

Le carcinome verruqueux oral

Oral verrucous carcinoma

**F. Montjean¹, L. Evrard^{1,2}, M. Magremanne¹, C. Vervae¹, S. Louryan³
et P. Daelemans¹**

Services ¹de Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale, ²d'Anatomie pathologique, ³de Radiologie, Hôpital Erasme, U.L.B.

RESUME

Le carcinome verruqueux est une forme rare, de bas grade et bien différenciée de carcinome épidermoïde rencontrée sur les surfaces muqueuses et cutanées. Il s'agit d'une tumeur à croissance lente et localement agressive dont le traitement de choix est une exérèse chirurgicale en marges saines. Un cas de carcinome verruqueux oral particulièrement agressif est présenté avec son histoire médicale. Son diagnostic différentiel est difficile et requiert la confrontation des données cliniques et pathologiques. Dans ce travail, l'accent est mis sur l'importance de ne pas méconnaître la nature potentiellement maligne de cette lésion ; en effet, dans 20 % des cas de carcinome verruqueux, il existe des foyers de carcinome épidermoïde. Une revue de la littérature et un diagnostic différentiel de cette lésion sont présentés.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 173-7

ABSTRACT

Verrucous carcinoma is a rare, low-grade, well-differentiated form of squamous cell carcinoma seen on skin and mucosa. It is a slow-growing and locally aggressive tumor whose standard treatment is surgery. A case of strongly invasive oral verrucous carcinoma is presented with the medical history. The differential diagnosis of this neoplasm is difficult and requires clinic and pathologic data confrontation. In this paper, the importance of knowing the malignant potential of this lesion is stressed. Indeed, in 20 % of verrucous carcinoma, foci of squamous cell carcinoma can be found. A review of literature and a differential diagnosis of verrucous carcinoma are presented.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : 173-7

Key words : verrucous carcinoma, squamous cell carcinoma, white lesions, buccal mucosa

INTRODUCTION

Décrit pour la première fois par Lauren V. Ackerman en 1948, le carcinome verruqueux est une variante du carcinome spinocellulaire. Il se présente au niveau buccal comme une lésion leucoplasique, papillomateuse, exophytique, et localement agressive¹.

Les carcinomes verruqueux représentent 2 à 12 % de tous les carcinomes oraux. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 69 ans, et il existe une corrélation nette avec l'usage du tabac, ainsi qu'avec un mauvaise hygiène bucco-dentaire².

Parmi les facteurs étiologiques de ce carcinome, on cite certains virus du groupe des HPV (*Human Papilloma Virus*), et en particulier les sous-types 16 et 18 ; surtout lorsque le carcinome verruqueux se développe au départ d'une lésion de leucoplasie verruqueuse^{3,4}. D'autres facteurs encore non identifiés se-

raient impliqués, puisque beaucoup de cas décrits sont HPV négatifs⁵.

Ce type de néoplasie se retrouve au niveau muqueux et cutané y compris la région ano-rectale, le pénis, le vagin et la peau des extrémités (souvent la plante des pieds). Les surfaces muqueuses de la tête et du cou sont les sites de prédilection : la cavité orale et le larynx particulièrement à risque (90 % de tous les cas d'atteinte tête et cou). Les localisations buccales préférentielles sont la face interne des joues (ligne de morsure) et la gencive^{6,7}.

Un cas clinique de carcinome verruqueux particulièrement agressif est présenté dans ce texte.

CAS CLINIQUE

Il s'agit d'une patiente de 60 ans, venue à la consultation du Service de Stomatologie et de Chirurgie

gie Maxillo-faciale de l'Hôpital Erasme en juillet 2002, pour une lésion blanche de la gencive supérieure avec une déformation nasale. Parmi ses plaintes, elle évoque une gêne, des difficultés lors de l'alimentation, une obstruction nasale et un désagréments de type esthétique.

Anamnèse

La patiente évoque l'apparition, quatre ans auparavant, d'une masse lentement croissante au niveau de son maxillaire antérieur ayant occasionné des chutes dentaires et s'étendant petit à petit dans sa fosse nasale gauche pour finalement émerger de son orifice narinaire gauche. Cette femme raconte s'être présentée en consultation de stomatologie d'un autre hôpital en 1999, car à cette époque elle avait une lésion gingivale diagnostiquée à ce moment comme un papillome verruqueux bénin. Le traitement consista à l'époque en séances de laser. Cette thérapie n'améliorant pas l'aspect de la lésion, une intervention chirurgicale fut proposée mais la patiente refusa et ne revint plus en consultation.

