

Observation clinique

Carcinome verruqueux buccal traité par méthotrexate

Jean-Marie d'Elbée^{*}, Jean-Christophe Fricain

Pole Odontologie et Santé Buccale, CHU, UFR Odontologie, Bordeaux, France

(Reçu le 18 juin 2013, accepté le 15 août 2013)

Mots clés :
carcinome verruqueux
buccal / méthotrexate

Résumé – Introduction : Le carcinome verruqueux buccal doit être considéré comme un carcinome de bas grade de malignité. Le traitement chirurgical de référence n'est pas toujours possible pour les formes étendues. Le traitement médical est controversé. Un cas de carcinome verruqueux buccal traité par des perfusions intra-veineuses de méthotrexate est rapporté. **Observation :** Une patiente présentant un carcinome verruqueux labial et jugal a été traitée par 4 cures de 40 mg/m² de méthotrexate par voie intra-veineuse. Après les deux premières cures, une rémission partielle importante des lésions a été observée. Un traitement d'entretien par deux nouvelles cures a été réalisé et complété par l'exérèse chirurgicale de la lésion labiale persistante. **Discussion :** Le traitement du carcinome verruqueux par perfusions intra-veineuses de méthotrexate peut constituer une alternative à la chirurgie. Le schéma thérapeutique est empirique et demande à être évalué.

Key words:
oral verrucous
carcinoma /
methotrexate

Abstract – Oral verrucous carcinoma treated with methotrexate. Introduction: Oral verrucous carcinoma should be considered as low-grade carcinoma malignancy. The standard surgical treatment is not always possible for the extended forms. Medical treatment is controversial. A case of oral verrucous carcinoma treated with intravenous infusions of methotrexate was reported. **Observation:** A patient with a lip and jugal verrucous carcinoma was treated with 4 intravenous cycles of methotrexate 40 mg/m². After the first two treatments, a significant partial remission of the lesions was observed. Treatment with two new cures was performed and completed by the surgical removal of a persistent labial lesion. **Discussion:** The treatment of verrucous carcinoma by methotrexate infusion is an alternative to surgery. The regimen is empirical and needs to be evaluated.

Introduction

Le carcinome verruqueux buccal (CVB) a été décrit pour la première fois par Ackerman en 1948 [1]. Il a une croissance lente et ne donne pas de métastase locale ou à distance. Il s'agit d'un carcinome de bas grade de malignité. Il est associé à une morbidité importante du fait de son agressivité locale et des récurrences fréquentes après traitement [2]. Les adénopathies réactionnelles loco-régionales sont fréquentes du fait de l'inflammation ou de la surinfection des CVB [3]. Le CVB représente 1 à 10 % des néoplasmes de la cavité [2]. Il touche 1 à 3 sujets par million d'habitants et atteint préférentiellement les hommes de plus de 65 ans [4]. La pathogenèse du CVB fait débat [5]. Les lésions inflammatoires chroniques comme le lichen plan ancien et l'état post-lichénien pourraient évoluer en carcinome verruqueux [6]. Le tabac fumé ou chiqué, la noix de bétel, l'alcool et la mauvaise hygiène bucco-dentaire seraient des facteurs de risque importants mais ils n'expliquent pas les CV cutanés ou génitaux [3, 5]. Le HPV peut être associé

au CVB mais les oncoprotéines du HPV ne semblent pas impliquées dans le processus oncogénique [7]. Le diagnostic de CVB repose sur la corrélation anatomo-clinique.

Cliniquement, il s'agit d'une lésion exophytique, kératinisée, d'aspect verruqueux ou papillomateux, souple à la palpation [8]. Le CVB atteint préférentiellement la gencive attachée et la muqueuse jugale [9]. Histologiquement, on retrouve une prolifération épithéliale avec une surface kératosique d'aspect verruqueux associée à des invaginations épithéliales pointues ou mousses, exo ou endophytiques, remplies de kératine qui refoulent sans l'envahir le tissu conjonctif sous-jacent, donnant un aspect papillomateux [10]. Il y a peu d'atypies cellulaires, une absence d'infiltration vasculaire ou nerveuse et un infiltrat lymphoplasmocytaire à la base de la lésion [11]. Le diagnostic est parfois difficile car le CVB a un aspect similaire et peut coexister avec des lésions de leucoplasie proliférative verruqueuse, d'hyperplasie verruqueuse et de carcinome épidermoïde [2, 12-15]. L'histologie est souvent peu spécifique et faussement rassurante avec un épithélium bien différencié

