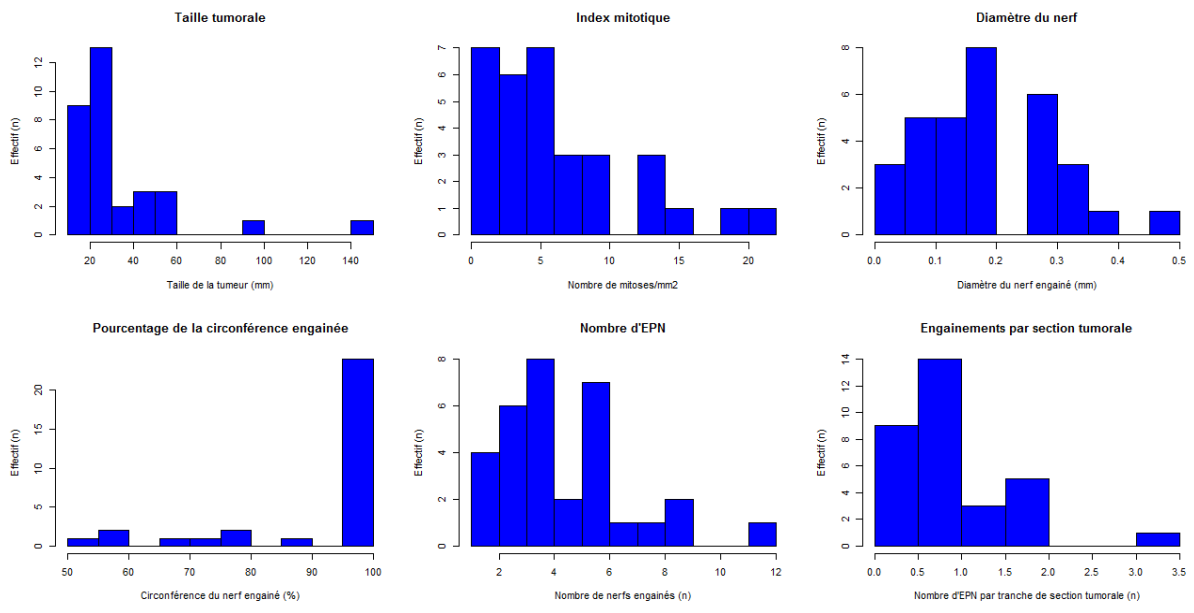
	<b>Récidive</b> N = 32 (42,1%)	<b>Absence de récidive</b> N = 44 (58,9%)	<b>Total</b> N = 76
<b>Niveau d'invasion de Clark (n, %)</b>			
- II	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- III	0 (0%)	1 (2,3%)	1 (1,3%)
- IV	1 (3,1%)	6 (13,6%)	7 (9,2%)
- V	20 (60,5%)	28 (63,6%)	48 (63,2%)
- VI	11 (34,4%)	9 (20,5%)	20 (26,3%)
<b>Epaisseur maximale d'infiltration</b> (moyenne et écart-type, en mm)	10,1 (5,8)	6,5 (3,6)	8,0 (5,0)
<b>Index mitotique</b> (moyenne et écart-type)	6,7 (5,4)	8,5 (7,5)	7,71 (6,7)
<b>Différenciation tumorale (n, %)</b>			
- Bien différenciée	24 (75%)	35 (79,5%)	59 (77,6%)
- Moyennement différenciée	5 (15,6%)	8 (18,2%)	13 (17,1%)
- Peu différenciée	3 (9,4%)	1 (2,3%)	4 (5,3%)
<b>Marges d'exérèse (n, %)</b>			
- Saines	22 (68,8%)	41 (93,2%)	63 (82,9%)
- Non saines	10 (31,2%)	3 (6,8%)	13 (17,1%)
<b>Ulcération (n, %)</b>			
- Présence	22 (68,8%)	25 (56,8%)	47 (61,8%)
- Absence	10 (31,2%)	19 (43,2%)	29 (38,2%)

<b>Maturation kératinisante (n, %)</b>			
- Présence	29 (90,6%)	40 (90,9%)	69 (90,8%)
- Absence	3 (9,4%)	4 (9,1%)	7 (9,2%)
<b>Inflammation du stroma (n, %)</b>			
- Absente	6 (18,8%)	6 (13,6%)	12 (15,8%)
- Légère	18 (56,2%)	15 (34,1%)	33 (43,4%)
- Modérée	3 (9,4%)	11 (25%)	17 (22,4%)
- Intense	5 (15,6%)	12 (27,3%)	14 (18,4%)
<b>Invasion vasculaire (n, %)</b>			
- Présence	5 (15,6%)	2 (4,5%)	7 (9,2%)
- Absence	27 (84,4%)	42 (95,5%)	69 (90,8%)
<b>Diamètre du nerf (moyenne en mm et écart-type)</b>	0,20 (0,11)	0,12 (0,15)	0,15 (0,14)
<b>Nombre de nerfs engainés (moyenne et écart-type)</b>	3,88 (2,43)	1,52 (0,95)	2,51 (2,08)
<b>Nombre de nerfs engainés par tranche de section tumorale (N/TST) (moyenne et écart-type)</b>	1,02 (0,64)	0,53 (0,61)	0,74 (0,67)
<b>Niveau du nerf engainé (n, %)</b>			
- Derme	3 (9,4%)	17 (38,6%)	20 (26,3%)
- Hypoderme	29 (90,6%)	27 (61,4%)	56 (73,7%)
<b>Localisation du nerf engainé (n, %)</b>			
- Intratumoral	10 (31,2%)	23 (52,3%)	33 (43,4%)
- Front d'invasion	16 (50%)	17 (38,6%)	33 (43,4%)
- Extratumoral	6 (18,8%)	4 (9,1%)	10 (13,2%)
<b>Invasion intra-nerveuse (n, %)</b>			
- Présence	6 (18,8%)	1 (2,3%)	7 (9,2%)
- Absence	26 (81,2%)	43 (97,7%)	69 (90,8%)
<b>Pourcentage de la circonférence du nerf engainée (moyenne et écart-type)</b>	93% (14%)	66% (33%)	77% (30%)

**Tableau 2. Analyse descriptive des caractéristiques histologiques de la population.**

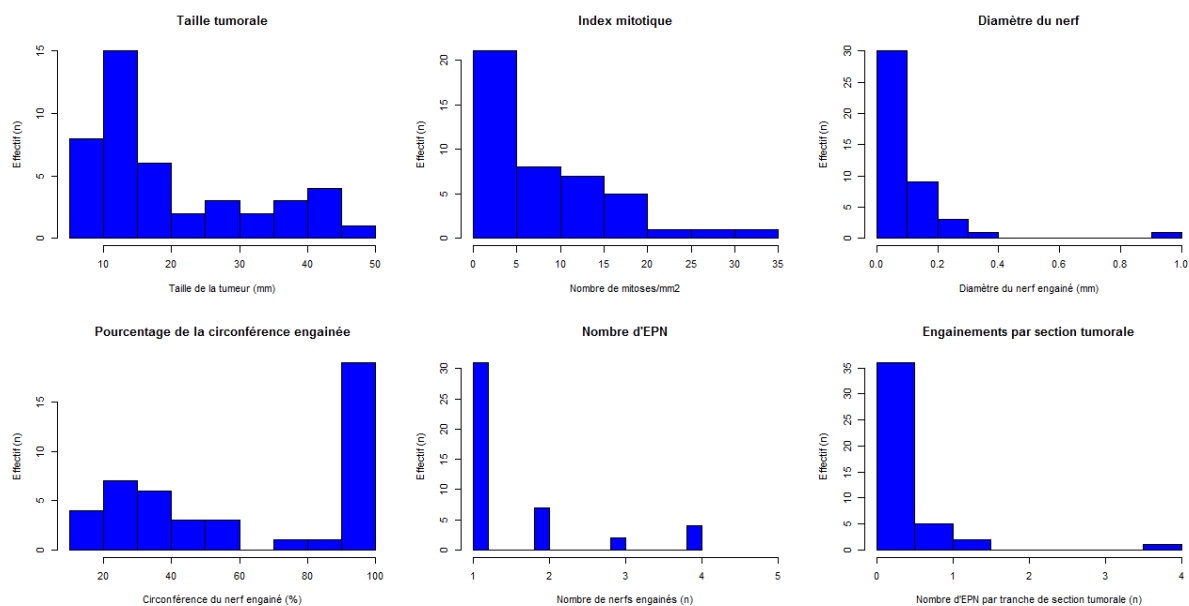


**Figure 2.** Analyse descriptive de la population générale pour les variables quantitatives.



**Figure 3.** Analyse descriptive de la population avec récédive pour les variables quantitatives.





**Figure 4.** Analyse descriptive de la population sans récurrence pour les variables quantitatives.

## 3.2 Analyse univariée

### 3.2.1 Critères cliniques

Chaque variable a fait l'objet d'une analyse univariée. Les résultats de ces analyses sont résumés dans le tableau 3.

#### - **Age et Sexe**

Il n'a pas été observé d'association statistiquement significative de l'âge ou du sexe avec le risque de récurrence locale ( $p=0.10$  et  $0.91$  respectivement).

#### - **Immunodépression**

Dans le groupe de patients ayant récidivé localement, 23 ne présentaient pas d'immunodépression (71,9%), 4 une immunodépression secondaire à une pathologie (12,5%), et 5 une immunodépression d'origine iatrogène (15,6%), contre 36 (81,8%), 3 (6,8%) et 5 (11,4%) respectivement dans le groupe n'ayant pas récidivé. Il n'a pas été observé d'association significative entre la présence ou non d'une immunodépression, quelle qu'elle soit, et le risque de récurrence locale ( $p=0,60$ ).

#### - **Radiothérapie**

Dans le groupe avec récurrence, 11 patients avaient bénéficié d'une radiothérapie adjuvante (34,4%), contre 17 patients (38,6%) dans le groupe sans récurrence. L'utilisation ou non d'un traitement adjuvant par radiothérapie n'était pas associée statistiquement à une modification du risque de récurrence locale ( $p=0,70$ ).

#### - **Localisation tumorale**

Pour l'analyse univariée, la variable a été binarisée. Les localisations cliniques à risque (les groupes 1, 2, 3 et 4 définis précédemment) ont été regroupées pour être analysées versus les localisations décrites comme moins à risque (groupe 5) (7).

Chaque groupe comprenait 38 patients (50%). Dans chaque groupe, 16 patients ont récidivé (42,1%). Une localisation à haut risque n'était pas associée à un plus haut risque de récurrence locale ( $p=1$ ).

#### - **Tumeur récidivante**

Treize patients ayant récidivé au cours du suivi (40,6%) présentaient une tumeur déjà récidivante, contre 5 patients n'ayant pas récidivé au cours du suivi. Il a été observé une association statistiquement significative entre le caractère récidivant du CEC, et le risque de nouvelle récurrence locale au cours du suivi ( $p=0,003$ ).

#### - **Taille tumorale**

Pour l'analyse univariée, cette variable a été binarisée. Deux groupes ont ainsi été constitués : un groupe comportant tous les patients pour lesquels la taille tumorale était inférieure strictement à 20 mm, et un autre comportant tous les patients pour lesquels la taille tumorale était supérieure ou égale à 20 mm.

Dans le groupe avec récurrence, 7 patients avaient une tumeur de moins de 20 mm (21,9%) et 25 une tumeur de 20 mm ou plus (78,1%), contre 26 (59,1%) et 18 (40,9%) respectivement dans le groupe sans récurrence.