Antécédents médicaux

Ils étaient sans particularité ; comme antécédent chirurgical : une appendicectomie dans l'enfance. Pas d'histoire tabagique, ni de consommation éthylique dans son mode de vie. Absence de prise de médicaments à domicile. Pas d'antécédent d'irradiation thérapeutique.

Examen clinique

A l'examen clinique, au niveau extra-oral, un gonflement gingival maxillaire soulevant la lèvre supérieure et projetant la pyramide nasale vers l'avant, une excroissance rosée émergeant de son orifice narinaire gauche et une odeur désagréable se dégageant de sa masse sont observés. L'inspection intra-orale révèle une lésion molle, nodulaire, exophytique avec focalement des plages blanchâtres sur fond érythémateux intéressant la muqueuse gingivale supérieure (Figure 1). La muqueuse est entreprise dans la région du maxillaire supérieur au niveau de toute sa partie vestibulaire antérieure ainsi que la face interne de la lèvre supérieure. De nombreuses dents sont manquantes. La palpation des aires ganglionnaires à la recherche d'envahissement métastatique est négative. L'examen physique général révèle une maigreur prononcée et une pâleur des téguments.

Examens complémentaires

Radiographie panoramique

Elle montre une lésion ostéolytique radiotransparente, à contours irréguliers, sur le maxillaire supérieur dans la région incisivo-canine droite.

Prélèvements biopsiques

Deux prélèvements biopsiques réalisés au niveau



Figure 1 : Lésion maxillaire antérieure micro-nodulaire exophytique à surface blanchâtre sur fond érythémateux et excroissance émergeant de son orifice narinaire gauche.

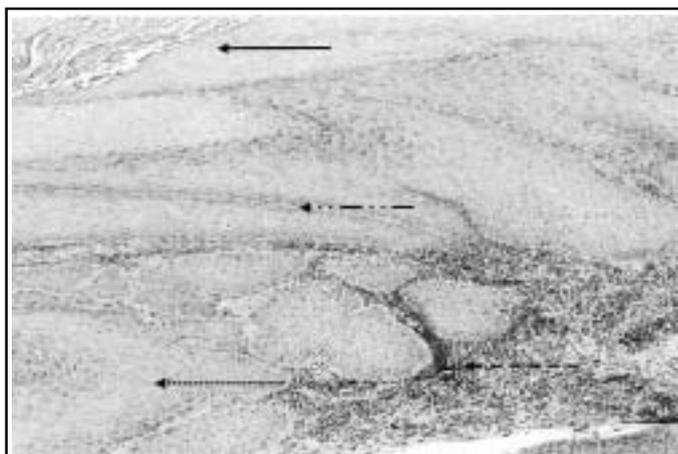


Figure 2 : Biopsie de carcinome verruqueux : (H & E x 100).
 ← : Parakératose en surface de l'épithélium.
 ← : Hyperplasie épithéliale avec cytologie d'apparence banale.
 ← : Le chorion sous-jacent est envahi par un infiltrat inflammatoire de type lymphocytaire.
 ← : Axe papillomateux sur lequel repose l'épithélium tumoral.

vestibulaire supérieur droit et gauche (Figure 2) montrent des axes papillomateux recouverts d'un épithélium épaissi siège d'une importante ortho- et parakératose. Des cellules malpighiennes présentant peu d'atypies nucléo-cytoplasmiques sont observées, ainsi que quelques dyskératocytes au sein du corps muqueux. La membrane basale est respectée et la sous-muqueuse est le siège d'un intense infiltrat inflammatoire lymphocytaire. Cette image histologique est compatible avec un diagnostic de carcinome verruqueux.

Bilan d'extension loco-régional et à distance

- Imagerie par résonance magnétique cervico-faciale (Figure 3) : lésion à caractère nécrotique centrée sur



Figure 3 : IRM maxillo-faciale pondération T1+C.

- ← : Lésion expansive du maxillaire dont la périphérie est hypervascularisée et le centre nécrotique s'étendant sur la partie droite de cet os.
- ←..... : La lésion s'insinue dans la région palatine vers l'arrière.

la partie antérieure du maxillaire supérieur s'étendant à la partie droite de cet os. La lésion s'insinue dans la région palatine vers l'arrière ainsi que dans la région gingivale vers l'avant jusqu'à l'aile gauche du nez. L'ostium nasal est envahi de même que le cartilage septal. Des ganglions cervicaux juxta centimétriques, ovales sont observés dans l'aire sous-angulo-mandibulaire gauche, leur caractère infiltré n'est pas certain.

