

UNIVERSITE PARIS 13

FACULTE DE MEDECINE SORBONNE PARIS NORD

Année 2024

Thèse n° : 1

THESE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Par

Calvin William

Né le 27/04/1997 à Paris 14^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le 14/10/2024

**Spécificités sémiologiques du carcinome épidermoïde
intra-osseux primitif des mâchoires : revue de littérature
et analyse des répercussions diagnostiques et thérapeutiques
en chirurgie orale**

Président de Thèse :

Professeur Christian VACHER

Directeur de Thèse :

Professeur Nathan MOREAU

Membre du jury :

Professeur Benjamin SALMON

Membre du jury :

Docteur Anne-Laure EJEIL

Avertissement

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
Celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Remerciements

À M. le Professeur Christian VACHER. Docteur en Médecine. Spécialiste qualifié en Chirurgie Maxillo-Faciale.

Docteur de l'Université Paris Cité. Habilité à Diriger des Recherches. Professeur d'Université en Anatomie à la Faculté de Médecine Paris Diderot. Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Chef de service de Chirurgie Maxillo-Faciale à l'Hôpital Beaujon.

*Je vous remercie d'avoir accepté de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.*

À M. le Professeur Nathan MOREAU. Docteur en Chirurgie dentaire. Spécialiste qualifié en Chirurgie orale.

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie. Professeur des Universités, UFR d'Odontologie de Montrouge. Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie dentaire.

Je te remercie d'avoir dirigé ce travail à mes côtés et pour ton implication et disponibilité tout au long de sa rédaction. Je suis reconnaissant de la confiance que tu m'as accordé en me confiant ce sujet qui m'a réellement passionné. Merci pour ton écoute et tes conseils tout au long de cet internat.

À M. le Professeur Benjamin SALMON. Docteur en Chirurgie dentaire. Spécialiste qualifié en Chirurgie Orale.

Docteur de l'Université Paris Cité. Habilité à Diriger des Recherches. Professeur d'Université à l'UFR d'Odontologie de Montrouge. Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Chef de service de l'hôpital Bretonneau et Vice-Doyen de l'UFR d'Odontologie - Montrouge.

Je vous remercie sincèrement pour l'acceptation exempte d'hésitation pour faire partie de ce jury de thèse. Je tiens également à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour m'avoir si bien accueilli au sein de votre service lors de mon internat. Vos qualités pédagogiques et humaines sont un exemple et m'inspirent chaque jour dans mon approche aux côtés des patients. Soyez assuré de mon estime sincère.

À Mme le Docteur Anne-Laure EJEIL. Docteur en Chirurgie dentaire. Spécialiste qualifiée en Chirurgie Orale.

Docteur de l'Université Paris Cité. Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie de Montrouge. Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Je suis très heureux de vous compter parmi les membres de ce jury. Vos enseignements ont participé à ma formation et à renforcer mon intérêt déjà présent pour la chirurgie orale et la dermatologie buccale. Je vous remercie tout particulièrement pour votre accueil et votre disponibilité, avec humour et gentillesse, et pour votre profonde bienveillance envers les étudiants. Le monde de la chirurgie orale peut être déroutant en bien des aspects pour les filières médecine, mais vous m'avez permis de me sentir de plus en plus à l'aise, dans mes connaissances et ma pratique. Veuillez trouver ici l'expression de mon entière sympathie.

A ma famille, pour votre amour inestimable et vos encouragements depuis le début.

Les mots ne sont pas toujours simples à formuler quand il s'agit de tendresse, mais je tiens à les déposer ici pour que vous sachiez à quel point vous êtes chers à mes yeux.

A ma mère, Sarah. Je n'aurai jamais pu espérer grandir dans une meilleure famille que la tienne. Tu m'as toujours inspiré par ta générosité et ta force de caractère. Ton dévouement pour tes enfants et ce que tu donnes à notre famille est la qualité la plus louable d'une mère. Tu n'as jamais ménagé tes efforts pour nous rendre heureux et faire en sorte que l'on puisse rêver sans limite. Quelques lignes sont insuffisantes pour te rendre de tous les sacrifices et de l'énergie que tu as mis pour nous faire grandir et nous accompagner tous les trois. C'est à toi que je dois chacune de mes réussites. Sache que je serai toujours fier de t'avoir comme mère.

A mon père, Marc. Merci pour ta patience, ta gentillesse et pour ton investissement auprès de nous. Je ne saurais comment exprimer ma gratitude pour toutes les fois où tu m'as aidé. Tu n'es pas un homme de grands discours ou de grande démonstration d'amour, mais les actes parlent pour toi. Et je sais que je pourrai toujours compter sur toi, comme tu peux compter sur moi. Merci d'être mon père.

A Laura, ma grande sœur. Je suis si fier de voir la femme forte et dévouée que tu es devenue. Tu as été mon premier modèle à suivre, ma confidente et tu as su me délivrer les meilleurs conseils. Je sais que ce rôle n'a pas toujours été facile pour toi mais tu l'as tenu à merveille. Tu as toujours su me rassurer et trouver les bons mots quand j'en avais le plus besoin, et pour ça, je ne te remercierai jamais assez. Tu es sans l'ombre d'un doute la personne la plus intelligente que je connaisse. C'est cette qualité qui m'a inspiré depuis tout petit à me dépasser. N'oublie pas que rien ne t'est impossible et que tu surmonteras chaque objectif que tu t'es fixé. Je serais toujours présent pour toi. Je t'aime ma grande sœur.

A Océane, ma petite sœur, toi qui as suivi mes traces en médecine. On te considère parfois encore comme un enfant car tu es la petite dernière de la famille, mais tu es déjà une adulte avec beaucoup de caractère. Tu ne cesses aujourd'hui de me surprendre par ta détermination, ta bienveillance, ton humour et aussi même par ta sagesse. Te faire une place parmi nous 2 n'a pas forcément été simple et tu as raison aujourd'hui de vivre entièrement et de ne gaspiller aucune seconde de ton temps. Sache que tu es profondément une bonne personne et j'espère que tu trouveras la voie de ton bonheur et les personnes pour t'entourer. Je t'aime ma petite sœur.