Il a été observé une association statistiquement significative entre une taille tumorale plus importante ( $\geq 20$ mm) et le risque de récurrence locale ( $p=0,003$ )

### - **Métastases ganglionnaires et à distance**

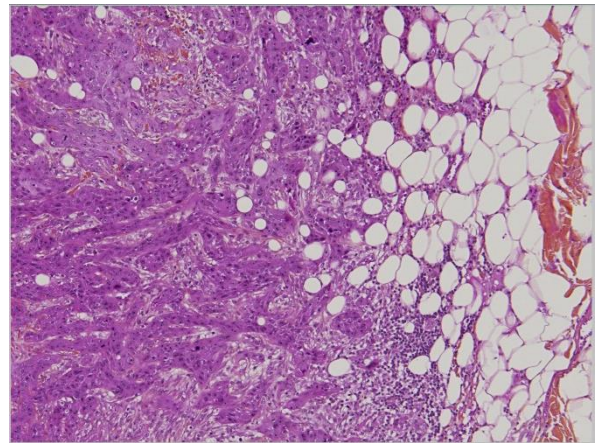
Dans notre étude, tous les cas de métastase ont été rapporté chez des patients présentant également une récurrence locale. Aucune analyse complémentaire avec ces variables comme critère de jugement n'a été réalisée.

### 3.2.2 Critères histologiques

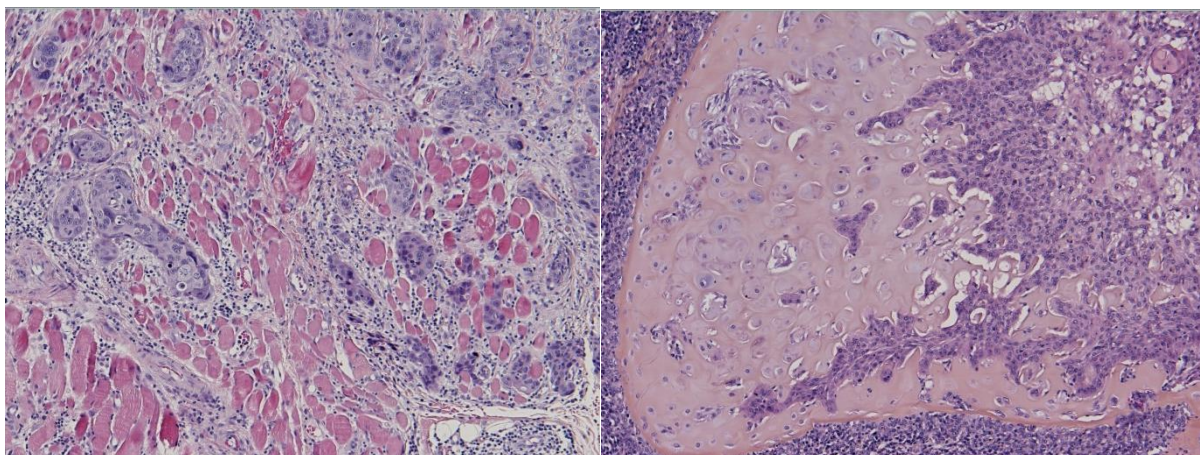
Chaque variable a fait l'objet d'une analyse univariée. Les résultats de ces analyses sont résumés dans le **tableau 3**.

### - **Niveau d'invasion de Clark**

Pour l'analyse univariée, les tumeurs classées Clark III et IV, envahissant le derme sans atteindre l'hypoderme, ont été regroupées ensemble. Cette variable comportait donc trois valeurs : III-IV, V et VI (**Figures 5 et 6**). Dans le groupe avec récurrence, 1 patient avait un niveau de Clark à III-IV (3,1%), 20 un niveau à V (62,5%) et 11 un niveau à VI (34,4%), contre 7 (15,9%), 28 (63,6%) et 9 (20,5%) respectivement dans le groupe sans récurrence. Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre le niveau d'invasion de Clark et la récurrence locale ( $p=0,12$ ).



**Figure 5.** La prolifération tumorale infiltre le tissu adipeux hypodermique (visible à droite). La tumeur est classée Clark V (HESx200).

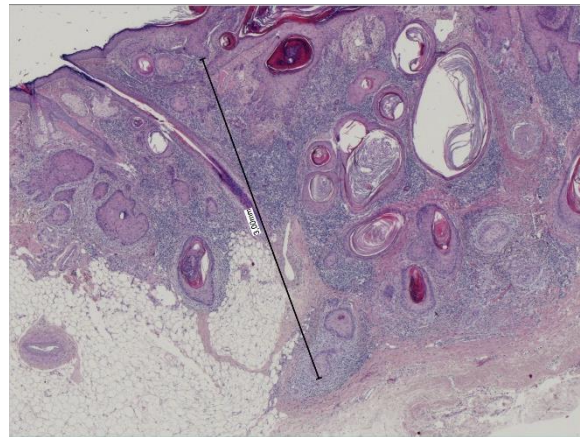


**Figure 6.** Proliférations tumorales infiltrant du muscle strié (à gauche) et du cartilage (à droite), classées Clark VI (HEx100).



### - Épaisseur maximale d'infiltration

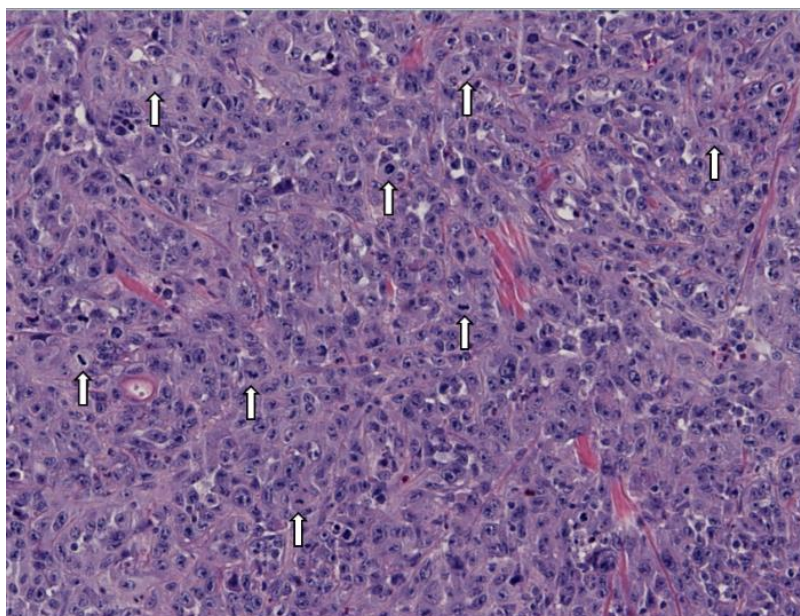
Pour l'analyse univariée, cette variable a été binarisée. Deux groupes ont été constitués, en utilisant comme seuil une profondeur d'invasion de 6 mm. Dans le groupe avec récurrence, 11 patients avaient une épaisseur tumorale inférieure ou égale à 6 mm (35,5%) et 20 une épaisseur supérieure à 6 mm (64,5%), contre 21 (48,8%) et 22 (51,2%) respectivement dans le groupe sans récurrence (**Figure 7**). En analyse univariée, il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes ( $p=0,36$ ).



**Figure 7.** L'épaisseur maximale d'infiltration a été mesurée à 3,00 mm au niveau du lobule tumoral le plus infiltrant (HEX25).

### - Index mitotique

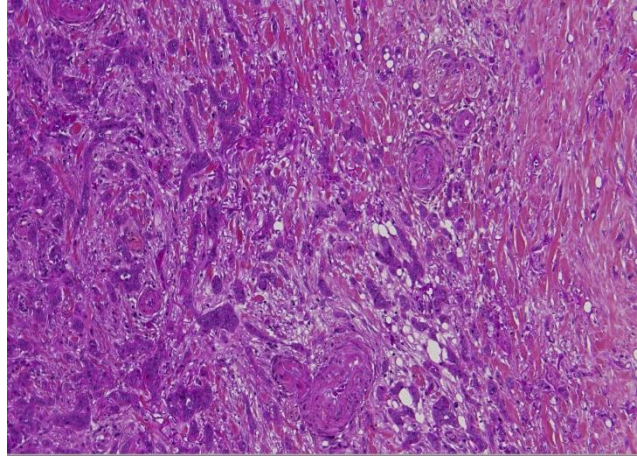
Pour l'analyse univariée, cette variable a été binarisée. Deux groupes ont été constitués, en utilisant comme seuil la médiane de cette variable, soit 5 mitoses/mm<sup>2</sup> (**figure 8**). Dans le groupe avec récurrence, 17 patients présentaient une activité mitotique inférieure ou égale à 5 mitoses/mm<sup>2</sup> (53,1%), et 15 une activité mitotique supérieure à 5 mitoses/mm<sup>2</sup> (46,9%), contre 22 (50%) et 22 (50%) respectivement dans le groupe sans récurrence. En analyse univariée, il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes ( $p=0,82$ ).



**Figure 8.** Forte activité mitotique (HEX200).

### - Différenciation tumorale

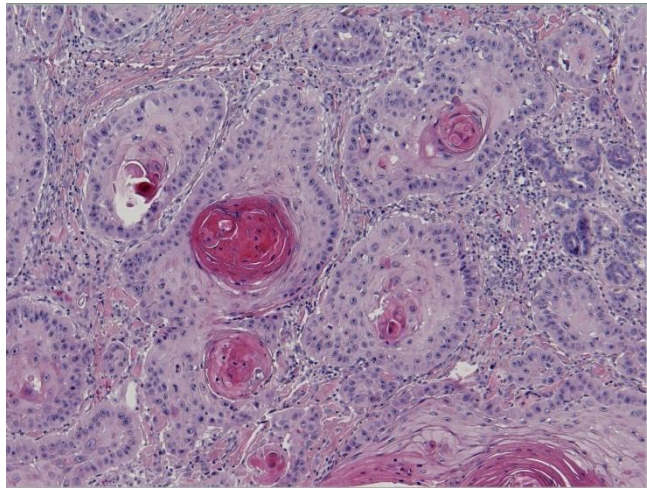
Cinquante-neuf patients (77.6%) avaient une tumeur bien différenciée, 13 (17,1%) une tumeur moyennement différenciée, et 4 (5,3%) une tumeur peu différenciée (**figure 9**). Il n'a pas été observé d'association statistiquement significative entre le degré de différenciation et le risque de récurrence ( $p=0.45$ ).



**Figure 9.** CEC peu différencié (HEx100).

### - Maturation kératinisante

Une maturation kératinisante était retrouvée dans les tumeurs de 29 patients du groupe récurrence (90,6%) et de 40 patients du groupe sans récurrence (90,9%) (**figure 11**). Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence ou non d'une maturation kératinisante et le risque de récurrence ( $p=1$ ).



**Figure 11.** Présence de globes cornés (foyers de kératinisation concentriques, en rouge sur l'image) au centre des lobules (HEx100).