* Correspondance : Jmdelbee64@gmail.com

et une membrane basale intacte [13]. L'aspect clinique de la lésion permettra de porter le diagnostic de CVB. Le pronostic est bon avec un taux de survie de 95 % à 5 ans et de 83,4 % à 10 ans [16]. Les récurrences locales fréquentes doivent faire rechercher la coexistence d'un carcinome épidermoïde [17]. La chirurgie constitue le traitement de choix mais trouve ses limites dans les formes étendues où l'exérèse complète peut être difficile [5, 17]. La radiothérapie est une alternative acceptable en cas de contre-indication chirurgicale [18]. Le laser, la thérapie photodynamique, la cryochirurgie, l'immunothérapie et les rétinoïdes ont été utilisés, mais l'efficacité de ces traitements est controversée [19]. La chimiothérapie serait efficace dans le traitement des formes étendues [5, 14, 20]. Le méthotrexate est un analogue de l'acide folique qui prévient la formation de la thymidine. Son efficacité dans le traitement du CV reste à évaluer. Seuls quelques cas ou séries de cas ont été décrits avec des résultats encourageants [5, 14, 20-24]. Un nouveau cas traité avec succès par des cures répétées de méthotrexate est rapporté.

Observation

Une femme de 69 ans a été adressée pour avis pour une importante kératose intra-orale et labiale, résistante aux traitements locaux (corticothérapie et rétinoïdes). Elle avait pour antécédents un carcinome épidermoïde gingivo-palatin (T4N3M0) traité par chirurgie (maxillectomie droite avec curage conservateur homolatéral) et radiothérapie il y a 24 ans, une hypertension artérielle, un asthme, un reflux gastro-œsophagien et un tabagisme à 10 paquets/année sevré depuis 20 ans. Elle était traitée par Indapamide®, Singulair®, Fungizone®. L'examen clinique révélait une importante kératose du palais et de la face interne de la joue droite s'étendant sur la lèvre inférieure et la commissure labiale droite, compatible avec le diagnostic clinique de carcinome verruqueux (Figs. 1 et 2). Les aires ganglionnaires étaient libres. Une biopsie a été réalisée. L'aspect histologique était en faveur d'un carcinome verruqueux avec un épithélium parakératosique, bien différencié, hyperpapillomateux avec un aspect mamelonné, des crêtes épithéliales larges repoussant le chorion sous-jacent qui était le siège d'un infiltrat inflammatoire. Il n'y avait aucune atypie cellulaire (Fig. 3). La patiente fut hospitalisée. Un traitement d'attaque par deux cures de méthotrexate à la dose de 40 mg/m² (soit 67 mg) par voie intra-veineuse à 8 jours d'intervalle fut réalisé. Des bains de bouche de Solupred® ont été prescrits pour limiter l'inflammation locale, la gêne à l'alimentation et la mucite. On notait une régression importante des lésions. Il persistait des traces de leucoplasie homogènes et superficielles, et un nodule hyperkératinisé sur la lèvre inférieure. Compte tenu de la persistance de lésions et de la très bonne tolérance clinique et biologique, deux nouvelles cures d'entretien furent réalisées un mois plus tard à 15 jours d'intervalle. Elles étaient associées à du Solupred® 60 mg/j et des



Fig. 1. Lésion kératosique d'aspect verruqueux sur la lèvre inférieure et la commissure labiale droite.

Fig. 1. Verrucous keratotic lesion on the lower lip.



Fig. 2. Aspect clinique de la lésion jugale : lésion kératosique étendue, d'aspect verruqueux.

Fig. 2. Extensive verrucous keratotic lesion on the right buccal mucosa.

bains de bouche de Solupred® deux fois par jour. La surinfection fongique était traitée par du Daktarin® et du Triflucan®. Trois mois après la dernière cure, il persistait une lésion gingivale qui a été excisée (Fig. 4). L'histologie était non spécifique. Neuf mois après la dernière cure, les lésions jugales et labiales avaient totalement disparu (Figs. 5 et 6). Les aires ganglionnaires étaient libres.

