Observation clinique

Carcinome épidermoïde buccal chez le sujet jeune : présentation d'un cas

Jean-Marie d'Elbée*, Bruno Ella, Jean-Christophe Fricain

Pôle d'Odontologie et de Santé buccale, CHU, Bordeaux

(Reçu le 25 septembre 2012, accepté le 1^{er} octobre 2012)

Mots clés :
ulcération persistante /
langue / jeune femme /
carcinome épidermoïde

Résumé – Depuis plusieurs années, l'incidence des carcinomes épidermoïdes buccaux et oropharyngés augmente chez les sujets jeunes. Cette augmentation ne serait pas due aux facteurs de risque classiques des cancers buccaux : tabac, alcool. Un nouveau cas de carcinome épidermoïde lingual est rapporté chez une jeune femme de 21 ans sans aucun antécédent. L'aspect clinique était celui d'une petite ulcération douloureuse et persistante sur le bord latéral gauche de la langue. Le traitement par glossectomie partielle de la langue mobile a permis une rémission totale.

Key words:
chronic ulcération /
tongue / young woman /
squamous cell
carcinoma

Abstract – **Oral squamous cell carcinoma in young people: a case report.** The increase of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma among young people has been demonstrated worldwide. Major risk factors like tobacco and alcohol are not etiologic factors in young patients. A new case of lingual squamous cell carcinoma is reported in a 21-year-old woman. The clinical appearance was that of a small and persistent painful ulceration on the left lateral border of the tongue. Partial glossectomy of the mobile tongue has allowed a complete remission.

Les cancers de la cavité buccale occupent, par ordre de fréquence, le 8^e rang parmi les cancers [1], 95 % de ces cancers sont des carcinomes épidermoïdes. Ils surviennent typiquement chez des hommes alcool-tabagiques de plus de cinquante ans. La langue est la localisation la plus fréquente et représente entre 25 et 40 % des cancers buccaux [2]. Alors que les cancers buccaux diminuent chez les sujets de plus de 50 ans, différentes études ont rapporté une augmentation de l'incidence (jusqu'à 6 %) des cancers de l'amygdale et de la langue et les sujets atteints ont moins de 40 ans [3-7]. Ce nouveau groupe de patients présenterait un profil clinique particulier et une association limitée aux facteurs de risque « classiques » comme le tabac et l'alcool, puisque la plupart des études n'ont trouvé aucune association entre la consommation alcool-tabagique et la survenue de ces cancers. La durée d'exposition à ces substances serait trop courte pour induire la carcinogenèse [7-9]. Ce groupe de sujets de moins de 40 ans se compose en fait de deux sous-groupes : un premier groupe d'hommes ou de femmes de trente-quarante ans, souvent non fumeurs, qui développent essentiellement des tumeurs oropharyngées HPV+ et un deuxième groupe concernant surtout des jeunes femmes de moins de 30 ans n'ayant

jamais été exposées aux facteurs de risque habituels et développant uniquement des cancers de la langue [2].

Observation

Une jeune fille de 21 ans a été adressée par son médecin traitant pour un « aphte » douloureux sur le bord gauche de la langue persistant depuis 3 mois. Elle n'avait aucun antécédent médical ni chirurgical et ne prenait aucun traitement. Lors de la première consultation, une ulcération d'origine traumatique était suspectée (Fig. 1) et un meulage dentaire était réalisé en regard de la lésion. Trois mois plus tard, la lésion était toujours présente et une biopsie fut réalisée. L'examen histologique révélait une hyperplasie épithéliale avec désorganisation architecturale, des cellules dyskératosiques en profondeur, une perte de limite entre l'épithélium et le chorion et des atypies nucléocytoplasmiques avec augmentation du rapport nucléocytoplasmique en surface. Le diagnostic de carcinome épidermoïde micro-invasif du bord gauche de la langue de stade pT1N0 était posé (Figs. 2 et 3). Le bilan d'extension avec scanner cervico-facial et thoracique ne montrait pas de

* Correspondance : jmdelbee64@gmail.com

Fig. 1. Aspect macroscopique de la lésion initiale : ulcération et discrète kératinisation en périphérie.

Fig. 1. Macroscopic appearance of the lesion: discrete ulceration and keratinization in the periphery.

Fig. 2. Aspect histologique de la biopsie linguale (HES, $\times 100$ et HES, $\times 300$) : désorganisation architecturale, cellules dyskératosiques en profondeur, perte de limite entre l'épithélium et le chorion, atypies nucléo-cytoplasmiques avec augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique évoquant un carcinome épidermoïde micro-invasif.