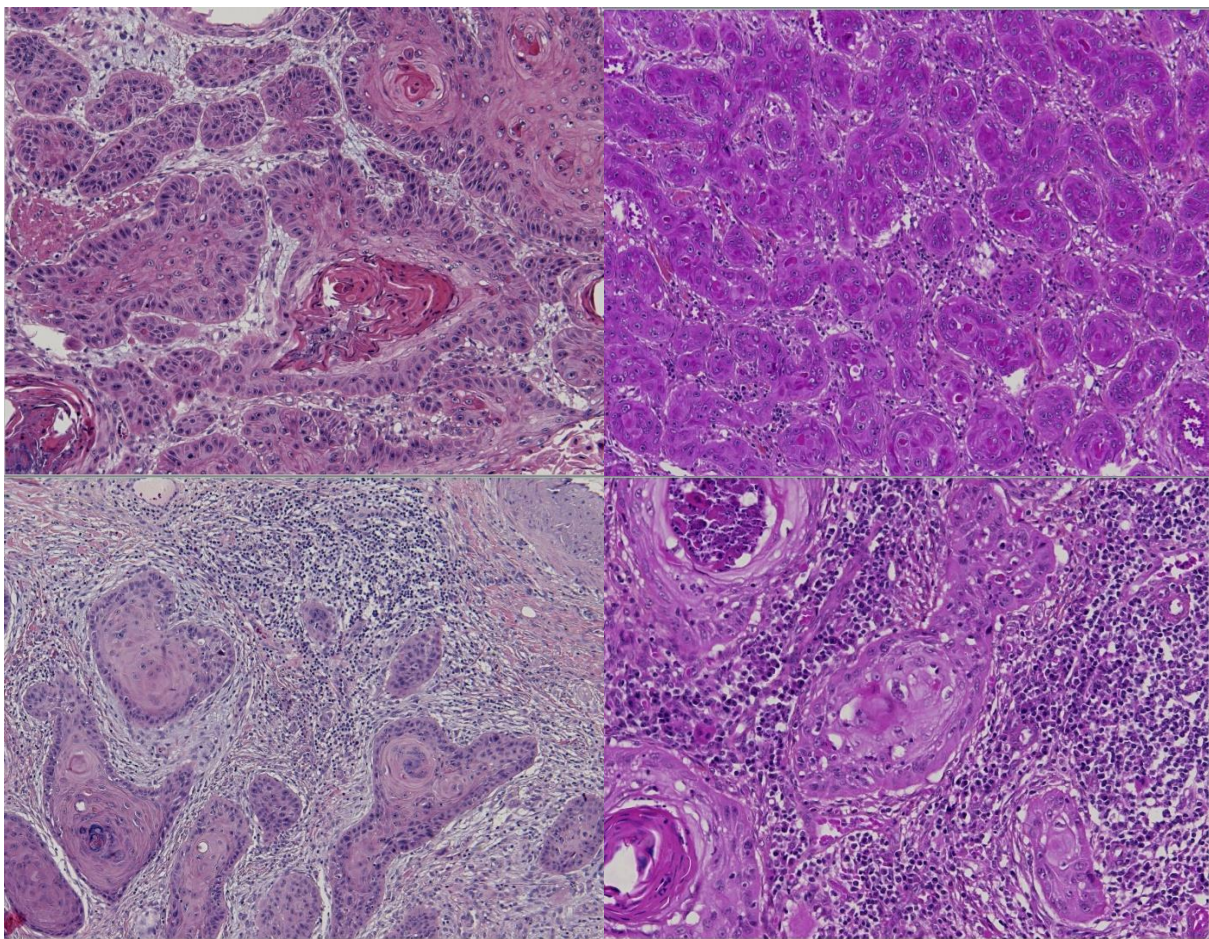
### - Marges d'exérèse

Dans le groupe avec récurrence, 10 patients avaient des marges d'exérèse positives (non saines) (31,2%) contre 3 patients (6,8%) dans le groupe sans récurrence. La présence de marges d'exérèse non saines était significativement associée à un plus grand risque de récurrence locale ( $p=0,005$ ).



### - Inflammation du stroma

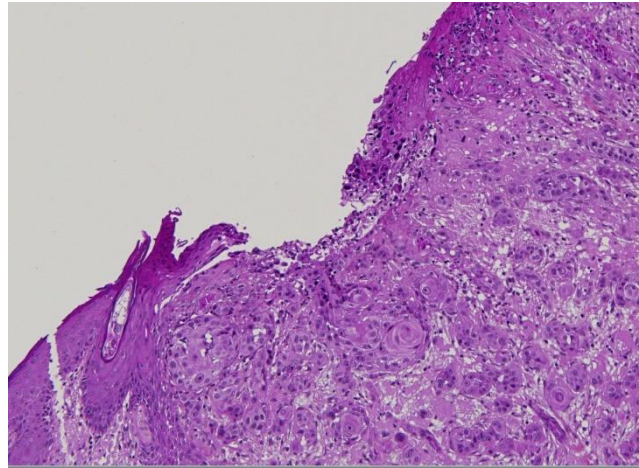
Dans le groupe avec récurrence, 6 patients avaient un CEC avec une inflammation du stroma classée comme absente (18,8%), 18 avec une inflammation légère (56,2%), 3 avec une inflammation modérée (9,4%), et 5 avec une inflammation intense (15,6%). Dans le groupe sans récurrence, 6 patients avaient une inflammation du stroma absente (13,6%), 15 une inflammation légère (34,1%), 11 une inflammation modérée (25%), 12 une inflammation intense (27,3%) (**figure 12**). En analyse univariée, il n'a pas été mis en évidence d'association entre l'intensité de l'inflammation et le risque de récurrence locale ( $p=0,11$ ).



**Figure 12.** Inflammation du stroma : absente (en haut à gauche, HEx100), légère (en haut à droite, HEx100), modérée (en bas à gauche, HEx100), intense (en bas à droite, HEx200).

### - **Ulcération**

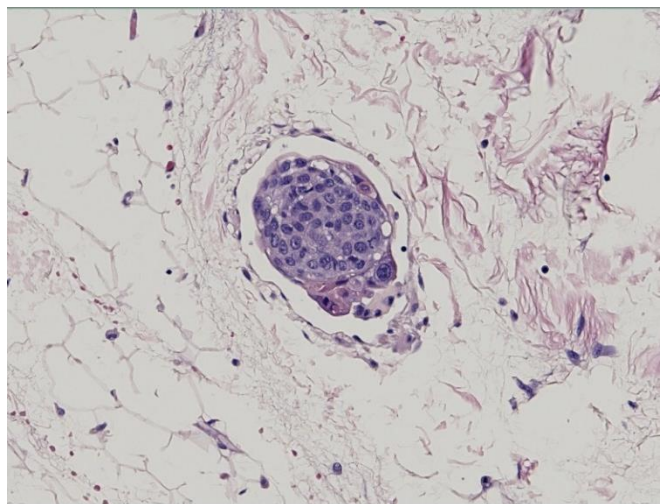
Vingt-deux patients du groupe avec récurrence avaient une tumeur ulcérée (68,8%) contre 25 dans le groupe sans récurrence (56,8%) (**figure 10**). Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence ou non d'une ulcération et le risque de récurrence ( $p=0,29$ ).



**Figure 10.** L'épiderme est uniquement visible à gauche de l'image. La tumeur est ulcérée en surface, et bordée d'exsudats fibrino-leucocytaires (HEx100).

### - **Invasion vasculaire**

Dans le groupe avec récurrence, 5 patients présentaient une invasion vasculaire (15,6%) ; contre 2 patients pour le groupe sans récurrence (4,5%) (**figure 13**). Il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la présence ou non d'invasions vasculaires et le risque de récurrence locale ( $p=0,12$ ).



**Figure 13.** Invasion vasculaire lymphatique (HEx200).

### - **Nombre de nerfs engainés**

Pour l'analyse univariée, cette variable a été binarisée. Les patients présentant un seul EPN ont été individualisés de ceux en présentant plusieurs (deux ou plus).

Dans le groupe avec récurrence, 4 patients présentaient un seul EPN (12,5%), et 28 plusieurs (71,9%), contre 31 (70,4%) et 13 (29,6%) respectivement dans le groupe sans récurrence. La présence de plusieurs EPN était associée de façon statistiquement significative à un risque plus élevé de récurrence locale ( $p<0,001$ ).

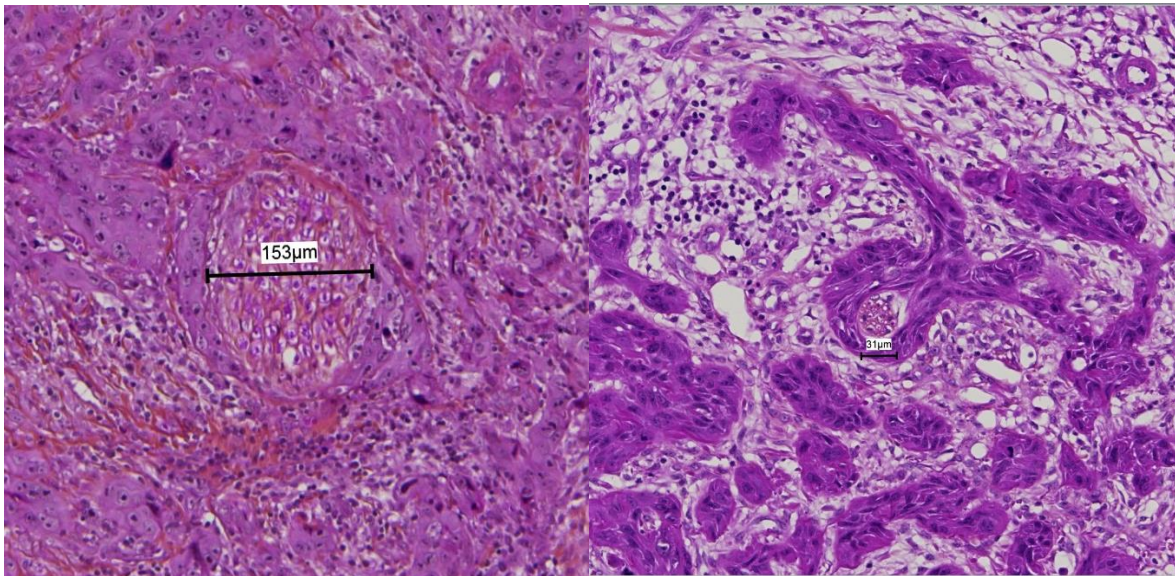


- **Nombre de nerfs engainés par tranche de section tumorale (N/TST)**

Pour l'analyse univariée, cette variable a été binarisée. Deux groupes ont été constitués, en utilisant comme seuil la médiane de cette variable, soit 0,5 engainement/tranche de section (correspondant à 1 EPN pour deux tranches de sections tumorales). Dans le groupe avec récurrence, 9 patients présentaient un N/TST inférieur ou égal à 0,5 (28,1%), et 23 un N/TST à 0,5 (71,9%), contre 36 (81,8%) et 8 (18,2%) respectivement dans le groupe sans récurrence. Un rapport N/TST supérieur à 0,5 était significativement associé à un plus grand risque de récurrence ( $p < 0,001$ ).

- **Diamètre du nerf**

Pour l'analyse univariée, cette variable a été binarisée, en utilisant comme seuil celui recommandé par l'OMS (23). Dans le groupe avec récurrence, le nerf engainé mesurait 0,1 mm ou plus pour 24 patients (75%), contre 14 patients (31,8%) dans le groupe sans récurrence (**figure 14**). Un diamètre supérieur ou égal à 0,1mm était statistiquement associé à un risque plus élevé de récurrence locale ( $p < 0,001$ ).

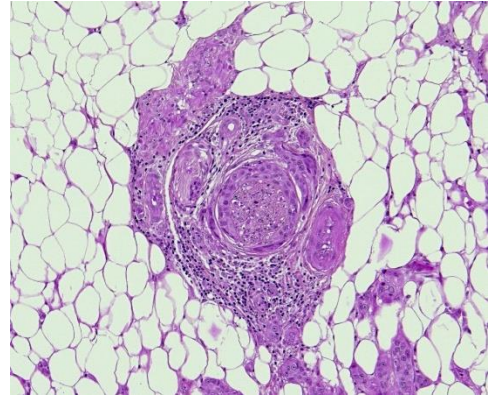


**Figure 14.** EPN d'un filet nerveux de gros diamètre (à gauche, HEx100) et d'un filet nerveux de petit diamètre (à droite, HEx200).