A mes amis. A ceux présents depuis toujours et ceux rencontrés en cours de route, merci pour tous nos bons moments passés ensemble. Vous écrire à chacun me fait réaliser à quel point je suis chanceux de vous connaître.

A Bérangère. Tu es chère à mon cœur. Parce qu'on peut se comprendre sans rien se dire, rire sans même se regarder et être là l'un pour l'autre même à des kilomètres. Tu es cette personne solaire qui réchauffe les âmes autour de toi et sans qui mes études n'auraient pas eu le même tournant. Et comme le soleil, tu illumines les autres sans rien attendre en retour. On s'est attirés comme des amants dès le premier jour où l'on s'est vu, et aujourd'hui j'en suis persuadé, ça n'était pas un simple hasard.

A Roshane. Que je découvre un peu plus à chaque fois. Tu es remplie d'humour et s'est bien à toi que je dois mes meilleures (ou mes pires) soirées. Mais chacune de nos sorties m'a permis d'apprendre à te connaître et à apprécier d'autres qualités que je ne soupçonnais pas. J'espère que l'on trouvera encore tout un tas d'occasion de se retrouver et de forger notre amitié. Franchement, qui l'aurait cru.

A Rassina. La plus adulte de mes amis. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans la vie que tu t'es construite. J'ai hâte de te retrouver dans le sud pour déployer ma serviette à côté de la tienne.

A Emilie. Ma plus ancienne amie, qui m'a connu sous toutes mes coutures. On s'est vu grandir ensemble, toujours là l'un pour l'autre, pour se raconter nos succès comme nos échecs lors de nos grandes retrouvailles. Je sais que tu peux parfois douter de tes choix mais j'aimerais que tu sois aussi confiante envers tes capacités et ce qui t'attend que je le suis pour toi. J'espère te compter encore longtemps auprès de moi et sache que je serai toujours là quand tu en auras besoin.

A Maëva (karmique). Tu es une personne rayonnante et pleine de surprises. Je trouve en toi une source immense d'inspiration car rien ne semble t'effrayer et tu vas au bout de chacune de tes idées. Les choses n'ont pas toujours été simples pour toi mais tu as su grandir de tes épreuves et devenir encore plus forte. Tu regorges d'humanité et de générosité et tu sais t'entourer des bonnes personnes pour en faire profiter. Je te souhaite une vie épanouie et riche d'apprentissages, avec autant de joie que tu en apportes dans la mienne. J'ai déjà hâte de tes prochaines aventures.

A Julie. Que j'ai connu sur les bancs de la faculté. Bien que nos chemins auraient pu prendre des directions opposées nous avons toujours su garder cette amitié, intacte, peu importe la durée qui sépare chacune de nos retrouvailles. C'est avec plaisir que je te retrouve à chaque fois, car tu fais partie de ces personnes avec lesquelles passer du temps fait se sentir mieux.

A Pauline et Vanessa, mes premières co-internes. Parce que vous avez grandement participé à mon bonheur au cours de ces premières années d'internat et que nous voir évoluer si vite me fait réaliser à quel point le temps défile. Je vous souhaite le meilleur dans votre vie, aussi bien professionnelle que personnelle et espère y avoir toujours une petite place pour une après-midi bubble-tea.

A Sabrina, ma co-équipière de Villeneuve-Saint-Georges. Tu fais partie de ces heureuses rencontres, auxquelles on ne s'attend pas et qui dresse un sourire sur notre route. J'espère te revoir bientôt.

A Ariane. Drôle, mordante et attachante. Travailler avec toi est toujours un plaisir et j'espère que ce sera de nouveau bientôt le cas !

A Anne-Claire. La personne avec le plus de bonté qui m'ai été donné de rencontrer. C'est une grande qualité mais pas toujours facile à porter, sache en user avec les bonnes personnes. J'ai hâte de nos prochaines retrouvailles.

A Imane. Heureux de t'avoir rencontré au gré du hasard au début de notre parcours d'internat et de te voir épanouie dans tes choix depuis. En espérant que la route sera encore longue avec plein de rebondissements.

A toutes ces rencontres, les bonnes rencontres et les leçons de vie.

A tous ceux que j'ai croisé durant mes études, merci de m'avoir fait grandir.

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APC : Adenomatous Polyposis Coli

BAFF : B-cell Activating Factor of the TNF Family

BFGF : Basic Fibroblast Growth Factor

CEIOP : Carcinome Epidermoïde Intra-Osseux Primitif

CME : Carcinome Muco-Epidermoïde

COCC : Carcinome Odontogénique à Cellules-Clares

COCF : Carcinome Odontogénique à Cellules Fantômes

COS : Carcinome Odontogénique Sclérosant

COX : Cyclo-Oxygénase

CPS : Combine Positive Score

CRP : C-Reactive Protein

EGF : Epithelial Growth Factor

EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor

EMA : Epithelial Membrane Antigen

ERA : Espèce Réactive de l'Azote

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

FDG : Fluorodeoxyglucose

GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein

KDR : Kinase Insert Domain Receptor

HGF : Hepatic Growth Factor

HIF-1 : Hypoxia Inducible Factor-1

IGRT : Image Guided RadioTherapy

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IMRT : Intensity Modulated Radiotherapy

LPS : Lipopolysaccharide

MAT : Macrophage Associé aux Tumeurs

MMP : Matrix Métallo-Protéinases

NF- κ B : Nuclear Factor-Kappa-B

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OCN : Ostéo-Chimionécrose

ORN : Ostéo-Radionécrose

PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns

PDGF : Platelet-Derived Growth Factor

PGE2 : Prostaglandines de type E2

PPAR : Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor

PRR : Pattern Recognition Receptor

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RHD : Rel Homology Domain

SMA : Smooth Muscle Actin

SOCS3 : Suppressor Of Cytokine Signaling 3

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positrons

TLR : Toll-Like Receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TGF- β 1 : Transforming Growth Factor- β 1