Fig. 2. Histological section of lingual biopsy (HES, '100 and HES, '300): architectural disorganization, dyskeratotic cells in depth, loss of limit between the epithelium and the lamina propria, nucleo-cytoplasmic atypias with increased nucleo-cytoplasmic ratio referring to a micro-invasive squamous cell carcinoma.

localisation secondaire ni de métastase. Une glossectomie partielle a permis une rémission totale. L'examen de la pièce d'exérèse montrait un épithélium malpighien de surface comportant des foyers de dysplasie légère, modérée et sévère associés à une parakératose avec en regard un important infiltrat inflammatoire lymphocytaire (lymphocytes T CD3+, CD8+, CD4+) et plasmocytaire, d'aspect multifocal (Figs. 4 et 5). La recherche de HPV16 a été négative.

Fig. 3. Aspect histologique de la biopsie linguale (HES, $\times 200$) : aspect de carcinome micro-invasif avec kératinisation dans les couches profondes, désorganisation architecturale et atypies cyto-nucléo-cytoplasmiques.

Fig. 3. Histological section of lingual biopsy (HES, '200): appearance of micro-invasive squamous cell carcinoma with keratinization in the deep layers, architectural disorganization and nucleo-cytoplasmic atypias.

Fig. 4. Aspect histologique de la pièce d'exérèse montrant une kératose parakératosique et un infiltrat inflammatoire dans le chorion (HES, $\times 100$).

Fig. 4. Histological section of the resected specimen showing a parakeratotic hyperkeratinization and inflammatory infiltrate in the chorion (HES, '100).

Discussion

De nombreuses études ont rapporté une augmentation de l'incidence des carcinomes épidermoïdes de la langue chez les sujets jeunes, en particulier les femmes blanches de moins de 30 ans [2, 9-11]. Rosenquist et al. avaient noté, en 2005, que les jeunes femmes avaient deux fois plus de risque que les hommes de développer un cancer de la langue quel que soit

Fig. 5. Aspect histologique de la pièce d'exérèse (HES, ×200) : kératose de surface bien visible, infiltrat inflammatoire important dans le chorion et foyers de dysplasie légère à modérée.

Fig. 5. Histological section of the resected specimen (HES, '200). The epithelial hyperkeratinization can be seen. There is a significant inflammatory infiltrate of the lamina propria and foci of mild to moderate dysplasia.

le degré de consommation tabagique [12]. Chez les sujets de moins de 20 ans, les cancers buccaux sont extrêmement rares et de diagnostic difficile pour le clinicien et le pathologiste [13]. En 1999, dans une étude portant sur 30 ans, Thompson et al. ont retrouvé seulement 20 cas de cancer chez des sujets de moins de 20 ans [14].

Etiologie

Etant donné l'incidence des cancers de la langue chez les jeunes femmes non exposées à l'alcool et au tabac, d'autres étiologies ont été suggérées : susceptibilité génétique, modifications hormonales ou immunologiques, infections virales, maladies systémiques, anémies, polymorphisme génétique [7]. La pathogénèse moléculaire des carcinomes épidermoïdes chez ces sujets jeunes a été étudiée récemment. Deux facteurs en particulier ont été analysés : les infections virales et les marqueurs génétiques.

Infection virale

Les tumeurs associées aux infections par Human Papilloma Virus (HPV) constituent une entité distincte non associée aux facteurs de risque tabac et alcool. Les HPV 16 et 18 ont un rôle important dans la carcinogenèse cervico-faciale. Ils seraient retrouvés dans 100 % des carcinomes du col de l'utérus [15]. Le taux d'infection par HPV dans les cancers buccaux varie de 4 à 26 % [16]. Cependant, en 2008, Chaturvedi et al. ont montré que la plupart de ces tumeurs buccales HPV positives étaient en fait des tumeurs oropharyngées classées comme

tumeurs buccales [17]. L'épithélium de l'oropharynx est bien plus sensible à la carcinogenèse induite par le HPV que l'épithélium buccal [18]. Le rôle des HPV dans les cancers buccaux est controversé [19, 20]. Dans une étude en 2003, El-Mofti et Lu ont montré que 100 % des cancers buccaux chez les adolescents étaient HPV négatifs [21]. L'effet pro-carcinogène des HPV concernerait essentiellement les cancers de l'amygdale et de l'oropharynx chez les sujets de moins de 40 ans non fumeurs et serait le fait de HPV 16 et de ses oncogènes E6 et E7 [22]. Chez les adolescents, le HPV n'est pas présent dans la muqueuse buccale avant les premières activités sexuelles. Il ne serait pas impliqué dans les cancers buccaux de ce groupe de patients [23]. Ainsi, ni la consommation alcool-tabagique, ni l'infection par HPV ne sont impliquées dans la récente augmentation de l'incidence des carcinomes épidermoïdes buccaux agressifs chez les sujets jeunes [12, 24, 25].