### - Niveau du nerf engainé

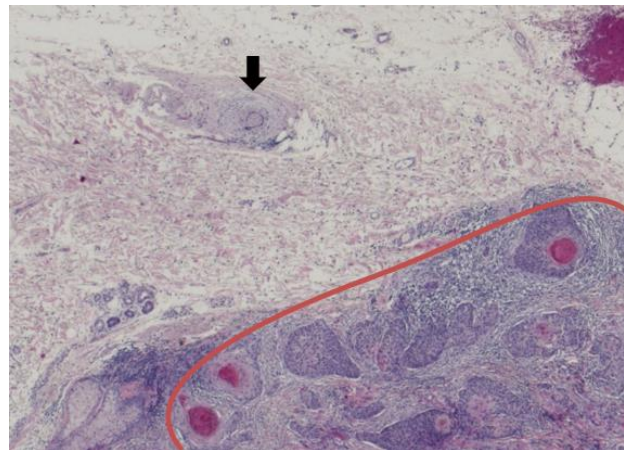
Dans le groupe avec récurrence, 3 patients présentaient un EPN localisé au niveau du derme (9,4%), et 29 un EPN localisé au niveau de l'hypoderme (90,6%) (**figure 15**). Dans le groupe sans récurrence, 17 patients présentaient un EPN localisé au niveau dermique (38,6%), et 27 un EPN localisé au sein de l'hypoderme (61,4%). Un EPN de niveau hypodermique était significativement associé à un plus grand risque de récurrence locale ( $p=0,004$ ).



**Figure 15.** Nerf engainé localisé au niveau hypodermique (HEx100).

### - Localisation du nerf engainé (par rapport à la tumeur)

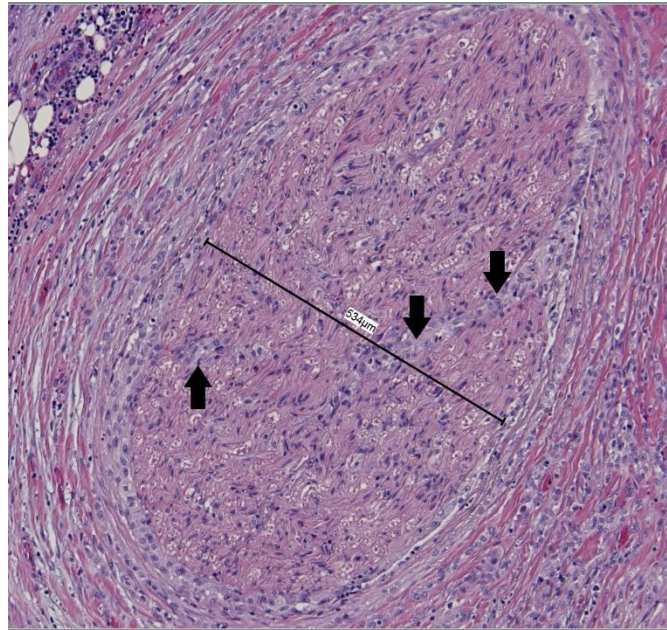
Dans le groupe avec récurrence, 10 patients présentaient un EPN intratumoral (31,2%), 16 un EPN situé au front d'invasion de la tumeur (50%), et 6 un EPN extratumoral (18,8%) (**figure 16**). Dans le groupe sans récurrence, 23 patients avaient un EPN intratumoral (52,3%), 17 un EPN au front d'invasion (38,6%) et 4 un EPN extratumoral (9,1%). En analyse univariée, il n'a pas été observé d'association statistique entre la localisation du nerf et le risque de récurrence locale ( $p=0,15$ ).



**Figure 16.** EPN extratumoral (flèche noire), situé en dehors de la masse tumorale (arc rouge) (HEx25).

### - Invasion intra-nerveuse

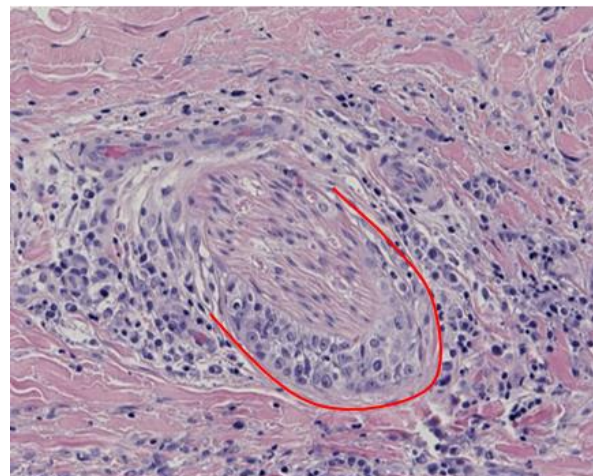
Dans le groupe avec récurrence, 6 patients (18,8%) présentaient un EPN avec invasion intra-nerveuse, contre 1 patient dans le groupe sans récurrence (2,3%) (**figure 17**). La présence d'une invasion intra-nerveuse était significativement associée à un plus grand risque de récurrence locale ( $p=0.04$ ).



**Figure 17.** Nerf de gros calibre engainé, avec invasion intra-nerveuse (présence de cellules tumorales s'insinuant au contact de l'endonèvre et des fibres nerveuses, flèches noires) (HEx100).

### - Pourcentage de la circonférence du nerf engainée

Pour l'analyse univariée, cette variable a été binarisée. Les patients présentant un EPN avec une atteinte de toute la circonférence du nerf (100%) ont été individualisés de ceux où l'atteinte était partielle ( $<100\%$ ) (**figure 18**). Dans le groupe avec récurrence, 24 patients avaient un nerf engainé à 100% (75%), contre 18 dans le groupe sans récurrence (40,9%). Une atteinte de 100% de la circonférence du nerf était significativement associée à un plus grand risque de récurrence ( $p=0,07$ ).



**Figure 18.** Les cellules tumorales sont au contact de 60% de la circonférence du nerf (HEx200).

	<b>Récidive</b> N = 32 (42,1%)	<b>Absence de récidive</b> N = 44 (58,9%)	<b>Total</b> N = 76	<b>Analyse univariée (p)</b>
<b>Sexe (n, %)</b>				
- Hommes	25 (78,1%)	36 (81,8%)	61 (80,3%)	0,91
- Femmes	7 (21,9%)	8 (18,2%)	15 (19,7%)	
<b>Age (moyenne en années, écart-type)</b>	82,3 (9,6)	78,5 (10,4)	80,1 (10,1)	0,10
<b>Localisation tumorale</b>				1
- Groupe « Localisations à haut risque »	16 (50%)	22 (50%)	38 (50%)	
- Groupe « Localisations à bas risque »	16 (50%)	22 (50%)	38 (50%)	
<b>Tumeur récidivante (n, %)</b>				<b>0,003</b>
- Oui	13 (40,6%)	5 (11,4%)	18 (23,7%)	
- Non	19 (59,4%)	39 (88,6%)	58 (76,3%)	
<b>Taille tumorale</b>				<b>0,003</b>
- < 20 mm	7 (21,9%)	26 (59,1%)	33 (43,4%)	
- ≥ 20 mm	25 (78,1%)	18 (40,9%)	43 (56,6%)	
<b>Radiothérapie adjuvante (n, %)</b>				0,70
- Oui	11 (34,4%)	17 (38,6%)	28 (36,8%)	
- Non	21 (65,6%)	27 (61,4%)	48 (63,2%)	
<b>Immunodépression (n, %)</b>				0,60
- Absence	23 (71,9%)	36 (81,8%)	59 (77,6%)	
- Pathologie	4 (12,5%)	3 (6,8%)	7 (9,2%)	
- Iatrogène	5 (15,6%)	5 (11,4%)	10 (13,2%)	
<b>Niveau d'invasion de Clark (n, %)</b>				0,12
- III et IV	1 (3,1%)	7 (15,9%)	8 (10,5%)	
- V	20 (62,5%)	28 (63,6%)	48 (63,2%)	
- VI	11 (34,4%)	9 (20,5%)	20 (26,3%)	
<b>Epaisseur maximale d'infiltration</b>				0,36
- ≤ 6 mm	11 (35,5%)	21 (48,8%)	32 (43,2%)	
- > 6 mm	20 (64,5%)	22 (51,2%)	42 (56,8%)	
<b>Index mitotique</b>				0,82
- ≤ 5 mitoses/mm <sup>2</sup>	17 (53,1%)	22 (50%)	39 (51,3%)	
- > 5 mitoses/mm <sup>2</sup>	15 (46,9%)	22 (50%)	37 (48,7%)	

<b>Différenciation tumorale (n, %)</b>				
- Bien différenciée	24 (75%)	35 (79,5%)	59 (77,6%)	0,45
- Moyennement différenciée	5 (15,6%)	8 (18,2%)	13 (17,1%)	
- Peu différenciée	3 (9,4%)	1 (2,3%)	4 (5,3%)	
<b>Marges d'exérèse (n, %)</b>				
- Saines	22 (68,8%)	41 (93,2%)	63 (82,9%)	<b>0,005</b>
- Non saines	10 (31,2%)	3 (6,8%)	13 (17,1%)	
<b>Ulcération (n, %)</b>				
- Présence	22 (68,8%)	25 (56,8%)	47 (61,8%)	0,29
- Absence	10 (31,2%)	19 (43,2%)	29 (38,2%)	
<b>Maturation kératinisante (n, %)</b>				
- Présence	29 (90,6%)	40 (90,9%)	69 (90,8%)	1
- Absence	3 (9,4%)	4 (9,1%)	7 (9,2%)	
<b>Inflammation du stroma (n, %)</b>				
- Absente	6 (18,8%)	6 (13,6%)	12 (15,8%)	0,11
- Légère	18 (56,2%)	15 (34,1%)	33 (43,4%)	
- Modérée	3 (9,4%)	11 (25%)	17 (22,4%)	
- Intense	5 (15,6%)	12 (27,3%)	14 (18,4%)	
<b>Invasion vasculaire (n, %)</b>				
- Présence	5 (15,6%)	2 (4,5%)	7 (9,2%)	0,12
- Absence	27 (84,4%)	42 (95,5%)	69 (90,8%)	
<b>Diamètre du nerf (n, %)</b>				
- < 0,10 mm	8 (25%)	30 (68,2%)	38 (50%)	<b>&lt;0,001</b>
- ≥ 0,10 mm	24 (75%)	14 (31,8%)	38 (50%)	
<b>Nombre de nerfs engainés (n, %)</b>				
- 1	4 (12,5%)	31 (70,4%)	35 (46,1%)	<b>&lt;0,001</b>
- 2 ou plus	28 (77,5%)	13 (29,6%)	41 (53,9%)	
<b>N/TST (n, %)</b>				
- ≤ 0,5	9 (28,1%)	36 (81,8%)	45 (59,2%)	<b>&lt;0,001</b>
- > 0,5	23 (71,9%)	8 (18,2%)	31 (40,8%)	
<b>Niveau du nerf engainé (n, %)</b>				
- Derme	3 (9,4%)	17 (38,6%)	20 (26,3%)	<b>0,004</b>
- Hypoderme	29 (90,6%)	27 (61,4%)	56 (73,7%)	

<b>Localisation du nerf engainé</b> (n, %)				
- Intratumoral	10 (31,2%)	23 (52,3%)	33 (43,4%)	0,15
- Front d'invasion	16 (50%)	17 (38,6%)	33 (43,4%)	
- Extratumoral	6 (18,8%)	4 (9,1%)	10 (13,2%)	
<b>Invasion intra-nerveuse</b> (n, %)				
- Présence	6 (18,8%)	1 (2,3%)	7 (9,2%)	<b>0,04</b>
- Absence	26 (81,2%)	43 (97,7%)	69 (90,8%)	
<b>Pourcentage de la circonférence du nerf engainée</b> (n, %)				
- <100%	8 (25%)	26 (59,1%)	34 (44,7%)	<b>0,007</b>
- 100%	24 (0,75)	18 (40,9%)	42 (55,3%)	

**Tableau 3. Facteurs de risque de récurrence locale – Analyse univariée.**

*N/TST : nombre d'engainements tumoraux péri-nerveux par tranche de section tumorale.*

### **3.3 Analyse multivariée**

A la suite de l'analyse univariée, les variables suivantes ont été retenues pour faire l'objet d'une analyse multivariée :

- Diamètre du nerf engainé
- N/TST
- Marges d'exérèse
- Niveau du nerf engainé
- Taille tumorale
- Tumeur récidivante

Les résultats de cette analyse multivariée sont présentés dans le **tableau 4**.