Discussion

Le CVB est une lésion qui prête à confusion. Certains auteurs pensent qu'il s'agit d'une variante non invasive d'un carcinome épidermoïde, très bien différencié et de bas grade, avec une présentation clinique spécifique [1, 5, 20]. D'autres le considèrent comme une entité propre et non une variante

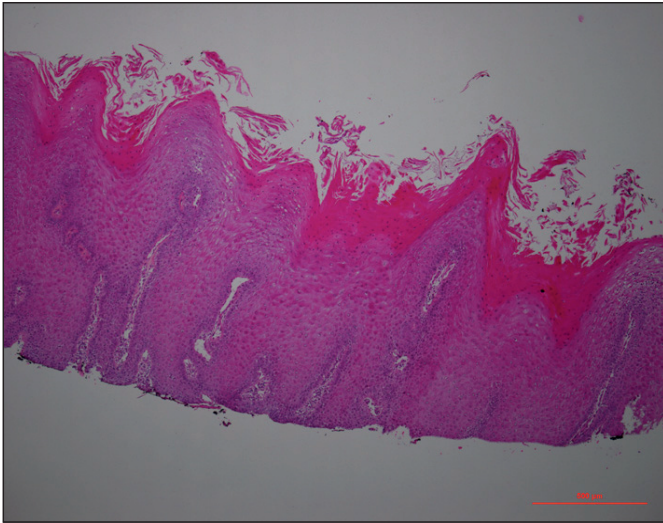


Fig. 3. Aspect histologique de la lésion, compatible avec le diagnostic de carcinome verruqueux : larges crêtes épithéliales repoussant le chorion en profondeur, absence d'atypie cellulaire (HE, $\times 4$).

Fig. 3. Histological examination of the biopsy specimen confirmed verrucous carcinoma: well differentiated squamous proliferation with endophytic component made up of typically broad, blunt rete pegs with pushing margins. There is no cytologic atypia (hematoxylin-eosin stain, original magnification $\times 4$).

du carcinome épidermoïde, caractérisée par un pronostic favorable [8, 14]. La coexistence de foyers de carcinome épidermoïde au sein du CVB serait observé dans 20 % des cas de CVB, voire écrire davantage, car le carcinome épidermoïde peut présenter par endroits un aspect identique au CVB [15]. Ce type de lésion mixte ou « tumeur hybride » pourrait s'expliquer par un continuum histopathologique entre le CVB et le carcinome épidermoïde. Ces foyers invasifs doivent être recherchés dans les CVB chroniques, à des stades avancés, associés à des adénopathies [15]. Dans le cas présenté, l'absence d'atypie cellulaire est en faveur d'un carcinome verruqueux n'ayant pas évolué vers un carcinome épidermoïde. Si des atypies avaient été observées, de nouvelles biopsies plus profondes auraient été nécessaires pour affirmer l'absence d'envahissement du chorion qui était peu visible sur les biopsies réalisées.

Le traitement du CVB est moins radical que celui du carcinome épidermoïde du fait de l'absence de métastase, mais il n'y a pas de réel consensus [20]. L'exérèse chirurgicale représente le traitement de choix pour les lésions de petite taille et bien limitées [3, 16]. Le traitement chirurgical des lésions étendues ne fait pas l'unanimité du fait du taux élevé de récurrences locales (jusqu'à 30 %) et du risque de séquelles esthétiques et fonctionnelles. Ces récurrences seraient dues à des limites d'exérèse difficiles à identifier même avec un examen extemporané, et elles surviendraient également sur des marges saines [3, 25]. Le traitement chirurgical des récurrences locales est de bon pronostic [3]. Dans le cas présenté, le traitement

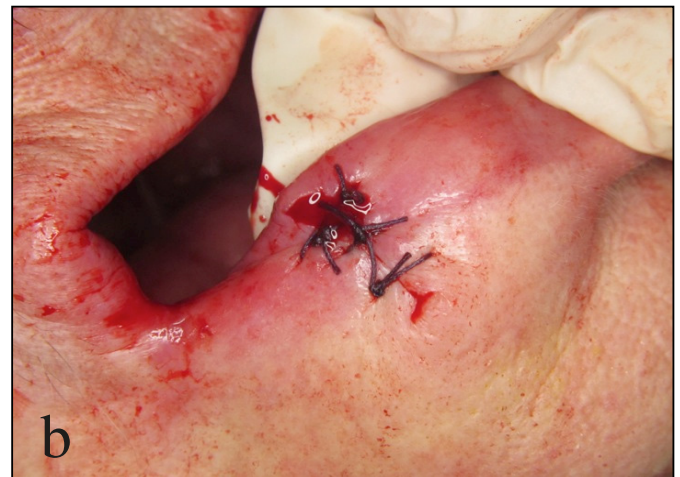


Fig. 4. a) nodule labial persistant après les 4 cures de méthotrexate ; b) exérèse chirurgicale du nodule résiduel.