TP53 : Tumor Protein 53

UICC : Union for International Cancer Control

VADS : Voies Aéro-Digestives Supérieures

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy

Sommaire

Introduction	9
I – Le carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires : <i>données épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques</i>	10
1.1 Historique, définition et classification	10
1.1.1 Découverte historique et 1 ^{er} cas recensé dans la littérature	10
1.1.2 Classification du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif	12
1.1.3 Critères diagnostiques du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif	14
1.2 Physiopathologie du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif	14
1.2.1 Tumorigénèse et précurseurs du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif	14
1.2.2 Mécanismes physiopathologiques putatifs	15
1.3 Histologie du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif	24
1.3.1 Aspect macroscopique	24
1.3.2 Aspect microscopique	24
1.3.3 Etudes immunohistochimiques	25
1.4 Diagnostics différentiels du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif	26
1.4.1 Carcinome épidermoïde oral	26
1.4.2 Carcinome muco-épidermoïde intra-osseux	27
1.4.3 Carcinome odontogénique à cellules claires	29
1.4.4 Carcinome odontogénique à cellules fantômes	30
1.4.5 Carcinome odontogénique sclérosant	31
1.4.6 Tumeurs intra-sinusiennes	32
1.4.7 Métastases osseuses	32
1.4.8 Synthèse	33
1.5 TNM et prise en charge thérapeutique	34
1.5.1 Bilan pré-thérapeutique	34
1.5.2 Classification TNM	35
1.5.3 Proposition thérapeutique	37
1.5.4 Evolution et facteurs pronostiques	42
1.6 Illustration cliniques	45
II – Caractéristiques sémiologiques du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires : une scoping review de la littérature scientifique	54
III – Synthèse à destination des praticiens	76
Conclusion	79
Références bibliographiques	80
Annexes	90

Introduction

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) représentent une part importante des patients en cancérologie avec 14 000 nouveaux cas par an en France, soit 10% de l'ensemble des cancers [1]. Le carcinome épidermoïde est la forme histologique la plus fréquemment rencontrée, touchant principalement les hommes à un âge avancé, bien que des variations récentes des taux d'incidence ont été rapportées chez les femmes et les sujets jeunes avec de plus en plus de cas chez ces derniers. Le processus carcinologique est initié dans la majorité des cas par une consommation chronique d'alcool et de tabac avec un effet synergique bien connu. D'autres facteurs ont également été identifiés, notamment l'infection par l'HPV (Human Papilloma Virus) pour le cancer de l'oropharynx ou encore certaines affections orales à potentiel malin, la maladie parodontale et la dysbiose orale, ainsi que des facteurs alimentaires et génétiques présumés pour le carcinome épidermoïde oral [2].

Une étude issue des registres des cancers de la région du Nord-Ouest, montre que près de 70% de ces cancers présentent un stade avancé au diagnostic (stade III/IV) expliquant le pronostic péjoratif souvent associé à la maladie avec des taux de survie à 5 ans inférieurs à 50% [3]. Ces chiffres sont expliqués en partie par les caractéristiques des populations touchées : on note une précarité socio-professionnelle avec une prédominance de l'alcool-tabagisme et de la malnutrition, à laquelle se surajoute une difficulté d'accès aux soins chez des sujets dont les soins médicaux ne représentent parfois pas une priorité. D'autre part, ces résultats peuvent aussi découler de pratiques professionnelles probablement défaillantes, témoignant d'une faible culture du soin et de l'examen des muqueuses orales au cours des cursus médicaux et odontologiques [4]. En effet, pratiquement 1 cancer sur 2 serait accessible à l'examen clinique par le chirurgien-dentiste (30% des cancers oraux et 20% des cancers de l'oropharynx). Ainsi, bien que l'incidence des cancers des VADS tant à diminuer dernièrement, sa prise en charge reste une priorité pour les instances publiques, comme en témoignent les actions menées sur la prévention et le dépistage précoce de ces cancers avec par exemple avec le dispositif « mois sans tabac », le programme TABADO ou plus récemment avec la campagne Rouge-Gorge. Actuellement, malgré des connaissances croissantes sur le sujet et l'avancée des thérapeutiques anti-cancéreuses, le diagnostic tardif de cette maladie demeure la principale cause de mortalité : de nombreux progrès restent donc à faire, notamment dans la sensibilisation des patients et la formation des professionnels de santé [5].

Au début du XXème siècle, une nouvelle forme de cancer atteignant la sphère orale a été décrite : le carcinome épidermoïde intra-osseux primitif (CEIOP) des mâchoires. Celui-ci survient sans facteur de risque extérieur identifié et se développe à bas bruit chez des patients présentant le plus souvent des symptômes aspécifiques au long cours. Malgré près d'un siècle de recul, cette entité reste le plus souvent méconnue de la plupart des praticiens, de même que ses principales caractéristiques clinico-radiographiques. La dangerosité de ce cancer tient dans la variabilité de ses présentations cliniques et radiographiques, pouvant à la fois mimer une pathologie bénigne et se développer à partir d'une lésion initialement bénigne. La découverte se fait donc fortuitement dans l'immense majorité des cas, entraînant de nombreux retards diagnostiques et une perte de chance pour les patients.

A travers une revue systématique de la littérature scientifique, l'objectif de ce travail de thèse était de colliger l'ensemble des données sémiologiques disponibles sur le carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires afin d'en améliorer le diagnostic et la prise en charge précoces, notamment par le chirurgien oral.

I – Le carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires : *données épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques*

1.1- Historique, définition et classification

1.1.1- Découverte historique et premier cas recensé dans la littérature scientifique

Les cancers de la cavité orale représentent un quart de l'ensemble des cancers des VADS dont 96% sont des carcinomes épidermoïdes. La majorité des cas sont des formes naissant à partir de l'épithélium des muqueuses orales, mais certains d'entre eux ont une évolution primitivement intra-osseuse. Le 1^{er} cas décrit dans la littérature revient au Pr O. Loos, praticien à l'hôpital de Strasbourg, qui en 1913 rédige un article intitulé « A propos d'un carcinome central de la mâchoire inférieure », lequel est publié dans la revue Deutsche Monatsschrift Zahnheilkunde (Figure 1) [6].