- Avis ORL : clinique et fibroscopique : envahissement de la fosse nasale gauche et du septum, aucune lésion de la fosse nasale droite et voile du palais sain.
- Echographie cervicale : montrant des ganglions sous-angulo-mandibulaires gauches dont le plus grand mesure 0,86 x 1,33 cm. Ce ganglion n'est pas ponctionné car le PET-Scan réalisé ne montre pas de captation anormale dans la région cervicale.
- Le reste des examens complémentaires (biologie, radiographie de thorax, OGD, échographie abdominale, scintigraphie osseuse) ne met pas en évidence de métastases à distance.
Staging : cT4N0M0.

Traitement

Il a consisté en une maxillectomie subtotale antérieure avec résection de la pyramide nasale et de la lèvre supérieure. Des corrections fonctionnelles (obturateur palatin) (Figure 4) et esthétiques temporaires (épithèse en silicone collée, remplaçant le nez et la lèvre supérieure) (Figure 5) sont mises en place d'emblée lors de l'intervention.

L'examen extemporané de la pièce opératoire montre que les marges de résection sont saines.



Figure 4 : ← Reconstruction fonctionnelle temporaire à l'aide d'un obturateur palatin.



Figure 5 : ← Reconstruction esthétique temporaire avec une épithèse en silicone collée.

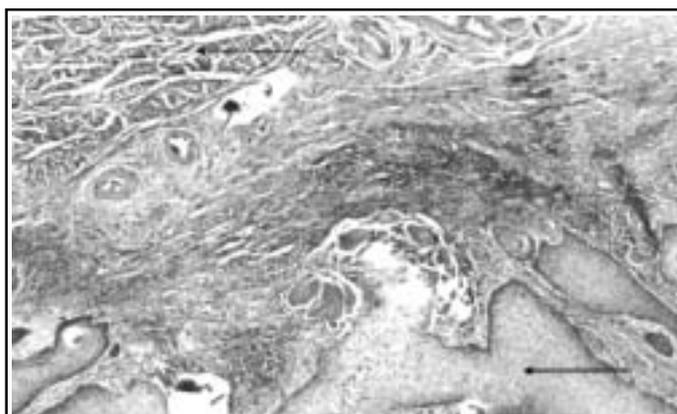


Figure 6 : (HE x 20). Carcinome verruqueux envahissant les structures voisines (←), on le voit ici à proximité du muscle strié labial (←.....).

L'analyse anatomo-pathologique définitive de la tumeur confirme le diagnostic de carcinome verruqueux (Figure 6) ; en outre il met en évidence des foyers de carcinome épidermoïde au sein de la masse tumorale (Figure 7). Une recherche de séquences virales concernant les HPV (de sous-types 16, 18, 31, 33, 35, 39,

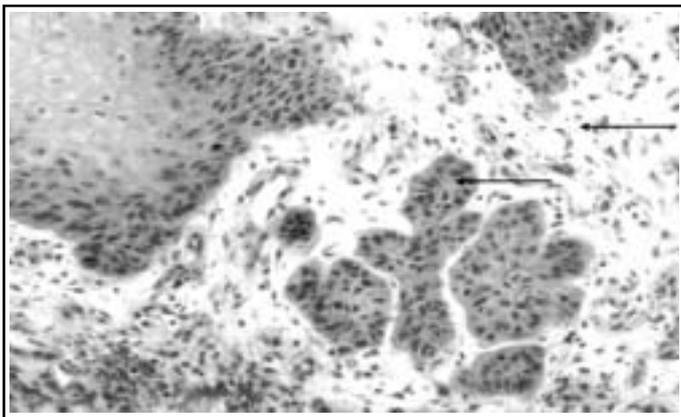


Figure 7: (HE x 100).

← : Tissu conjonctif sous-jacent à l'épithélium.
 ← : Foyer de carcinome épidermoïde invasif (infiltrant la sous-muqueuse), présentant un pléomorphisme cellulaire.

45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), par la méthode d'hybridation en phase liquide, est effectuée et se révèle négative.

Les suites postopératoires immédiates furent simples. Le suivi clinique et radiologique à deux mois puis à six mois et un an ne révèle pas de signe de récurrence locale ou de métastases à distance.

DISCUSSION

La tumeur d'Ackerman est habituellement considérée comme une variante de bas grade du carcinome épidermoïde, à croissance lente, montrant une faible incidence de métastases bien que localement invasive et destructrice. Son diagnostic est basé sur les caractéristiques cliniques, macroscopiques et microscopiques de la lésion : l'aspect bénin de cette tumeur sur le plan histologique rend son diagnostic difficile.