Fig. 4. a) labial lesion persisting after the 4 cycles of methotrexate; b) surgical excision of the lip lesion.

chirurgical n'a pas été retenu en raison du caractère extensif de la lésion. La radiothérapie a été proposée en cas de contre-indication chirurgicale mais elle est controversée [20, 26]. Les CVB seraient moins radiosensibles que les carcinomes épidermoïdes, d'où un taux de récurrences locales élevé (38 à 46 %) chez les patients traités uniquement par radiothérapie [27]. De plus, des cas de transformation anaplasique des CVB ont été rapportés après radiothérapie [28, 29]. Cette transformation est controversée et elle a également été rapportée après traitement chirurgical et sur des CVB non traités [20]. Dans le cas présenté, la patiente ayant déjà été traitée par radiothérapie, une nouvelle irradiation était contre-indiquée. Un traitement par chimiothérapie a donc été proposé : c'est le méthotrexate qui est le souvent utilisé en cas de contre-indication de la chirurgie. Les lésions étendues et le mauvais état général



Fig. 5. Aspect clinique 9 mois après la 4^e cure : disparition totale de la lésion jugale.

Fig. 5. Total regression of the lesion 9 months after the end of the methotrexate treatment.



Fig. 6. Aspect clinique de la lèvre inférieure 9 mois après la 4^e cure : disparition de la lésion labiale.

Fig. 6. Lower lip 9 months after the end of the treatment: complete disappearance of the lesion.

des patients souvent âgés constituent les principales contre-indications de la chirurgie [5, 14, 20, 21]. En l'absence de réponse après la première ou la deuxième cure, un autre traitement doit être envisagé. Notre patiente a bénéficié de quatre injections par voie intra-veineuse, à la dose de 40 mg/m², qui ont entraîné une régression complète des lésions. L'utilisation de méthotrexate n'exclut pas la nécessité, dans un second temps, d'avoir recours à la chirurgie ou à la radiothérapie [14, 20]. Dans une étude récente, le méthotrexate était administré

par voie intra-veineuse ou intra-artérielle à des doses allant de 40 à 60 mg/m² selon la tolérance, une fois par semaine pendant une durée moyenne de 6 semaines [20] : 7 patients sur 12 ont été améliorés. Des traitements complémentaires ont été proposés : cures de maintenance, exérèse chirurgicale, radiothérapie [20]. Dans notre cas, une exérèse chirurgicale de la lésion labiale a été nécessaire après la fin des cures de méthotrexate. Des cas de CVB de la lèvre traités par Aldara® ont également été rapportés [30]. Le traitement de CVB par injection intra-artérielle continue de méthotrexate a été rapporté : une dose de 50 mg/24 h de méthotrexate était injectée en continu dans l'artère carotide externe pendant une durée moyenne de 7,5 jours, suivie d'une injection de 25 mg/semaine pendant 10 semaines ; la rémission était complète dans tous les cas 2,5 mois après le début du traitement [5]. Comme dans notre cas, les effets secondaires étaient principalement muqueux (mucites) ou cutanés (rash), réversibles et bien tolérés [5, 20].

Conclusion

Le CVB, malgré l'absence d'atypie cellulaire, doit être considéré comme une tumeur maligne dès son apparition. L'évolution en carcinome épidermoïde est quasi systématique. Le traitement des formes étendues de CVB par des cures de méthotrexate par voie intra-veineuse pourrait être une alternative favorable à la radiothérapie et à la chirurgie. Les résultats cliniques doivent être confirmés par des études afin de confirmer les résultats obtenus et de définir les protocoles adaptés au traitement du CVB.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1948;23:670-8.
2. Rekha KP, Angadi PV. Verrucous carcinoma of the oral cavity: a clinico-pathologic appraisal of 133 cases in Indians. *Oral Maxillofac Surg* 2010;14:211-8.
3. Walvekar RR, Chaukar D, Deshpande M, Pai P, Chaturvedi P. Verrucous carcinoma of the oral cavity: a clinical and pathological study of 101 cases. *Oral Oncol* 2009;45:47-51.
4. Bouquot JE. Oral verrucous carcinoma. Incidence in two US populations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:318-24.
5. Wu CF, Chen C, Shen Y, Huang I, Chen C. Effective eradication of oral verrucous carcinoma with continuous intraarterial infusion chemotherapy. *Head Neck* 2008;30:611-7.
6. Warsaw EM, Templeton SF, Washington CV. Verrucous carcinoma occurring in a lesion of oral lichen planus. *Cutis* 2000; 65:219-22.