Marqueurs génétiques

L'expression de certaines protéines du cycle cellulaire (p53, p21) a été étudiée. Lingen et al. se sont intéressés à l'expression de la p53 dans les cancers buccaux de patients de moins de 40 ans sans aucun facteur de risque [26]. Ils ont montré que 81 % des patients surexprimaient la p53 mais aucun n'avait des mutations dans les exons 5 à 9 du gène p53 comme il est habituel de le voir dans les cancers des patients plus âgés présentant les facteurs de risque classiques (alcool, tabac) [26]. Cela suggère que le mécanisme moléculaire par lequel les sujets jeunes sans facteurs de risque ont une fonction de la p53 altérée dans les carcinomes épidermoïdes buccaux diffère de celui des populations plus âgées exposées aux facteurs de risque classiques. Toner et O'Regan en 2009 ont confirmé que les altérations génétiques menant aux cancers buccaux étaient distinctes entre les patients de plus de 40 ans alcool-tabagiques et ceux de moins de 40 ans non exposés à ces facteurs de risque [7].

La tumorigenèse buccale n'est pas seulement dépendante du type ou bien du niveau d'exposition au carcinogène, mais également de la sensibilité génétique et de l'instabilité chromosomique. Bill et al. [27] ont montré que les cancers buccaux chez les sujets jeunes pouvaient être le fait de conditions héritées comme les génodermatoses familiales et les syndromes d'instabilité chromosomique : xeroderma pigmentosum, anémie de Fanconi, épidermolyse bulleuse, papillomatose juvénile, dyskératose congénitale. En 2005, Mason et al. [28] ont confirmé l'étude de Bill et al. [27] en montrant que les syndromes de Li-Fraumeni et de Bloom et l'anémie de Fanconi étaient associés à une forte incidence des cancers de la langue du fait de l'atteinte systématique des télomères. La forte incidence d'aneuploidie et les détectations importantes d'anomalies de ploïdies chez les sujets de moins de 40 ans supportent l'hypothèse que la prédisposition génétique et l'instabilité chromosomique favoriseraient les cancers buccaux chez les sujets jeunes [29].

Difficultés cliniques et histopathologiques

Le diagnostic d'un cancer buccal chez le sujet jeune est complexe tant au niveau clinique qu'au niveau anatomopathologique. La langue et la muqueuse buccale sont les sites les plus fréquemment atteints. Plusieurs biopsies sont parfois nécessaires pour poser le diagnostic [13].

Prise en charge et pronostic

Le traitement des cancers de la langue est chirurgical, associé ou non à un curage ganglionnaire cervical. La radiothérapie et la chimiothérapie sont peu indiquées pour le traitement des cancers de la langue chez les sujets jeunes [30]. Bien que les études soient contradictoires, il semble qu'il n'y a pas, pour les cancers de la langue, de différence de pronostic entre les patients de moins de 40 ans et ceux de plus de 40 ans [31]. Seuls le stade TNM et l'envahissement périvasculaire sont considérés comme étant des facteurs pronostiques ; l'âge ne semble pas constituer un facteur pronostique. Un suivi à long terme est indispensable dans tous les cas afin de détecter une récurrence, une seconde localisation ou des métastases.

Perspective

La détermination des bio-marqueurs moléculaires des tumeurs induites par le tabac, l'alcool et les HPV a permis de développer des thérapies personnalisées [32]. Ces jeunes patientes sans antécédents alcool-tabagiques ayant des tumeurs HPV négatives représentent une nouvelle population avec un profil moléculaire unique qu'il sera nécessaire de mieux cibler avec les thérapies.