L'article relate le cas d'un sujet de 21 ans, consultant en juin 1911 pour une tuméfaction mandibulaire gauche survenue 4 semaines après un traumatisme lors de la pratique de la gymnastique. L'examen radiologique retrouve alors une image radio-claire « de la taille d'un doigt » dans la région des prémolaires et une intervention chirurgicale a été proposée mais refusée par le patient qui s'est alors enfermé dans un « mutisme hystérique ». Une seconde consultation en octobre 1911 est rapportée, avec cette fois-ci une tuméfaction bilatérale des mâchoires et l'expulsion spontanée des dents n° 34 et 35. Il est à noter que la muqueuse de recouvrement était intacte et qu'un prélèvement à visée diagnostique a été effectué. L'examen anatomopathologique soulève alors une interrogation quant à la classification de cette lésion et l'hypothèse d'un sarcome fusocellulaire ou d'un adamantinome ont d'abord été émis. Après désarticulation bilatérale de la mandibule réalisée en novembre 1911 et examen microscopique approfondi, le diagnostic de carcinome épidermoïde ne fait alors plus de doute malgré l'absence étonnante de communication avec la muqueuse orale : des amas de cellules tumorales constituées d'un épithélium squameux et dérivés du fond de l'alvéole de la dent n°35 ont été identifiées, avec une évolution centrifuge inhabituelle.



Coupe passant par le centre de la tumeur près de l'extrémité de la racine de la 2ème prémolaire gauche



Coupe passant par le vestibule gauche et la ligne muco-gingival gauche

Figure 1 - Coupes histologiques issues de l'article « Über ein zentrales Unterkieferkarzinom » (Loos, 1913)

Le terme de « carcinome central des mâchoires » est repris par R.A. Willis en 1948 dans son ouvrage *Pathology of Tumors* sous la forme « carcinome épidermoïde intra-alvéolaire » [7]. M. Shear présentera par la suite six nouveaux cas en 1969 sous l'appellation « carcinome épidermoïde intra-alvéolaire primitif » après avoir fait état des 28 cas précédemment rapportés dans la littérature [8]. Plus tard, Pindborg et collaborateurs introduiront en 1971 le terme de « carcinome odontogénique intra-osseux » dans leur ouvrage sur la typologie des tumeurs odontogènes, kystes des mâchoires et lésions apparentées [9]. Actuellement, cette entité pathologique est décrite sous le terme de « carcinome épidermoïde intra-osseux primitif » tel que suggéré en 2005 par L.R. Eversole (Tableau 1) [10] et recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Evolutions apportées à la classification du CEIOP			
Date	Auteur(s)	Dénomination - Classification	
1913	Loos	<i>Central epidermoid carcinoma</i>	
1948	Wills	<i>Intra-alveolar epidermoid carcinoma</i>	
1969	Shear	<i>Primary intra-alveolar epidermoid carcinoma</i>	
1971	WHO – Pindborg	<i>Primary intraosseous odontogenic carcinoma</i>	
1982	Elzay	Type 1	<i>Arising ex odontogenic cyst</i>
		Type 2	<i>Arising ex ameloblastoma</i>
			A <i>Well-differentiated (malignant ameloblastoma)</i>
			B <i>Poorly differentiated (ameloblastic carcinoma)</i>
		Type 3	<i>Arising de novo</i>
			A <i>Nonkeratinizing</i>
			B <i>keratinizing</i>
1984	Slootweg & Müller	Type 1	<i>Arising ex odontogenic cyst</i>
		Type 2	A <i>Malignant ameloblastoma</i>
			B <i>Ameloblastic carcinoma arising de novo, ex ameloblastoma or ex odontogenic cyst</i>
		Type 3	<i>Arising de novo</i>
			A <i>Keratinizing</i>
			B <i>Non keratinizing</i>
1989	Waldron & Mustoe	Type 1	<i>Arising ex odontogenic cyst</i>
		Type 2	A <i>Malignant ameloblastoma</i>
			B <i>Ameloblastic carcinoma arising de novo, ex ameloblastoma or ex odontogenic cyst</i>
		Type 3	<i>Arising de novo</i>
			A <i>Keratinizing</i>
			B <i>Non keratinizing</i>
2005	WHO – Eversole	Type 4	<i>Intraosseous Mucoepidermoid Carcinoma</i>
		<i>Primary intraosseous squamous cell carcinoma</i>	
		Type 1	<i>Arising de novo (solid type)</i>
		Type 2	<i>Arising ex odontogenic cyst</i>
			A <i>Keratocystic odontogenic tumor</i> B <i>odontogenic cysts</i>
		Type 3	<i>Arising ex other benign epithelial odontogenic tumors</i>
2017	WHO - Odell & Allen	Primary intraosseous carcinoma not otherwise specified	

Tableau 1 - Récapitulatif des évolutions apportées à la classification du CEIOP depuis sa première description (source : auteur)

1.1.2- Classification du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif

Pindborg est le premier à classer la lésion parmi les carcinomes odontogènes en 1971. De nombreuses autres classifications se sont ensuite succédées dans le temps. P. Elzay proposera en 1982 une classification modifiée de l'OMS afin d'inclure le carcinome améloblastique comme un sous-type de CEIOP, lequel ne fait pas partie de la classification officielle [12]. Celle-ci est reprise et légèrement modifiée en 1984 par P.J. Slootweg puis 1989 par C.A. Waldron afin d'y introduire le carcinome muco-épidermoïde comme un 4^{ème} sous-type de carcinome intra-osseux primitif [13, 14]. La classification de l'OMS de 2005 propose trois sous-catégories différentes en fonction de l'origine de la tumeur : le sous-type solide (envahissant l'espace médullaire et à l'origine d'une résorption osseuse), le sous-type provenant de l'épithélium de kystes odontogènes avec plus particulièrement 2 sous-catégories : le CEIOP dérivé d'un kératokyste et le CEIOP dérivé d'autres kystes odontogènes (ex : kyste radiculaire, résiduel, dentigère...) et le sous-type associé à des tumeurs épithéliales odontogènes bénignes (ex : améloblastome) [10, 11].