7. Stokes A, Guerra E, Bible J. Human papillomavirus detection in dysplastic and malignant oral verrucous lesions. *J Clin Pathol* 2012;65:283-6.
8. Batsakis JG, Hybels R, Crissman JD, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma, Part 15. *Head Neck Surg* 1982;5:29-38.
9. Zhu LK, Ding Y, Liu W. A clinicopathological study on verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2012;41:131-5.
10. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol* 1999;35:354-9.
11. Santoro A, Pannone G, Contaldo M. A troubling diagnosis of verrucous squamous cell carcinoma ("the bad kind" of keratosis) and the need of clinical and pathological correlations: a review of the literature with a case report. *J Skin Cancer* 2011;2011:370605.
12. Kolokythas A, Rogers TM, Miloro M. Hybrid verrucous squamous carcinoma of the oral cavity: treatment considerations based on a critical review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2320-4.
13. Spiro RH. Verrucous carcinoma, then and now. *Am J Surg* 1998;176:393-7.
14. Strojjan P, Soba E, Budihna M, Auersperg M. Radiochemotherapy with vinblastine, methotrexate, and bleomycin in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol* 2005;92:278-83.
15. Terada T. Squamous cell carcinoma arising within verrucous carcinoma of the oral cavity: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:363-6.
16. Arduino PG, Carozzo M, Pagano M, Gandolfo S, Broccoletti R. Verrucous oral carcinoma: clinical findings and treatment outcomes in 74 patients in Northwest Italy. *Minerva Stomatol* 2008;57:335-9, 339-41.
17. Huang TT, Hsu LP, Hsu YH, Chen PR. Surgical outcome in patients with oral verrucous carcinoma: long-term follow-up in an endemic betel quid chewing area. *ORL* 2009;71:323-8.
18. Kang CJ, Chang JTC, Chen TM, Chen IH, Liao CT. Surgical treatment of oral verrucous carcinoma. *Chang Gung Med J* 2003;26:807-12.
19. Koch BB, Trask D, Hoffman H. National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer* 2001;92:110-20.
20. Karagozoglu KH, Buter J, Leemans CR, Rietveld D, Van den Vijfeijken S. Subset of patients with verrucous carcinoma of the oral cavity who benefit from treatment with methotrexate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50:513-8.
21. Sheen MC, Sheu HM, Lai FJ, Lin SD. A huge verrucous carcinoma of the lower lip treated with intra-arterial infusion of methotrexate. *Br J Dermatol* 2004;151:727-9.
22. Sheen MC, Sheen YS, Sheu HM, Wong TW, Lee YY. Subungual verrucous carcinoma of the thumb treated by intra-arterial infusion with methotrexate. *Dermatol Surg* 2005;31:787-9.
23. Sheen MC, Sheu HM, Jang MY, Chai CY. Advanced penile verrucous carcinoma treated with intra-aortic infusion chemotherapy. *J Urol* 2010;183:1830-5.
24. Sheen MC, Sheu HM, Huang CH, Wang YW. Penile verrucous carcinoma successfully treated by intra-aortic infusion with methotrexate. *Urology* 2003;61:1216-20.
25. Oliveira DT, de Moraes RV, Fiamengui JF, Fanton J, Landman G. Oral verrucous carcinoma: a retrospective study in São Paulo Region, Brazil. *Clin Oral Investig* 2006;10:205-9.
26. Rush B. Radiotherapy for verrucous carcinoma of the oral cavity. *J Surg Oncol* 2006;94:639; author reply 640-1.
27. Jyothirmayi R, Sankaranarayanan R, Varghese C, Jacob R, Nair MK. Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 1997;33:124-8.
28. Ferlito A, Rinaldo A, Mannarà 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.
29. Yoshimura Y, Mishima K, Obara S, Nariai Y, Yoshimura H. Treatment modalities for oral verrucous carcinomas and their outcomes: contribution of radiotherapy and chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2001;6:192-200.
30. Kwon HB, Choi YS, Lee JH, Jee SY. Treatment of verrucous carcinoma of the lower lip with topical imiquimod (Aldara®) and debulking therapy. *Ann Dermatol* 2011;23(Suppl 1):S68-71.