Le nombre de nerfs engainés, rapporté au nombre de tranches de sections tumorales réalisées (N/TST) était associé significativement à un plus grand risque de récurrence :

- Odd Ratio (OR) = 6,19
- Intervalle de confiance à 95% (IC95%) = 1,64 – 25,99
- p = 0,009

Les autres variables incluses dans le modèle ne montraient pas d'association statistiquement significative avec le risque de récurrence.



	Analyse univariée	Analyse multivariée	
		OR (IC95%)	p
Diamètre du nerf engainé (<0,1 mm ou ≥0,1 mm)	<0,001	1,98 (0,48-8,03)	0,34
N/TST (≤0,5 ou >0,5)	<0,001	<b>6,19 (1,64-25,99)</b>	<b>0,009</b>
Marges d'exérèse (saines ou non saines)	0,005	5,13 (0,71-48,70)	0,12
Niveau du nerf engainé (derme - hypoderme)	0,004	2,79 (0,62-15,30)	0,20
Taille tumorale (< 20 mm ou ≥ 20 mm)	0,003	3,49 (0,97-13,67)	0,06
Tumeur récidivante (oui ou non)	0,003	3,72 (0,86-18,04)	0,09

**Tableau 4. Facteurs de risque de récurrence locale – Analyse multivariée.**

*OR : Odd Ratio ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; N/TST : nombre d'engainements tumoraux péri-nerveux par tranche de section tumorale.*

### **3.4 Etude des comptes-rendus anatomopathologiques**

Les 76 comptes-rendus des patients inclus ont été relus. 56 provenaient du ACHU, 18 du CHF et 2 du ACHB.

Parmi ces 76 comptes-rendus, 23 (30,3%) comportaient la mention des 6 critères histologiques pronostiques des CEC (niveau de Clark, épaisseur maximale d'infiltration, différenciation, marges d'exérèse, invasions vasculaires, EPN). Il manquait un critère pour 13 comptes-rendus (17,1%), 2 critères pour 27 comptes-rendus (35,5%) et 3 critères pour 13 comptes-rendus (17,1%).

Le critère manquant le plus souvent était le niveau de Clark (44 comptes-rendus soit 57,9%), suivi de l'épaisseur maximale d'infiltration (40 comptes-rendus, 52,3%), de la présence ou non d'invasions vasculaires (16 comptes-rendus, 21%), de la différenciation tumorale et des EPN (2 comptes-rendus chacun, 2,6%). L'état des marges d'exérèse était toujours précisé.

#### **4. DISCUSSION**

L'invasion péri-nerveuse a été décrite pour la première fois par Cruveilhier en 1835, dans la description d'une atteinte du nerf facial chez une femme atteinte d'un cancer du sein (25). Neumann a fait la première description d'un EPN dans un cancer cutané, à propos d'un cas de cancer de la lèvre inférieure envahissant et se diffusant le long du nerf mentonnier (26).

Dans la littérature, la fréquence des EPN dans les carcinomes épidermoïdes varie entre 2,4 et 14% (7,27,28). Ils sont plus fréquemment retrouvés dans les CEC de la tête et du cou (27) ; ils sont également plus fréquents dans les CEC récidivants, où leur incidence peut atteindre 24% (29,30).

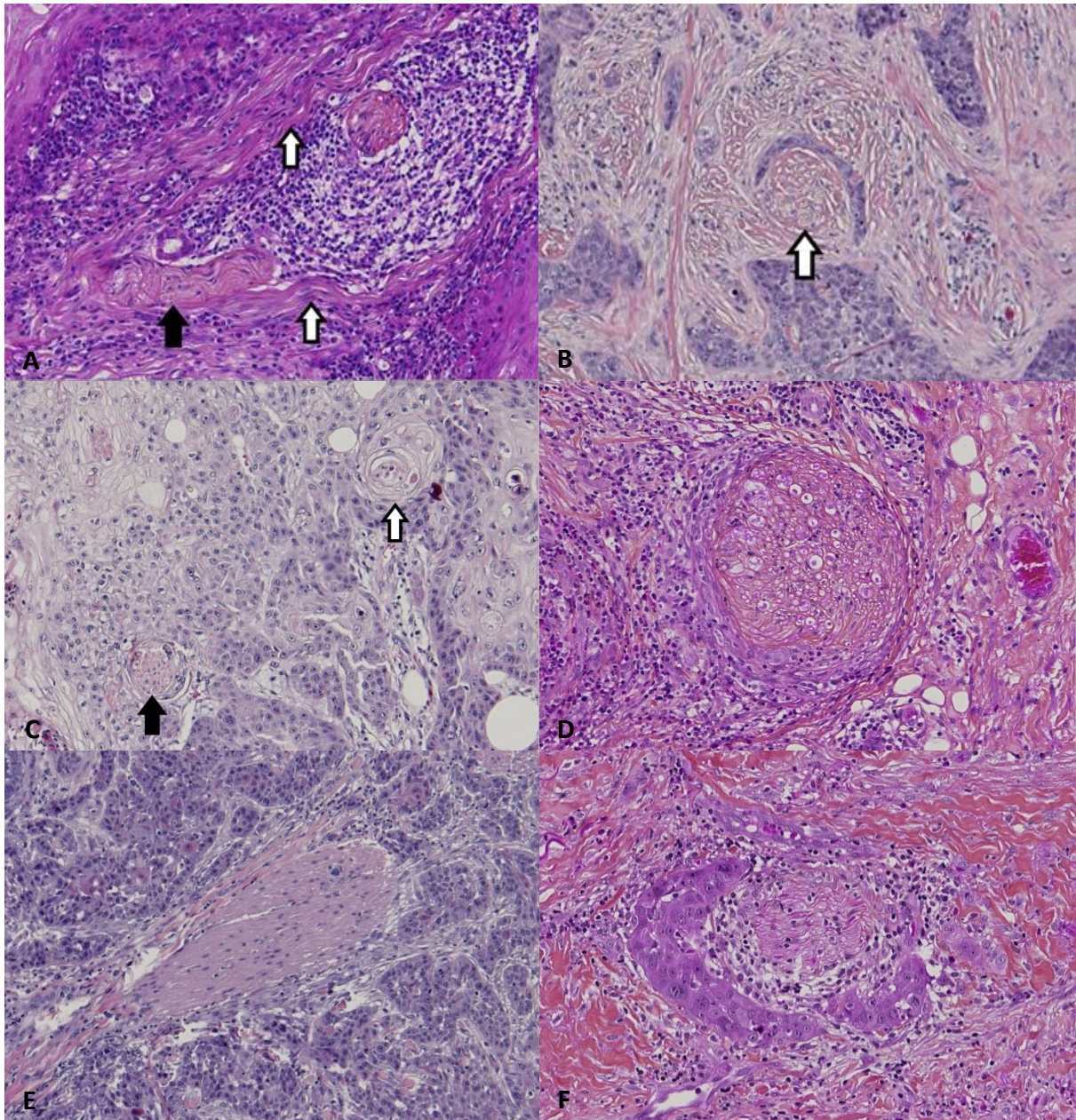
On peut scinder les EPN en deux groupes (27,28,31,32) : les EPN « cliniques », se traduisant par des symptômes liés à l'atteinte du nerf (douleur, paresthésies, parésie, dysesthésie, anesthésie), de diagnostic clinique, et de plus mauvais pronostic ; et les EPN « microscopiques », sans traduction symptomatique, diagnostiqués par l'analyse histologique des pièces d'exérèse chirurgicale.

La définition exacte de l'engainement tumoral péri-nerveux microscopique est complexe et sujette à de nombreux désaccords entre pathologistes (33). Dans son étude de 1985 sur les carcinomes présentant un neurotropisme, Batsakis a donné une définition générale de l'EPN : une invasion, par les cellules tumorales, dans, autour et au travers du nerf (« in, around and through the nerves ») (34). L'EPN peut donc être défini par un envahissement d'une des trois couches composant la structure d'un nerf : épinèvre, périnèvre et endonèvre. Depuis, de nombreux auteurs ont tenté de clarifier ou d'adapter cette définition. Ainsi, Veness a suggéré que les cellules tumorales devaient être présentes au sein du périnèvre pour définir un EPN (35). D'autres auteurs préconisent, en plus de la définition de Batsakis, de considérer également comme un EPN les cas où les cellules tumorales sont au contact du périnèvre, sans toutefois l'infiltrer (19). Dans ce cas, les cellules se disposent autour du périnèvre, à son contact. Il n'existe pas de consensus pour définir un seuil d'atteinte de la circonférence du nerf, à partir duquel on peut parler d'EPN. Plusieurs auteurs ont proposé un seuil à 33% pour définir un EPN (17,36–38).

Ces multiples définitions possibles de l'EPN rendent son diagnostic difficile. De plus, le médecin anatomo-pathologiste peut faire face à d'autres difficultés diagnostiques pour les EPN. Dans certains cas, la présence d'infiltrats inflammatoires peut masquer la présence de cellules tumorales au contact du nerf. Il existe également plusieurs diagnostics différentiels des EPN, qui peuvent conduire à tort à son diagnostic. Les cellules de la gaine nerveuse peuvent être dystrophiques dans un contexte tumoral et/ou inflammatoire, et ainsi montrer des aspects épithélioïdes qui peuvent simuler la présence de cellules tumorales au contact du nerf. D'autre part, des faisceaux de muscle lisse (notamment des muscles arrecteurs des poils), un stroma collagénique, notamment s'il montre des aspects « ondulants » ou en « vague », ou certains foyers de maturation kératinisante, peuvent mimer des filets nerveux, et ainsi faire porter à tort le diagnostic d'EPN (**figure 19**). Dans notre étude, 25 cas ont été exclus car aucun EPN n'était retrouvé après relecture des lames par deux médecins anatomo-pathologistes, y compris après étude immunohistochimique avec l'anticorps PS100 pour mieux mettre en évidence les nerfs potentiellement présents au sein de la prolifération tumorale, alors que le pathologiste ayant examiné initialement le cas en avait rapporté dans son compte-rendu.

Les EPN sont associés à un pronostic plus sévère dans les CEC, avec un risque augmenté de récurrence locale, de métastase ganglionnaire ou à distance, et de décès (6,11,16–20). Dans la littérature, le taux de récurrence locale des CEC avec EPN varie de 8 à 47% (18,19,29). Dans notre étude, le taux de récurrence était de 42,1%. Le mécanisme par lequel l'invasion des nerfs favorise la récurrence locale demeure incertain. Une hypothèse serait que les cellules tumorales pourraient diffuser plus facilement le long des nerfs une fois ceux-ci envahis. Certaines images histologiques observées dans notre étude pourraient corroborer cette hypothèse (**figure 20**). L'existence de « skip lesions » (« saut de lésions »), c'est-à-dire des lésions d'EPN discontinues, peuvent conduire à tort à un diagnostic d'exérèse complète de la tumeur (29). Les cellules tumorales diffusant le long du nerf peuvent ensuite sortir de la gaine nerveuse et infiltrer de nouvelles structures en dehors de la zone tumorale primitive (**figure 21**).





**Figure 19.** Diagnostics différentiels des EPN.

A : Stroma fibreux prenant un aspect ondulant (flèches blanches) pouvant mimer un filet nerveux (flèche noire) (HESx200).

B : Enroulement de cellules tumorales autour d'une condensation du stroma (HEx100).