Dans la 4^{ème} édition de la classification internationale des tumeurs de la tête et du cou de l'OMS, publiée en 2017, plusieurs modifications ont été apportées à la rubrique « tumeurs osseuses odontogènes et maxillo-faciales ». En particulier, le terme de « carcinome épidermoïde intra-osseux primitif » avec ses 3 sous-types est repris et synthétisé sous la dénomination actuelle « carcinome intra-osseux primitif non spécifié ou NOS (Not Otherwise Specified) » [15, 16]. Cette classification reste celle utilisée jusqu'à aujourd'hui puisque aucune modification n'a été apportée dans la dernière édition de l'OMS des tumeurs de la tête et du cou de 2022 (Tableau 2) [17, 18].

Evolutions de la classification des tumeurs malignes odontogéniques selon l'OMS		
Date	Auteur	Classification
1971	Pindborg	1. Odontogenic carcinomas
		a. Malignant ameloblastoma
		b. Primary intra-osseous carcinoma
		c. Other carcinomas arising from odontogenic epithelium, including those arising from odontogenic cysts
		2. Odontogenic sarcomas
2005	Barnes	a. Ameloblastic fibrosarcoma [ameloblastic sarcoma]
		b. Ameloblastic odontosarcoma
		1. Odontogenic carcinomas
		a. Metastasizing (malignant) ameloblastoma
		b. Ameloblastic carcinoma - primary type
		c. Ameloblastic carcinoma - secondary type (dedifferentiated) intraosseous
		d. Ameloblastic carcinoma - secondary type (dedifferentiated) peripheral
		e. Primary intraosseous squamous cell carcinoma - solid type
		f. Primary intraosseous squamous cell carcinoma derived from keratocystic odontogenic tumor
		g. Primary intraosseous squamous cell carcinoma derived from odontogenic cysts
		h. Clear cell odontogenic carcinoma
		i. Ghost cell odontogenic carcinoma
		2. Odontogenic sarcomas
		a. Ameloblastic fibrosarcoma
		b. Ameloblastic fibrodentino- and fibro-odontosarcoma

2017	El-Naggar	1. <i>Odontogenic carcinomas</i>
		a. <i>Ameloblastic carcinoma</i>
		b. <i>Primary intraosseous carcinoma, NOS</i>
		c. <i>Sclerosing odontogenic carcinoma</i>
		d. <i>Clear cell odontogenic carcinoma</i>
		e. <i>Ghost cell odontogenic carcinoma</i>
		2. <i>Odontogenic carcinosarcoma</i>
		3. <i>Odontogenic sarcomas</i>

Tableau 2 - Récapitulatif des évolutions de la classification des tumeurs malignes odontogéniques selon l'OMS
(source : auteur)

1.1.3- Critères diagnostiques du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif

Etablir un diagnostic de certitude de CEIOP reste complexe compte-tenu de l'absence de critères formels voire pathognomoniques de cette pathologie, aussi bien sur le plan clinique, radiographique qu'histologique. Un ensemble de critères positifs et négatifs ont donc été proposés afin d'obtenir un référentiel commun permettant d'harmoniser les pratiques et le recensement des cas dans la littérature [19, 20]. Le diagnostic de CEIOP repose sur les trois critères précisés dans la Figure 2 :

1	Critère clinique	• Lésion strictement intra-osseuse sans aucune atteinte de la muqueuse buccale sus-jacente (en dehors des érosions en lien avec traumatisme, extraction ou biopsie)
2	Critère radiologique	• Bilan d'extension initial ne devant retrouver aucune autre lésion tumorale primitive au moment du diagnostic et dans les 6 mois suivants
3	Critère histologique	• Histologie dont le résultat est compatible avec un carcinome épidermoïde

Figure 2 - Critères diagnostiques du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires
(source : auteur d'après [19,20])

L'établissement de ces critères permet d'infirmer les principaux diagnostics différentiels du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif, mais restent peu pertinents dans les stades avancés de la maladie avec atteinte des tissus mous adjacents où il persistera un doute sur l'origine initiale muqueuse ou osseuse de la lésion (en l'absence de bilan radiologique antérieur). Il nécessite également l'obtention d'un suivi prolongé sur au moins 6 mois ce qui n'est pas toujours réalisable en pratique, notamment lorsque le patient est perdu de vue ou lorsque la survie est inférieure à 6 mois après le diagnostic de la maladie.

1.2- Physiopathologie du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires

1.2.1- Tumorigénèse et précurseurs du CEIOP

La physiopathologie précise du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif n'est pas encore totalement élucidée mais il semble que son développement implique des processus distincts de la forme orale. Plusieurs hypothèses quant à l'initialisation de son développement ont été émises et dépendent du sous-type histologique de carcinome. Chaque forme posséderait des précurseurs épithéliaux spécifiques : les restes épithéliaux de l'odontogénèse dans les formes « de novo » ou bien le revêtement épithélial de surface d'un kyste odontogène ou d'une tumeur bénigne dans les autres cas.

1- Formes « de novo » :