Conclusion

Les cancers buccaux chez les sujets jeunes sont rares. L'incidence augmentée chez les jeunes femmes sans facteurs de risque classiques est un problème grandissant. Le cas d'une jeune fille a été présenté dans le but d'alerter le clinicien du risque de cancer même chez le jeune patient sans facteurs de risque, ceci afin de prévenir tout retard diagnostique. Des études de biologie moléculaire et de susceptibilité génétique sont nécessaires pour comprendre l'étiologie, la pathogenèse, les différences d'incidence homme/femme, et identifier les mécanismes par lesquels de jeunes femmes sans facteurs de risque habituels développent des cancers de la langue.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009;45:309-16.
2. Beena VT, Chauhan I, Heera R, Rajeev R. Oral cancer in young non-habitual females: a report of four cases and review of the literature. *Aust Dent J* 2011;56:322-7.
3. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. *J Oral Pathol Med* 2004;33:525-32.
4. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case control study. *Oral Oncol* 2004;40:304-13.
5. Siriwardena BS, Tilakaratne A, Amaratunga EA, Tilakaratne WM. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncol* 2006;42:831-6.
6. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the US population ages 20-44 years. *Cancer* 2005;103:1843-9.
7. Toner M, O'Regan EM. Head and neck squamous cell carcinoma in the young: a spectrum or a distinct group? Part 1. *Head Neck Pathol* 2009;3:246-8.
8. Tsukuda M, Oishi K, Mochimatsu I, Sato H. Head and neck carcinomas in patients under the age of forty years. *Jpn J Cancer Res* 1993;84:748-52.
9. Schantz S, Guo-Pei Y. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128: 268-74.
10. Harris SL, Kimple RJ, Hayes DN, Couch ME, Rosenman JG. Never-smokers, never-drinkers: unique clinical subgroup of young patients with head and neck squamous cell cancers. *Head Neck* 2010;32:499-503.
11. Annertz K, Anderson H, Biorklund A, Moller T, Kantola S, Mork J, Olsen JH, Wennerberg J. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer* 2002;101:95-9.
12. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl* 2005;179:1-66.
13. Woo VL, Kelsch RD, Su L, Kim T, Zegarelli DJ. Gingival squamous cell carcinoma in adolescence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:92-9.
14. Thompson L, Castle J, Heffner DK. Oral squamous cell carcinoma in pediatric patients: a clinicopathologic study of 20 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1999;88:204.
15. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
16. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, Raikumar T, Sridhar T, Rose B, Pintos J, Fernandez L, Idris A, Sanchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch FX, Reidel U, Snijders PJ, Meijer CJ, Viscidi R, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772-83.
17. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:612-9.

18. Hafkamp HC, Speel EJ, Haesevoets A, Bot FJ, Dinjens WN, Ramaekers FC, Hopman AH, Manni JJ. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J Cancer* 2003;107:394-400.
19. Koppikar P, deVilliers EM, Mulherkar R. Identification of human papilloma viruses in tumors of the oral cavity in an Indian community. *Int J Cancer* 2005;113:946-50.
20. Pintos J, Black MJ, Sadeghi N, Ghadirian P, Zeitouni AG, Viscidi RP, Herrero R, Coutlée F, Franco EL. Human papillomavirus infection and oral cancer: a case-control study in Montreal, Canada. *Oral Oncol* 2008;44:242-50.
21. El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1463-70.
22. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2006;31:259-66.
23. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klusmann JP, Lee JH, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004;108:766-72.
24. Salem A. Dismissing links between HPV and aggressive tongue cancer in young patients. *Ann Oncol* 2010;21:13-7.
25. Falaki F, Dalirsani Z, Pakfetrat A, Falaki A, Saghravanian N, Nosratzahi T, Pazouki M. Clinical and histopathological analysis of oral squamous cell carcinoma of young patients in Mashhad, Iran: a retrospective study and review of literatures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:473-7.
26. Lingen MW, Chang KW, McMurray SJ, Solt DB, Kies MS, Mittal BB, Haines GK, Pelzer HJ. Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5-9. *Head Neck* 2000;22:328-35.
27. Bill TJ, Reddy VR, Ries KL, Gampper TJ, Hoard MA. Adolescent gingival squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod* 2001;91:682-5.
28. Mason PJ, Wilson DB, Bessler M. Dyskeratosis congenita - a disease of dysfunctional telomere maintenance. *Curr Mol Med* 2005;5:159-70.
29. Santos-Silva AR, Ribeiro AC, Soubhia AM, Miyahara GI, Carlos R, Speight PM, Hunter KD, Torres-Rendon A, Vargas PA, Lopes MA. High incidences of DNA ploidy abnormalities in tongue squamous cell carcinoma of young patients: an international collaborative study. *Histopathology* 2011;58:1127-35.
30. Sturgis EM, Moore BA, Glisson BS, Kies MS, Shin DM, Byers RM. Neoadjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a case series. *Head Neck* 2005;27:748-56.
31. Thomas L, Moore EJ, McGree ME, Olsen KD, Kasperbauer JL, Erickson LA, Schembri-Wismayer DJ. Prognostic features, human papillomavirus status, and epidermal growth factor receptor expression in oral squamous cell carcinoma in young adults. *Am J Otolaryngol* 2012 (in press).
32. Smith EM, Wang D, Rubenstein LM, Morris WA, Turek LP, Haugen TH. Association between p53 and human papillomavirus in head and neck cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:421-7.