Le cas de cette patiente pose le diagnostic différentiel des lésions blanches chroniques atteignant les surfaces muqueuses de la cavité buccale. Cette dernière ne contient normalement pas de zone blanche (hormis la ligne blanche en regard de la ligne d'occlusion dentaire = *linea alba*). Ces lésions ont des origines différentes, elles peuvent être :

- réactionnelles (tabac, irritation par prothèse, brûlure chimique, l'alcool, *morsicatio*, chéilite actinique).
- infectieuses : infections bactériennes (syphilis), virales (Epstein-barr virus = leucoplasie chevelue, HPV : verrues vulgaires et condylomes acuminés), mycosiques (candidose).
- auto-immune : (lichen plan, lupus érythémateux discoïde).
- héréditaires : (leucoedème, *white sponge naevus*, dyskératose congénitale, maladie de Darier).
- symptomatiques de cancers : carcinome épidermoïde.
- idiopathiques : leucoplasies (leucoplasie verruqueuse) où aucune cause n'est retrouvée, mais il existe des facteurs favorisants tels que : le tabac, l'alcool, l'infection à candida, à HPV, le rayonnement ultraviolet, les carences vitaminiques et les traumatismes.

Histologiquement le carcinome verruqueux montre à la fois des aspects de croissance endophytique et exophytique, c'est une lésion épithéliale hyperplasique bien différenciée. Une surface densément kératinisée (parakératine) et des marges profondes précisément circonscrites paraissant refouler plutôt qu'infiltrer la membrane basale caractérisent la tumeur¹. Dans la profondeur, il existe de larges extensions sous-épidermiques, des projections dans le derme sous-jacent formées par des masses tumorales souvent remplies de kératine. Au niveau cytologique, cette variante du carcinome spinocellulaire est d'apparence bénigne avec une activité mitotique pauvre et des aspects de maturation cellulaire normale (peu d'atypies). Il existe une réaction inflammatoire chronique de cellules mononucléées d'origine lymphohistiocytaire dans le stroma œdémateux immédiatement adjacent aux marges⁸.

Le diagnostic différentiel sur le plan histologique comporte les verrues vulgaires et condylomes acuminés, le carcinome épidermoïde bien différencié, le kératoacanthome, l'hyperplasie verruqueuse.

Les verrues vulgaires et condylomes acuminés sont des lésions bénignes causées par les virus du groupe HPV. Les points importants les caractérisant sont le fait qu'ils ne présentent pas de portion endophytique, l'existence de grosses granules de kératohyaline¹³ et de koilocytes dans une épaisse couche granulaire de la muqueuse. De plus, le tissu conjonctif sous-épithélial est exempt d'infiltrat inflammatoire.

Le carcinome épidermoïde bien différencié est une lésion invasive (effractant la membrane basale) montrant des signes cytologiques de malignité : activité mitotique augmentée, pléomorphisme cellulaire et rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Cette tumeur forme des îlots ou des cordons invasifs dans la sous-muqueuse. Cette tumeur a gardé certaines caractéristiques de son épithélium d'origine en l'occurrence la production de kératine sous forme de perles cornées. Dans les stades avancés du carcinome spinocellulaire, bien que les métastases au niveau des organes à distance soient rares, l'extension aux ganglions lymphatiques locaux est courante et le pronostic sombre.

Le kératoacanthome est une lésion cutanée bénigne très rarement rencontrée au niveau de la muqueuse buccale. Elle peut se trouver au niveau de la lèvre inférieure. Il s'agit d'une masse légèrement surélevée et non une structure verruqueuse, sa croissance est rapide suivie d'une involution spontanée. Typiquement le kératoacanthome se présente sous la forme d'un cratère central rempli de kératine, entouré de façon hémisphérique par des invaginations épithéliales¹².

L'hyperplasie verruqueuse est une lésion pré-néoplasique évoluant irrémédiablement en carcinome verruqueux ou en carcinome épidermoïde³. Son diagnostic est histologique ; cette lésion peut exister seule ou faire partie du spectre de lésions décrites dans la leucoplasie verruqueuse. La distinction est basée sur les aspects

de croissance endophytique et exophytique de la prolifération épithéliale : dans le carcinome verruqueux, en plus de projections de surface, il existe également des extensions de la lésion dans le tissu conjonctif sous-jacent que l'on ne retrouve pas dans l'hyperplasie¹³.