Le carcinome épidermoïde intra-osseux « de novo » proviendrait de résidus ou débris épithéliaux de Malassez formés au cours de l'embryogénèse des dents. La formation dentaire est un processus complexe mettant en jeu des tissus d'origine différentes mais dont les mécanismes de croissance sont fortement intriqués et interdépendants : chaque bourgeon dentaire est constitué d'une lame dentaire épithéliale d'origine ectodermique laquelle est associée à un revêtement mésenchymateux issu des cellules des crêtes neurales. Pour chaque dent, l'odontogénèse débute par une prolifération de cellules épithéliales formant la lame dentaire laquelle s'enfonce ensuite dans le mésenchyme pour constituer le follicule dentaire avec sa double composante épithéliale et mésenchymateuse. La composante épithéliale qui constituera l'organe de l'émail, s'arrange selon une structure en cupule puis en cloche et est formée de plusieurs couches successives (de l'intérieur vers l'extérieur) : l'épithélium adamantin interne avec les pré-améloblastes, le stratum intermedium, le réticulum étoilé et l'épithélium adamantin externe. La composante mésenchymateuse, à l'origine de la pulpe dentaire, s'organise également en parallèle dans la concavité de la cloche : un phénomène d'induction initié par les pré-améloblastes permettra la formation des pré-odontoblastes puis des odontoblastes sécrétant la dentine et elle-même induisant la différenciation des pré-améloblastes en améloblastes sécrétant l'émail. Une fois la formation de la couronne amorcée, la rhizagénèse est initiée par une prolifération de cellules épithéliales situées sur l'anse cervicale de l'organe de l'émail formant la gaine épithéliale de Hertwig ou gaine épithéliale de la racine. Celle-ci induit la formation de dentine au niveau radiculaire par différenciation des odontoblastes de la papille dentaire avant de finir par se désagréger en laissant des débris épithéliaux résiduels appelés restes épithéliaux de Malassez. Ces débris peuvent persister dans les tissus parodontaux, notamment dans le ligament parodontal et l'os alvéolaire, y compris à l'âge adulte, une fois le processus d'odontogénèse achevé. Alors qu'ils ont longtemps été considérés comme des débris accidentels survenant au cours du développement embryonnaire, leur rôle dans l'auto-régulation et la maintenance du ligament parodontal a récemment été mis en évidence. Ils interviennent notamment dans la régénération du ligament parodontal et du cément en se comportant comme des cellules souches quiescentes, rôle mis à contribution dans la prévention des résorptions radiculaires et de l'ankylose lors des mouvements orthodontiques [21-23]. Néanmoins, ils pourraient également constituer des précurseurs épithéliaux dans le développement de kystes odontogènes et de certains carcinomes épidermoïdes intra-osseux primitifs, sous l'influence de divers facteurs endogènes carcinogènes comme des facteurs de croissance (EGF, PDGF) libérés par les cellules résidentes activées ou de facteurs génétiques. Une étude menée par Reeve & Wentz sur la morphologie et la distribution des restes épithéliaux de Malassez a montré que leur incidence tend à décroître avec l'âge : les sujets jeunes présentent essentiellement des formes quiescentes de petite taille et des formes dégénératives avec une localisation surtout apicale tandis que les sujets plus âgés présentent des formes quiescentes de grande taille dégénérative et proliférative avec une localisation principalement cervicale [24]. La prolifération pathologique des résidus épithéliaux de Malassez interviendrait alors comme une première étape dans la pathogénèse de certaines tumeurs odontogènes en faisant suite à un facteur irritatif local (ex : inflammation intra-sulculaire en cas de localisation cervicale ou nécrose pulpaire dans les localisations apicales). Celle-ci déclenche alors secondairement des réactions en cascade faisant intervenir l'EGF (Epidermal Growth Factor), le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor), la protéine de stress Hsp27 (Heat Shock Protein) ou encore l'IL-1 α , IL-6, IL-8 [25]. Il a notamment été démontré que les résidus épithéliaux non associés à des infiltrats de cellules inflammatoires présentaient une réactivité plus forte au récepteur à l'EGF que les résidus proliférants dans les granulomes péri-apicaux [26]. Ainsi, la localisation principalement cervicale des débris de Malassez chez le sujet âgé peut être en lien avec une prévalence plus

importante de parodontopathies chez celui-ci, elle-même responsable d'une prolifération pathologique des résidus épithéliaux via les médiateurs chimiques de l'inflammation et dans une moindre mesure de l'EGF. D'autres composants épithéliaux sont également considérés comme des précurseurs potentiels du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif comme les vestiges épithéliaux de la lame dentaire (perles de Serres) voire plus rarement de l'assise basale de l'épithélium buccal.

2- Formes issues de lésions kystiques et de tumeurs bénignes :

La bordure épithéliale des kystes odontogènes (radiculaire, résiduel, dentigère, kératokyste...) peut subir une simple expansion kystique, une kératinisation de surface voire une véritable transformation dysplasique, qui survient dans environ 1 à 2% des cas [27]. Les tumeurs les plus fréquentes résultant de l'épithélium de kystes odontogènes sont habituellement des pathologies bénignes comme l'odontome complexe, l'améloblastome, la tumeur odontogène épithéliale calcifiante et la tumeur odontogène adénomatoïde. Les mécanismes physiopathologiques précis ne sont pas connus, mais plusieurs facteurs causaux sont suspectés dont l'inflammation chronique, l'existence d'une pression intra-kystique continue ou encore la kératinisation de l'épithélium de surface, mais ces éléments ne sont pas toujours retrouvés d'où le rôle présumés de facteurs additionnels, notamment oncogénétiques [28]. Les critères histopathologiques décrits par Gardner en 1975 et utilisés pour documenter la transformation maligne d'un kyste odontogène est l'identification d'une zone de transition de l'épithélium normal d'un kyste odontogène à un carcinome invasif, sans altération de la muqueuse sus-jacente et sans trace de carcinome dans les tissus avoisinants [29]. Ces critères permettent d'éliminer une contamination kystique d'un carcinome oral ou une métastase loco-régionale de celui-ci, mais il subsiste la possibilité d'une transformation kystique d'un carcinome épidermoïde intra-osseux primitif « de novo » ou l'invasion intra-kystique de celui-ci.

Ces transformations malignes de lésions kystiques peuvent également être observées sans lésion épithéliale initiale dans certains cas de kystes odontogéniques glandulaires dégénérant en carcinomes muco-épidermoïdes, mais également en dehors de la sphère orale, avec par exemple des cas de kystes dermoïdes de la peau ou de kystes ovariens dégénérants en carcinomes épidermoïdes avec une incidence similaire (1-2%) [30,31].

1.2.2- Mécanismes physiopathologiques putatifs

1- Inflammation chronique

Le processus inflammatoire provient d'étiologies multiples et souvent intriquées : microbiote, agents physiques (traumatisme, brûlure, UV, rayon X...) ou chimiques (caustique, toxines), auto-immunité.... Il s'agit d'un mécanisme connu dans l'initiation de certains cancers, comme par exemple le cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui sont associées à un risque majoré de cancer colorectal ou encore des hépatites auto-immunes associées à un risque accru d'hépatocarcinome [32]. L'inflammation chronique, d'origine infectieuse ou non, serait ainsi responsable de près d'un quart des cancers [33]. En effet, le milieu inflammatoire est riche en médiateurs tels que les cytokines pro-inflammatoires et en produits métabolites (espèces réactives de l'oxygène), lesquelles sont responsables d'altérations de l'ADN, des protéines et des membranes cellulaires, pouvant conduire à une transformation des cellules normales en cellules néoplasiques.