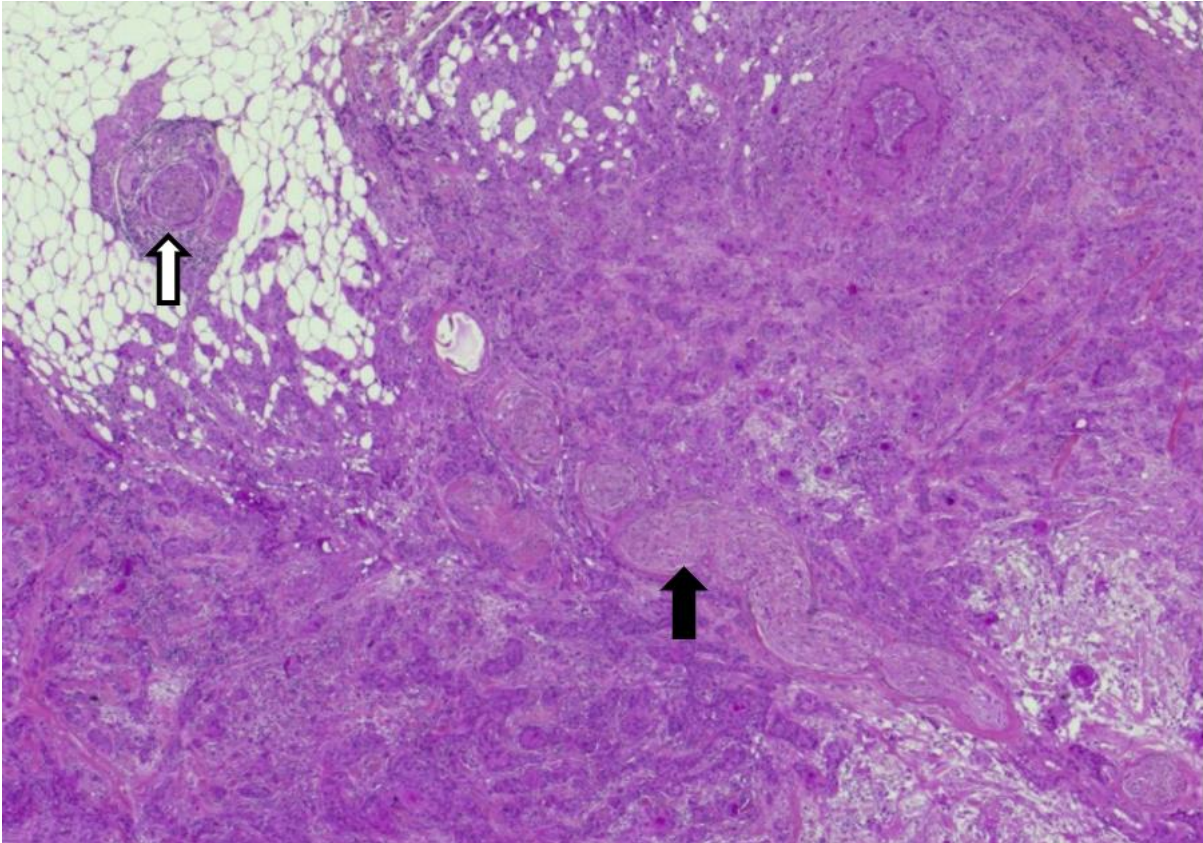
C : Globe corné (maturation kératinisante avec phénomènes d'enroulement, flèche blanche) au centre de cellules tumorales, et véritable EPN (flèche noire) (HEx100).

D : Inflammation péri-nerveuse et cellules de la gaine dystrophiques, épithélioïdes, pouvant mimer des cellules tumorales (HESx200).

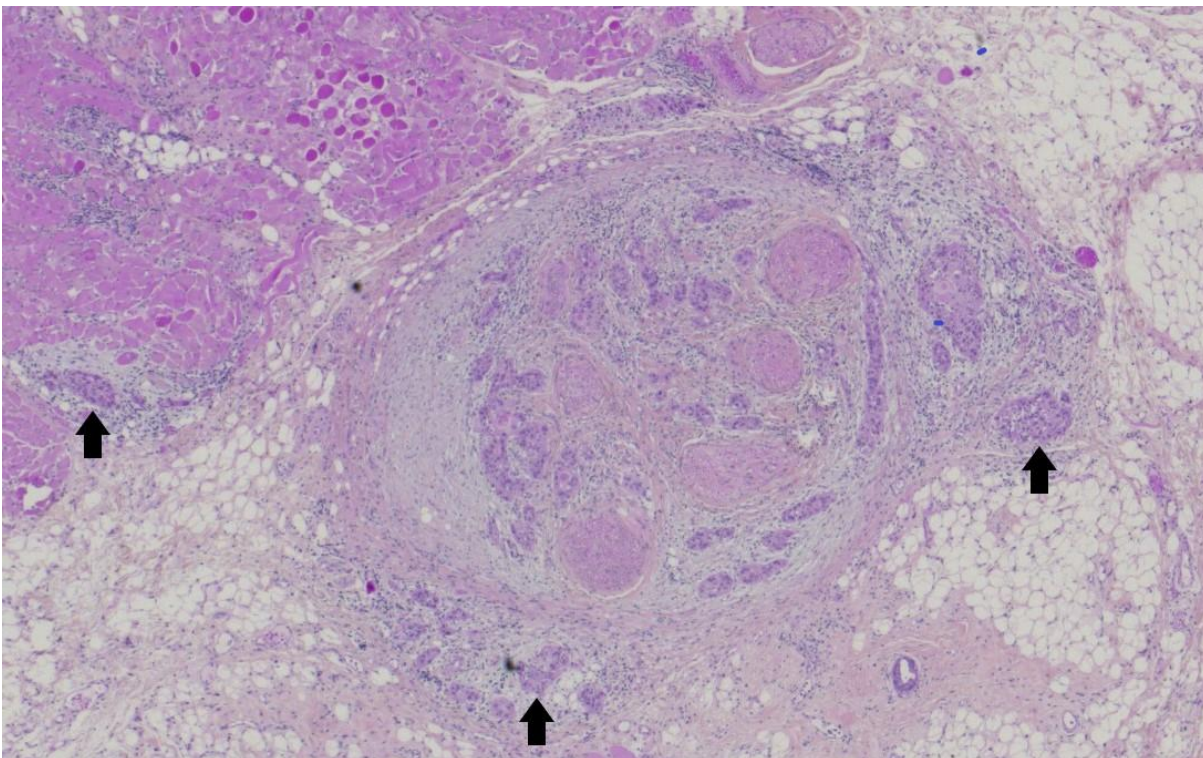
E : Faisceau musculaire lisse entouré de cellules tumorales (muscle arrecteur des poils) (HEx100).

F : Présence de cellules tumorales autour d'un nerf mais sans contact direct avec celui-ci (HESx200).





**Figure 20.** Présence d'un nerf engainé, coupé longitudinalement, au sein d'un CEC (flèche noire). A gauche, le front d'invasion de la tumeur est visible, mais des cellules tumorales sont présentes au-delà autour du nerf (flèche blanche) (HE x25).

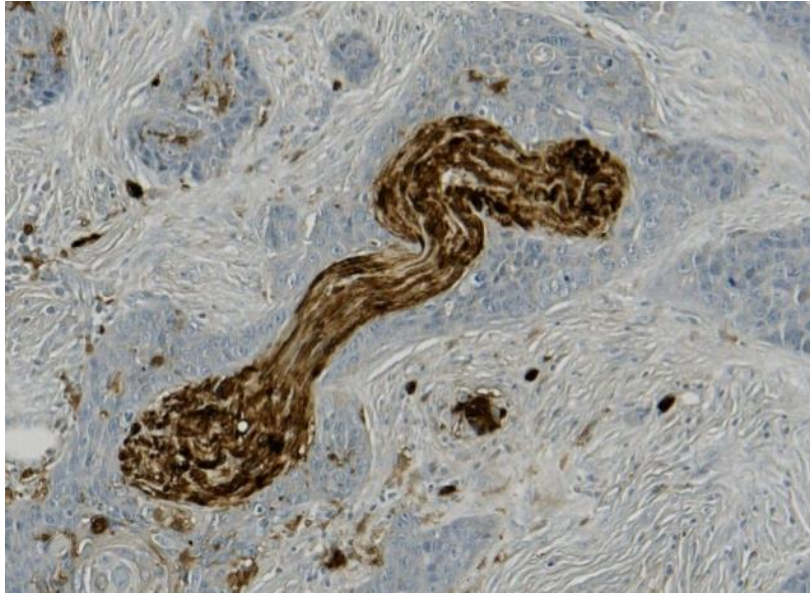


**Figure 21.** Nerf de gros calibre, comprenant plusieurs faisceaux de fibres nerveuses, engainé (présence de nombreux amas de cellules tumorales au sein de l'endonèvre). A distance de la tumeur primitive, on observe en périphérie de ce nerf engainé des foyers tumoraux infiltrants (flèches noires) (HEx25).

Dans notre étude, nous avons montré que **le nombre d'EPN** observé avait une valeur pronostique péjorative, avec un risque plus élevé de récurrence locale. En rapportant le nombre brut d'EPN observé au nombre de tranches de section réalisées sur la tumeur, nous avons étudié une « densité d'EPN » au sein de la tumeur. L'étude étant rétrospective, le but était de diminuer le biais d'échantillonnage lié au fait que chaque tumeur était prélevée d'une façon différente, avec un nombre variable de tranches de sections réalisées sur la tumeur. Le nombre de prélèvements réalisés dépendait notamment de la taille tumorale. Le mode de prélèvement le plus fréquent était le « prélèvement en croix », avec donc deux tranches de sections réalisées sur la tumeur. Dans notre étude, une densité d'engainements supérieure à 0,50 était associée à un plus grand risque de récurrence en analyse univariée et multivariée. Ce seuil correspond à observer plus de 1 EPN pour deux tranches tumorales, soit pour le mode de prélèvement le plus fréquent (le « prélèvement en croix ») à observer plus de 1 EPN. Cette caractéristique histologique (plus ou moins 1 EPN pour deux tranches de sections étudiées) pourrait être décrite dans les comptes-rendus anatomo-pathologiques pour apporter un argument pronostique supplémentaire aux cliniciens. Par ailleurs, une nouvelle étude prospective, harmonisant le mode de prélèvement des CEC, pourrait permettre de valider la valeur pronostique du nombre d'EPN. Ceci permettrait d'éviter le biais d'échantillonnage présent dans notre travail, du fait du caractère rétrospectif de celui-ci.

La place de l'immunohistochimie dans le diagnostic et l'évaluation des EPN est mal définie. L'utilisation systématique d'une technique immunohistochimique marquant les filets nerveux (notamment l'anticorps anti-PS100) (**figure 22**) pourrait permettre d'augmenter le nombre d'EPN détectés ; cependant, la valeur pronostique de ces EPN non visualisés par l'étude des colorations standards serait incertaine. Dans notre travail, nous avons fait le choix de ne pas réaliser de techniques immunohistochimiques systématiques, afin de suivre les recommandations actuelles qui sont de rechercher les EPN par étude des lames de coloration standard. L'étude de la valeur pronostique des engainements détectés par étude immunohistochimique pourrait faire l'objet d'un travail futur.





**Figure 22.** Filet nerveux (marqué en marron par l'anticorps anti-PS100) engainé par les cellules tumorales (colorées en bleu pâle par la contre-coloration) (Immunohistochimie PS100, x100).