Le cas clinique présenté précédemment montre une particularité histologique : on trouve au sein de la masse tumorale des petits foyers de carcinome spinocellulaire. Cette entité est appelée carcinome verruqueux hybride. A l'heure actuelle, au niveau tête et cou, il a été identifié dans la cavité orale et le larynx, et on estime à 20 % la proportion de lésions verruqueuses contenant ces foyers d'épithélioma épidermoïde dans leur profondeur¹⁶. Leur présence est associée à un comportement particulièrement agressif de la tumeur (celui du carcinome spinocellulaire : récurrences locales, maladie métastatique)². L'absence d'identification de ces foyers à l'intérieur d'une tumeur peut entraîner un traitement inapproprié. Pour certains auteurs, la survenue d'un carcinome verruqueux hybride serait liée à la transformation anaplasique post-irradiation^{3,14}. Ainsi l'utilisation de la radiothérapie pour le traitement du carcinome verruqueux est controversée. Elle n'est pas considérée comme traitement de choix, et selon certains elle est même contre-indiquée à cause de ce risque de transformation en tumeur plus agressive. Ce phénomène surviendrait chez 7 % des patients ayant subi une irradiation^{2,15}. Les auteurs s'accordent néanmoins pour considérer la radiothérapie comme une alternative à la chirurgie, particulièrement pour les lésions extensives⁷.

CONCLUSION

Le carcinome verruqueux est une tumeur maligne de bas grade, localement invasive et à faible potentiel métastatique. La particularité du cas clinique présenté ici est qu'il comporte des caractéristiques de carcinome verruqueux hybride, ce dernier étant associé à un comportement très agressif. La dégénérescence maligne s'est inscrite dans un contexte d'évolution sur une longue période.

Il convient donc de ne pas méconnaître le caractère potentiellement très agressif de cette tumeur, afin de pouvoir réaliser une exérèse précoce, et selon un protocole d'exérèse radicale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Spiro RH : Verrucous carcinoma, then and now. *Am J Surg* 1998 ; 176 : 393-7
2. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT et al : National survey of head and neck verrucous carcinoma : patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer* 2001 ; 92 : 110-20

3. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK : Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncology* 1999 ; 35 : 354-9
4. Silverman S Jr, Gorsky M : Proliferative verrucous leukoplakia : a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997 ; 84 : 154-7
5. Miyamoto T, Sasaoka R, Hagari Y, Mihara M : Association of cutaneous verrucous carcinoma with human papillomavirus type 16. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 168-9
6. Grinspan D : Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33 : 843-4
7. Salesiotis A, Soong R, Diasio RB, Frost A, Cullen KJ : Capecitabine induces rapid, sustained response in two patients with extensive oral verrucous carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003 ; 9 : 580-5
8. Orvidas LJ, Olsen KD, Lewis JE, Suman VJ : Verrucous carcinoma of the larynx : a review of 53 patients. *Head Neck* 1998 ; 20 : 197-203
9. Chhetri DK, Rawnsley JD, Calcaterra TC : Carcinoma of the buccal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 ; 123 : 566-71
10. Yoshimura Y, Mishima K, Obara S, Nariai Y, Yoshimura H, Mikami T : Treatment modalities for oral verrucous carcinomas and their outcomes : contribution of radiotherapy and chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2001 ; 6 : 192-200
11. Vandeweyer E, Sales F, Deraemaeker R : Cutaneous verrucous carcinoma. *Br J Plast Surg* 2001 ; 54 : 168-70
12. de Visscher JG, van der Wal KG, Blanken R, Willemse F : Treatment of giant keratoacanthoma of the skin of the lower lip with intralesional methotrexate : a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2002 ; 60 : 93-5
13. Shear M, Pindborg JJ : Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. *Cancer* 1980 ; 46 : 1855-62
14. Medina JE, Dichtel W, Luna MA : Verrucous-squamous carcinomas of the oral cavity. A clinicopathologic study of 104 cases. *Arch Otolaryngol* 1984 ; 110 : 437-40
15. Ferlito A, Rinaldo A, Mannara GM : Is primary radiotherapy an appropriate option for the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck ? *J Laryngol Otol* 1998 ; 112 : 132-9
16. Miller CS, Johnstone BM : Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma : a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001 ; 91 : 622-35

Correspondance et tirés à part :

L. EVRARD
Hôpital Erasme
Service de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 8 août 2003 ; accepté dans sa version définitive le 26 mars 2004.