L'inflammation chronique est caractérisée par une infiltration leucocytaire persistante des tissus endommagés. À la suite d'un mécanisme irritatif local, les mastocytes et basophiles tissulaires sont recrutés et initient la réaction de défense de l'hôte par la libération de médiateurs inflammatoires préformés stockés, dont l'histamine, elle-même responsable d'une vasodilatation locale permettant d'attirer d'autres cellules inflammatoires migratrices vers le site agressé. Les neutrophiles sont les premières cellules circulantes de l'immunité innée qui sont activées : après phagocytose de l'élément pathogène, la libération de leurs granules cytoplasmiques contenant des formes réactives de l'oxygène, du monoxyde d'azote et des peptides antimicrobiens, permet un premier contrôle local. En cas d'enrayement insuffisant par les neutrophiles, les monocytes migrent alors vers la zone inflammatoire puis se différencient en macrophages et deviennent activés en réponse aux interactions locales de chimiokines et de cytokines. Ils sécrètent ensuite à leur tour des médiateurs inflammatoires favorisant le recrutement des cellules de la réponse immunitaire adaptative et de

facteurs de croissance permettant d'activer les cellules impliquées dans la réparation tissulaire une fois la neutralisation locale du pathogène achevée. Néanmoins, en cas de persistance du mécanisme irritatif initial les macrophages activés vont entraîner des lésions tissulaires continues à travers la stimulation du remodelage tissulaire local, pouvant potentialiser une progression néoplasique [34].

Rôle des macrophages de type M2 ?

Les macrophages associés aux tumeurs (MAT) sont des macrophages qui participent à la formation du micro-environnement tumoral, où ils constituent la plus grande proportion de cellules inflammatoires présentes localement. Ils exercent un rôle sur la croissance et l'invasion tumorale, le potentiel métastatique et la résistance aux thérapeutiques anti-cancéreuses [35]. Les macrophages subissent une différenciation phénotypique modulée par l'environnement tissulaire et peuvent être divisés en deux états de polarisation différents : les macrophages de type M1 et les macrophages de type M2 [36]. La proportion de chaque phénotype est déterminée par le type et la concentration des différents signaux de l'environnement tumoral et il existe donc un état de transition constante entre les formes de type M1 et M2. Les MAT de type M1 ont un effet inflammatoire, microbicide et anti-tumoral mettant en jeu deux mécanismes : une action cytotoxique directe (en quelques jours) et une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (en quelques heures) [37]. Les MAT de type M2 quant à eux ont un effet anti-inflammatoire et pro-tumoral en favorisant la prolifération et la survie cellulaire par l'intermédiaire de différentes cytokines (EGF, EGFR, PDGF, TGF- β 1, HGF, BFGF) [36]. Ils favorisent également l'angiogenèse tumorale et confèrent aux cellules des capacités de migration et de métastase à distance par la sécrétion de protéases (MMP, sérine protéase et cathepsine) directement impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire. Un effet immunosuppresseur a été mis en évidence via l'expression de la chimiokine CCL22 entraînant le recrutement de lymphocytes T régulateurs dans le microenvironnement tumoral [38]. Enfin, ils seraient impliqués dans la résistance tumorale aux chimiothérapies et à l'immunothérapie via l'activation constitutive de la voie de signalisation JAK-STAT : celle-ci qui peut donc représenter une cible thérapeutique potentielle dans le traitement anti-tumoral [39]. En situation normale, la plasticité des macrophages de type M1 et M2 permet un équilibre entre destruction et remodelage tissulaire. Néanmoins, lorsque cet équilibre vient à être perturbé, les MAT peuvent intervenir comme des facteurs oncogènes et promoteurs de la croissance tumorale : cela pourrait être le cas dans les inflammations pulpaires ou parodontales chroniques favorisant des proliférations épithéliales échappant au contrôle du système immunitaire.

Rôle du stress oxydant ?

L'inflammation chronique stimule l'activation des neutrophiles, mastocytes, lymphocytes et cellules dendritiques, tous capables d'induire la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) telles que les ions superoxydes, le peroxyde d'hydrogène et les ions hydroxyle, ainsi que d'espèces réactives de l'azote (ERA) telles que l'oxyde nitrique. Les espèces réactives de l'azote et de l'oxygène agissent synergiquement selon une réaction chimique produisant du peroxynitrite, lui-même exerçant un effet pro-oncogène majeur [40]. Plusieurs mécanismes ont été avancés faisant appel soit à une action directe sur l'ADN (cassure simple ou double brin, réticulations de l'ADN, pontages ADN-protéines) soit à une action indirecte par peroxydation des membranes lipidiques responsable de la formation d'aldéhyde très réactifs ayant un effet mutagène par formation d'adduits avec l'ADN et potentialisant les dommages initiaux dus aux radicaux libres. Par ailleurs, l'oxydation de certaines protéines particulièrement sensibles au stress oxydant peut conduire à une perturbation des voies de signalisation cellulaire. Par exemple, l'inactivation de la protéine tyrosine kinase conduit à une activation dérégulée de la kinase AKT et ainsi à l'amplification d'un message de survie et de prolifération cellulaire. De même, les dérivés réactifs de l'oxygène sont capables d'activer la protéine kinase C, responsable d'une dérégulation de la prolifération cellulaire aboutissant au processus de cancérogenèse. Les lésions de l'ADN induites, les altérations de transcription et erreurs de réplication sont donc une cause majeure d'instabilité génétique capable d'initier le processus d'oncogenèse. Néanmoins, une fois la croissance tumorale initiée, le stress oxydatif conserve un effet délétère par promotion de l'invasion tumorale et de l'angiogenèse. Il confère de fait un potentiel métastatique aux cellules cancéreuses par l'expression accrue de MMP et d'inhibiteurs tissulaires de MMP, favorisant ainsi le détachement de ces cellules de la lame basale par dégradation de la matrice extra-cellulaire et modulation d'expression des intégrines [41]. L'effet angiogénique quant à lui

proviendrait d'une synthèse accrue par le peroxyde d'hydrogène de HIF-1 α et β (hypoxia inducible factor), facteur de transcription augmentant l'expression du gène du VEGF.