Plusieurs études ont montré que **la taille du nerf engainé** avait une valeur pronostique. Dans leur étude, Ross *et al.* (22) montraient que seuls les nerfs de 0,1mm de diamètre ou plus étaient associés à un pronostic péjoratif dans les CEC. Dans notre étude, un diamètre du nerf engainé supérieur à 0,1 mm était associé à un plus grand risque de récurrence en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée, possiblement par manque de puissance. Cette donnée histologique semble avoir une importance pronostique, car d'autres études ont corroboré les résultats de Ross *et al.* par la suite (11,21). Chatterjee *et al.* (14) ont également observé une importance pronostique de la taille des nerfs engainés dans les adénocarcinomes pancréatiques.

Nous avons également étudié **la localisation du nerf engainé**, c'est-à-dire son **niveau** (dermique ou hypodermique), et sa **position par rapport à la tumeur** (intratumoral, au front d'invasion de la tumeur, ou extratumoral). A notre connaissance, notre étude était la première à étudier ces caractéristiques pour les CEC.

Parmi ces deux caractéristiques, **le niveau** était associé à un plus grand risque de récurrence en analyse univariée. L'association n'était pas significative en analyse multivariée. Nous pouvons émettre l'hypothèse que la taille du nerf engainé était un facteur de confusion pour le niveau du nerf ; en effet, les filets nerveux hypodermiques sont plus volumineux que les filets nerveux terminaux dermiques.

Pour la **position de l'EPN par rapport à la tumeur**, nous n'avons pas observé d'association statistiquement significative avec le risque de récurrence locale ; cependant, il y avait une tendance : les EPN extra-tumoraux étaient deux fois plus fréquents dans le groupe avec récurrence que dans le groupe sans récurrence (18,8% versus 9,1%,  $p=0,15$ ). L'association entre la localisation extra-tumorale du nerf engainé, et la récurrence locale, n'était pas significative probablement du fait de la faible proportion globale d'EPN extra-tumoraux dans notre étude (13,2%). Les recherches et études récentes ont montré que l'EPN est un processus dynamique, mettant en jeu un tropisme entre les cellules tumorales et les filets nerveux avant même le contact physique entre ces deux éléments, ces mécanismes faisant intervenir un certain nombre de cytokines (39–41). Les EPN extra-tumoraux pourraient traduire l'acquisition par les cellules tumorales de capacités de diffusion le long des filets nerveux, à médiation moléculaire. Cette caractéristique histologique pourrait alors être un facteur pronostique indépendant du diamètre du nerf engainé. Dans leur étude, Schmidt *et al.* (37) ont montré, chez des patients présentant un carcinome épidermoïde de la cavité orale sans EPN histologique, qu'une plus petite distance entre les cellules tumorales et les filets nerveux observés était corrélée péjorativement à la survie. Ces observations pourraient conduire à une redéfinition du neurotropisme des carcinomes épidermoïdes, et remettre en question les définitions actuelles des EPN, si elles sont confirmées dans d'autres études. De nouveaux critères histologiques prédictifs du pronostic de ces tumeurs pourraient ainsi être définis.

D'une façon similaire, **les engainements tumoraux intra-nerveux (invasion intra-nerveuse)** étaient peu nombreux dans notre étude (9,2%) ; mais nous avons tout de même observé une association significative avec le risque de récurrence locale en analyse univariée ( $p=0,04$ ). Le nombre d'événements (la récurrence locale) étant insuffisant dans notre travail, toutes les variables significativement associées au risque de récurrence locale en analyse univariée n'ont pas pu être incluses dans le modèle multivarié. L'invasion intra-nerveuse n'a donc pas été intégrée dans le modèle multivarié, car la méthode de sélection descendante à partir des valeurs de  $p$ -values obtenues nous a fait privilégier d'autres variables. Cette caractéristique semble toutefois avoir une valeur pronostique. Dans leur étude sur les adénocarcinomes pancréatiques, Chatterjee *et al.* (14) ont montré que l'invasion intra-nerveuse était associée à un plus mauvais pronostic. Une nouvelle étude s'intéressant aux CEC mais de plus forte puissance pourrait permettre de confirmer ou d'infirmer son importance pronostique.

**Le pourcentage de la circonférence du nerf engainée** par les cellules tumorales a également été étudié, en comparant les nerfs totalement engainés de ceux qui l'étaient partiellement. Cette caractéristique des EPN avait déjà été étudiée par Lubig *et al.* (24) pour les adénocarcinomes de prostate. Dans cette étude, les nerfs engainés avec une atteinte de plus de 50% de la circonférence étaient associés à un pronostic plus sombre. Les auteurs suggéraient donc de ne préciser la présence d'EPN que lorsque ceux-ci montraient une atteinte de toute la circonférence du nerf. Dans notre étude, l'atteinte de toute la circonférence du nerf était associée à un plus grand risque de récurrence locale en analyse univariée. Comme pour l'invasion intra-nerveuse, nous n'avons pas intégré cette variable dans le modèle multivarié, le nombre insuffisant d'évènements ne nous permettant pas d'étudier en analyse multivariée toutes les variables associées au risque de récurrence locale en analyse univariée. Nous avons fait le choix de ne pas inclure dans ce modèle le pourcentage de la circonférence du nerf engainée, car la reproductibilité semblait plus faible que pour les autres caractéristiques histologiques étudiées. De plus, nous avons émis l'hypothèse que le pourcentage de la circonférence engainée pouvait varier entre plusieurs niveaux de coupe successifs. Il serait toutefois intéressant d'étudier spécifiquement ce critère dans une nouvelle étude, car la forte significativité de cette variable en analyse univariée ( $p=0,007$ ) semble indiquer qu'elle pourrait avoir une valeur pronostique indépendante.

D'autre part, nous avons inclus l'analyse **des critères pronostiques les plus reconnus des CEC** (le niveau de Clark, l'état des marges de résection, la taille tumorale, la différenciation tumorale, la présence ou non d'invasions vasculaires, la localisation clinique de la tumeur).

Des marges de résection positives et une taille tumorale supérieure ou égale à 20mm (seuil utilisé pour classer les CEC comme à haut risque) étaient associés à un plus grand risque de récurrence locale en analyse univariée ; en analyse multivariée, ces résultats n'étaient pas significatifs, mais une tendance nette était observée ( $p$  à 0,12 et 0,06 respectivement).

Pour les quatre autres critères, nous n'avons pas observé d'association significative avec la récurrence locale.

Pour le niveau de Clark, cette absence d'association statistique peut s'expliquer par le fait qu'une très grande proportion des CEC étudiés atteignaient l'hypoderme au minimum (96,9%). Les EPN doivent donc être particulièrement recherchés dans les tumeurs infiltrant l'hypoderme, classées donc Clark V.

Pour la différenciation et les invasions vasculaires, l'absence d'association statistique peut s'expliquer par le fait que nous avons dans notre cohorte peu de tumeurs peu différenciées (5,3%) et peu d'invasions vasculaires (9,2%).

Pour la localisation clinique, nous avons comparé les différentes localisations les plus à risque, versus celles moins à risque, en suivant les recommandations de classification de la HAS (7). Nous n'avons pas observé d'association significative entre la localisation clinique et le risque de récurrence. Une nouvelle étude comparant les différentes localisations à risque une à une (nécessitant une plus grande cohorte) pourrait être intéressante. Une étude comparant les classifications des zones à risque française (HAS) et américaines (**Annexes 1 et 2**) serait également informative.

Vingt-huit patients (36,8%) ont bénéficié d'un traitement complémentaire par **radiothérapie adjuvante**. Ce traitement est recommandé pour tous les CEC à haut risque, mais la décision de son administration ou non doit être prise en tenant compte de nombreux paramètres (notamment au cours d'une RCP). Dans notre étude, 7 patients avaient refusé le traitement par radiothérapie (14,6% de ceux n'ayant pas bénéficié de radiothérapie) ; pour d'autres, il avait été décidé de ne pas faire de radiothérapie complémentaire, notamment pour cause de mauvais état général. Nous n'avons pas observé d'association entre l'administration ou non d'un traitement par radiothérapie et le risque de récurrence locale. Cette observation a déjà été faite dans la littérature (11). Nous suggérons que les patients devant bénéficier d'une radiothérapie pourraient être mieux sélectionnés, notamment en tenant compte de ces nouvelles données concernant les caractéristiques des EPN (particulièrement le diamètre du nerf engainé, donnée déjà validée et recommandée par l'OMS). Une nouvelle étude prospective comparant l'exérèse chirurgicale seule à la chirurgie associée à une radiothérapie adjuvante serait utile pour étudier l'importance pronostique de ces caractéristiques histologiques.

**L'étude des comptes-rendus pathologiques** des cas de CEC inclus dans l'étude a permis de montrer qu'un nombre important d'entre eux ne mentionnaient pas tous les critères histologiques pronostiques des CEC. L'analyse de l'ensemble de ces critères est nécessaire à la décision thérapeutique, leur mention dans le compte-rendu a donc une grande importance. L'utilisation de comptes-rendus standardisés dans tous les centres pourrait permettre d'uniformiser les modes de réponse, et de diminuer le risque d'omission d'un ou plusieurs critères pronostiques pour les pathologistes.

## **5. CONCLUSION**

Dans cette étude portant sur 76 patients chez qui le diagnostic de CEC avec un EPN a été porté, nous avons montré un impact pronostique du nombre de nerfs engainés par les cellules tumorales, rapporté au nombre de sections tumorales échantillonnées et analysées. Il semble y avoir un intérêt pour les pathologistes de préciser s'il a été observé plus ou moins d'un engainement pour deux sections tumorales analysées. La description de cette caractéristique histologique des EPN, couplée à celle du diamètre du nerf déjà recommandée, pourrait permettre de cibler les patients les plus à risque de récurrence locale. Ces données pronostiques supplémentaires seraient utiles pour mieux sélectionner les patients devant bénéficier d'un traitement complémentaire, notamment par radiothérapie adjuvante. Ces résultats doivent toutefois être confirmés, notamment sur une cohorte de plus grande taille étudiée de façon prospective.

Des perspectives de travaux ultérieurs pourraient être d'étudier la valeur pronostique du nombre de nerfs engainés sur la survie globale, et sur le risque de décès spécifique au CEC. Une autre serait d'essayer de mieux définir la place de l'immunohistochimie dans la détection des EPN histologiques. Enfin, l'étude de l'interaction entre les cellules tumorales et les filets nerveux, même en l'absence d'EPN caractérisé, y compris au niveau moléculaire, semble être une perspective d'avenir pour mieux comprendre l'influence des EPN dans le pronostic des CEC.



## **6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Gordon R. Skin Cancer: An Overview of Epidemiology and Risk Factors. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29(3):160-9.
2. Brunssen A, Waldmann A, Eisemann N, Katalinic A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):129-139.e10.
3. Cancer Facts & Figures 2019 | American Cancer Society. Disponible sur: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>
4. Kallini JR, Hamed N, Khachemoune A. Squamous cell carcinoma of the skin: epidemiology, classification, management, and novel trends. *Int J Dermatol.* 2015;54(2):130-40.
5. McDowell L, Yom SS. Locally advanced non-melanomatous skin cancer: Contemporary radiotherapeutic management. *Oral Oncol.* 2019;99:104443.
6. 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.
7. Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. 2009.
8. Work G, Invited Reviewers, Kim JYS, Moyer J, Rodgers P, Alam M, et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):560-78.
9. Holländer-Mieritz C, Johansen J, Johansen C, Vogelius IR, Kristensen CA, Pappot H. Comparing the patients' subjective experiences of acute side effects during radiotherapy for head and neck cancer with four different patient-reported outcomes questionnaires. *Acta Oncol.* 2019;58(5):603-9.
10. Soydemir GP, Kandaz M, Melikoğlu M. The results of radiotherapy for squamous cell carcinomas of the skin. *Dermatol Ther.* 2019;32(5).
11. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical Monotherapy Versus Surgery Plus Adjuvant Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review of Outcomes. *Dermatol Surg.* 2009;35(4):574-84.
12. Buchanan L, De'Ambrosis B, DeAmbrosis K, Warren T, Huilgol S, Soyer HP, et al. Defining incidental perineural invasion: the need for a national registry. *Australas J Dermatol.* 2014;55(2):107-10.

13. Bakst R, Wong R. Mechanisms of Perineural Invasion. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016;77(02):096-106.
14. Chatterjee D, Katz MH, Rashid A, Wang H, Iuga AC, Varadhachary GR, et al. Perineural and Intraneural Invasion in Posttherapy Pancreaticoduodenectomy Specimens Predicts Poor Prognosis in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: *Am J Surg Pathol*. 2012;36(3):409-17.
15. Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, Sharma K, Ramer N, Ramer I, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Neural invasion in adenoid cystic carcinoma. *Head Neck*. 2015;37(7):1038-45.
16. 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. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26(6):976-90.
17. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: A Review of the Literature. *Cancer*. 2009;115(15):3379-91.
18. Goepfert H, Dichtel WJ, Medina JE, Lindberg RD, Luna MD. Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1984;148(4):542-7.
19. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural Invasion in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1998;124(6):637.
20. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *J Surg Oncol*. 2012;106(7):811-5.
21. Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD. Outcomes of Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma With Perineural Invasion: An 11-Year Cohort Study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):35-42.
22. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel AB, Schmults CD. Diameter of Involved Nerves Predicts Outcomes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma with Perineural Invasion: An Investigator-Blinded Retrospective Cohort Study. *Dermatol Surg*. 2009;35(12):1859-66.
23. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. *WHO Classification of Skin Tumors*. 4th edition. 2018.
24. Lubig S, Thiesler T, Müller S, Vorreuther R, Leipner N, Kristiansen G. Quantitative perineural invasion is a prognostic marker in prostate cancer. *Pathology*. 2018;50(3):298-304.
25. Cruveilhier J. *Maladie des nerfs. Anatomie pathologique du corps humain*. 2nd ed. Paris, France: JB Bailliere; 1835. p. 1-3.
26. Neumann E. Secundare cancrioid infiltration des nervus mentalis bei einem fall von lippincroid. *Arch Pathol Anat*. 1862;(24):201-5.

27. Campoli M, Brodland DG, Zitelli J. A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):630-6.
28. Pérez García MP, Mateu Puchades A, Sanmartín Jiménez O. Perineural Invasion in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* 2019;110(6):426-33.
29. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Hill D, Richards S, Paver R. Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol.* août 2005;53(2):261-6.
30. Lawrence N, Cotel WI. Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion. *J Am Acad Dermatol.* juill 1994;31(1):30-3.
31. Gupta A, Veness M, De'Ambrosis 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.
32. Balamucki CJ, Mancuso AA, Amdur RJ, Kirwan JM, Morris CG, Flowers FP, et al. Skin carcinoma of the head and neck with perineural invasion. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(4):447-54.
33. Chi AC, Katabi N, Chen H-S, Cheng Y-SL. Interobserver Variation Among Pathologists in Evaluating Perineural Invasion for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2016;10(4):451-64.
34. Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94(4 pt 1):426-7.
35. Veness MJ. Perineural spread in head and neck skin cancer. *Australas J Dermatol.* 2000;41(2):117-9.
36. Bockman DE, Büchler M, Beger HG. Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage. *Gastroenterology.* 1994;107(1):219-30.
37. Schmitd LB, Beesley LJ, Russo N, Bellile EL, Inglehart RC, Liu M, et al. Redefining Perineural Invasion: Integration of Biology With Clinical Outcome. *Neoplasia.* 2018;20(7):657-67.
38. Nagakawa T, Kayahara M, Ohta T, Ueno K, Konishi I, Miyazaki I. Patterns of neural and plexus invasion of human pancreatic cancer and experimental cancer. *Int J Pancreatol.* 1991;10(2):113-9.
39. Scanlon CS, Banerjee R, Inglehart RC, Liu M, Russo N, Hariharan A, et al. Galanin modulates the neural niche to favour perineural invasion in head and neck cancer. *Nat Commun.* 2015;6(1):6885.
40. Amit M, Na'ara S, Leider-Trejo L, Binenbaum Y, Kulish N, Fridman E, et al. Upregulation of RET induces perineural invasion of pancreatic adenocarcinoma. *Oncogene.* 2017;36(23):3232-9.

41. Deborde S, Omelchenko T, Lyubchik A, Zhou Y, He S, McNamara WF, et al. Schwann cells induce cancer cell dispersion and invasion. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1538-54.

## 7. ANNEXES

### Annexe 1 : National Comprehensive Cancer Network stratification of low versus high risk cSCC)

Parameters	Low risk	High risk
Clinical		
Location*/size†	Area L <20 mm	Area L ≥20 mm
	Area M‡ <10 mm	Area M ≥10 mm
		Area H§
Borders	Well defined	Poorly defined
Primary vs recurrent	Primary	Recurrent
Immunosuppression	No	Yes
Site of prior radiation therapy or chronic inflammatory process	No	Yes
Rapidly growing tumor	No	Yes
Neurologic symptoms	No	Yes
Pathologic		
Degree of differentiation	Well to moderately differentiated	Poorly differentiated
High-risk histologic subtype <sup>¶</sup>	No	Yes
Depth (thickness or Clark level) <sup>¶</sup>	<2 mm, or I, II, III	≥2 mm or IV, V
Perineural, lymphatic, or vascular involvement	No	Yes

\*Area L consists of trunk and extremities (excluding hands, feet, nail units, pretibia, and ankles); area M consists of cheeks, forehead, scalp, neck, and pretibia; and area H consists of central face, eyelids, eyebrows, periorbital skin, nose, lips, chin, mandible, preauricular and postauricular skin/sulci, temple, ear, genitalia, hands, and feet.

†Greatest tumor diameter, including peripheral rim of erythema.

‡Location independent of size may constitute high risk.

§Area H constitutes high-risk on the basis of location, independent of size.

¶Adenoid (acantholytic), adenosquamous (showing mucin production), desmoplastic, or metaplastic (carcinosarcomatous) subtypes.

¶A modified Breslow measurement should exclude parakeratosis or scale/crust and should be made from base of the ulcer is present. If clinical evaluation of incisional biopsy suggests that microstaging is inadequate, consider narrow-margin excisional biopsy.

**Annexe 2 : Recommendations for clinical information and pathology report for suspected cSCC (AJCC)**

<p>Clinical information provided to pathologist</p> <p>Strongly recommended</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Age</li><li>• Sex</li><li>• Anatomic location</li><li>• Recurrent lesion</li></ul> <p>Recommended</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Size of lesion</li><li>• Immunosuppression</li><li>• History (especially radiation, burn, organ transplant)</li></ul> <p>Elements to be included in final pathology report (excision specimens)</p> <p>Strongly recommended</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Degree of differentiation<sup>*</sup></li><li>• Presence of aggressive histologic subtype<sup>†</sup></li><li>• Depth of invasion, mm</li><li>• Clark level of invasion</li><li>• Perineural invasion</li><li>• Lymphovascular invasion</li><li>• Invasion of fascia, muscle, or bone</li><li>• Number of high-risk features<sup>‡</sup></li><li>• Margin status</li><li>• TNM stage (AJCC)</li></ul> <p>Recommended</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inflammation</li><li>• Infiltrative strands, single cells, small nests</li><li>• Diameter of largest involved nerve</li></ul>
--

AJCC, American Joint Committee on Cancer; cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; TNM, tumor, node, metastasis.

<sup>\*</sup>Well differentiated, moderately differentiated, poorly differentiated, or undifferentiated.

<sup>†</sup>Acantholytic, adenosquamous, or carcinosarcomatous subtypes.

<sup>‡</sup>High-risk features include thickness greater than 2 mm, Clark level IV or V, poorly differentiated/undifferentiated, site on mucosa lip or ear, perineural invasion, and lymphovascular invasion.

# CARACTERISTIQUES MICROSCOPIQUES DES ENGAINEMENTS TUMORAUX PERI-NERVEUX DANS LES CARCINOMES EPIDERMOÏDES CUTANES : IMPACT PRONOSTIQUE (76 PATIENTS)

## MICROSCOPIC FEATURES OF PERINEURAL INVASION IN CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMAS : PROGNOSTIC VALUE (76 PATIENTS)

### RESUME

**Introduction** : L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique des engainements tumoraux péri-nerveux (EPN) dans les carcinomes épidermoïdes cutanés (CEC) en fonction de leurs caractéristiques microscopiques.

**Matériel et Méthodes** : Tous les patients présentant un CEC avec un EPN, et dont le dossier a été discuté en réunion de concertation pluri-disciplinaire au Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens, entre 2008 et 2019, ont été inclus. Une analyse statistique a été réalisée afin d'évaluer la relation entre les caractéristiques microscopiques des EPN (le nombre d'EPN, le diamètre du nerf engainé, le pourcentage de la circonférence du nerf engainé, le niveau dermique ou hypodermique de l'EPN, sa localisation par rapport à la tumeur, l'invasion intra-nerveuse) et la survenue d'une récurrence locale.

**Résultats** : 76 patients ont été inclus dans l'étude. Une récurrence locale est survenue chez 32 patients (42,1%). En analyse univariée, il a été observé une association entre la récurrence locale et le nombre de nerfs engainés ( $p < 0,001$ ), le diamètre du nerf engainé ( $p < 0,001$ ), le pourcentage de la circonférence du nerf engainé ( $p = 0,007$ ), le niveau du nerf engainé ( $p = 0,004$ ) et la présence d'une invasion intra-nerveuse ( $p = 0,04$ ). Les autres variables associées à la récurrence étaient l'état des marges, la taille tumorale et le caractère déjà récidivant de la tumeur. En analyse multivariée, seul le nombre d'EPN observé (pondéré par le nombre de sections réalisées sur la tumeur) était corrélé à la survenue d'une récurrence locale (OR 6,19 ; IC 95% [1,64-25,99] ;  $p = 0,009$ ).

**Conclusion** : Notre étude suggère de préciser systématiquement le nombre d'EPN observé dans les comptes rendus anatomopathologiques pour un CEC.

**Mots clés** : Engainement tumoral péri-nerveux (EPN), Carcinome épidermoïde cutané (CEC), Récurrence, Pronostic, Facteurs de risque.

### ABSTRACT

**Introduction** : The aim of this study was to evaluate the prognostic value of perineural invasion (PNI) in cutaneous squamous cell carcinomas (CSCC) based on their microscopic characteristics.

**Methods** : All patients suffer from CSCC with PNI, and whose cases were discussed in a multidisciplinary meeting at the University Hospital of Amiens, between 2008 and 2019, were included. Statistical analysis were conducted to assess the relationship between the microscopic characteristics of PNI (number of PNI, diameter of the invaded nerves, percentage of the nerve circumference invaded, dermal or hypodermal level of PNI, location of PNI in relation to the tumor, intra-neural invasion) and the occurrence of local recurrence.

**Results** : 76 patients were included in the study. Local recurrence occurred in 32 patients (42.1%). In univariate analysis, an association was observed between local recurrence and the number of PNI ( $p < 0.001$ ), the diameter of the involved nerve ( $p < 0.001$ ), the percentage of the nerve circumference invaded ( $p = 0.007$ ), the level of PNI ( $p = 0.004$ ) and the presence of intra-neural invasion ( $p = 0.04$ ). The other variables associated with recurrence were margin status, tumor size, and the before known recurrent status. Using multivariate analysis, only the number of PNI (balanced by the number of sections performed on the tumor) was correlated with the occurrence of local recurrence (OR 6.19 ; 95% CI [1.64-25.99] ;  $p = 0.009$ ).

**Conclusion** : Our study suggests to systematically specify the number of PNI observed in pathology reports for a CSCC.

**Key Words** : Perineural invasion (PNI), Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC), Recurrence, Prognosis, Risk factors.