Le stress oxydatif représente donc un point central dans le métabolisme des cellules cancéreuses, en intervenant à la fois dans l'initiation et la promotion de la lésion tumorale. En effet, l'augmentation du stress oxydant semble être à la fois l'une des causes de l'acquisition du phénotype malin par l'exposition prolongée des cellules épithéliales au peroxyde d'hydrogène mutagène, mais représente aussi une des conséquences de la transformation maligne puisque l'augmentation de l'activité mitochondriale qui est caractéristique des lésions malignes s'accompagne elle-même d'une augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène.

Rôle des cyclo-oxygénases de type 2 (COX-2) ?

Les cyclo-oxygénases de type 2 regroupe une famille d'enzyme inductibles mises en jeu lors de la réaction inflammatoire et impliquées dans la production de prostaglandine E2 (PGE2). Celle-ci est naturellement présente en quantité limitée dans les tissus, notamment au niveau des reins, de l'estomac, du système nerveux central, du vagin ou encore des cellules endothéliales vasculaires et participe au fonctionnement normal de l'organisme. Néanmoins, il a été démontré qu'une surexpression de COX-2 est fréquemment associée à la genèse de différents processus oncologiques dont l'adénocarcinome du côlon, le cancer de l'estomac, du foie, de la prostate, du sein... mais également dans près de 80% des cas de carcinomes épidermoïdes oraux [42]. En effet, les prostanoïdes dérivés de la COX-2 augmentent la résistance à l'apoptose, favorisent l'angiogenèse tumorale et les métastases par perturbation de l'adhésion cellulaire et favorisent également l'échappement au système immunitaire via un effet immunosuppresseur [43, 44]. Leur effet sur la pathogénèse tumorale implique notamment une dérégulation des voies de signalisation Wnt/ β -caténine et une inhibition des récepteurs nucléaires PPAR (peroxisome-proliférateur-activé récepteur) [45]. Par ailleurs, les métabolites issus de la dégradation des prostaglandines tels que le malondialdéhyde sont connus pour former des adduits avec l'ADN, principalement la désoxyadénosine et la désoxyguanosine, jouant un rôle dans l'initiation des lésions néoplasiques [46].

La surexpression de la COX-2 est quant à elle médiée par différentes cytokines pro-inflammatoires (IL-1 α , IL-1 β , TNF- α), lipopolysaccharide (LPS), facteurs de croissance et certaines mutations de gènes suppresseurs de tumeurs. Il a par exemple été rapporté une plus grande expression de COX-2 au sein de tumeurs gastriques présentant une mutation de p53 comparativement aux tumeurs non mutées pour p53 [47]. En outre, des taux élevés de COX-2 sont associés à un mauvais pronostic et à une survie diminuée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. Inversement, une prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sur une période de 10 à 15 ans serait associée à une réduction du risque relatif de cancer colorectal de près de 50% [48, 49].

Rôle du NF- κ B (Nuclear Factor-kappa-B) ?

Le NF- κ B est un facteur de transcription contrôlant l'expression de nombreux gènes de la réponse immunitaire et pro-inflammatoire. Il joue également un rôle important dans la réponse anti-apoptotique au cours de processus de différenciation physiologiques (ex : différenciation fibroblaste, hématopoïèse) mais peut aussi conduire à l'initiation et la progression de lésions tumorales solides et hématopoïétiques. Il forme un groupe de 5 facteurs de transcription homo- ou hétérodimériques partageant un domaine d'homologie N-terminal RHD (Rel Homology Domain) responsable de la liaison à l'ADN : RELA (p65), RELB, c-REL, NF- κ B1 (p50/p105) et NF- κ B2 (p52/p100). En situation normale, le NF- κ B reste sous une forme inactive dans le cytoplasme en se liant aux protéines inhibitrices I κ B, mais lors de son activation en réponse à divers stimuli, la dégradation de la protéine inhibitrice permet la translocation au noyau du NF- κ B et l'activation de plus de 200 gènes cibles impliqués dans diverses fonctions cellulaires, notamment la prolifération cellulaire, l'apoptose, la migration cellulaire et l'angiogenèse [50].

Deux voies d'activation du NF- κ B sont décrites : canonique et non canonique. La voie d'activation canonique ou « classique » fait intervenir une activation primaire par des facteurs pro-inflammatoires ou de stress (ex : cytokines type TNF- α , IL-1, protéines bactériennes ou virales..) lesquels stimulent certains récepteurs de membrane (ex : Toll-like receptor) entraînant l'activation du complexe modulateur IKK constitué des sous-unités IKK- α , IKK- β et IKK- γ (protéine NEMO). L'activation du complexe IKK induit la dégradation protéasomique de la protéine inhibitrice du NF- κ B (I κ B) et la libération des dimères actifs de NF- κ B (le plus souvent de type p50-

RELA). La voie non canonique ou « alternative » fait intervenir quant à elle certains stimuli impliqués dans la lymphopoïèse T et B comme la lymphotoxine β , BAFF (*B cell-activating factor belonging to the TNF family*) et le CD40. Elle implique les protéines kinases NIK (NF- κ B inducing kinase) et IKK- α et conduit à la dégradation partielle du précurseur p100, libérant ainsi des hétérodimères de type p52-RELB et p52-RELA. L'activation du NF- κ B sera responsable de l'induction de 4 catégories de gènes : des gènes contrôlant l'immunité (ex : production de cytokines, chimiokines, ERO, COX-2, VEGF, MMP... eux même stimulant les mécanismes pro-tumoraux suscités), des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire et la réponse anti-apoptotique (par suppression de l'autophagie cellulaire), ainsi que de gènes exerçant un rétrocontrôle négatif sur le NF- κ B (Figures 3 et 4) [51]. Certaines mutations peuvent induire une activation constitutive des voies canonique et non canonique à l'origine des effets oncogènes. C'est notamment le cas de certains lymphomes et leucémies, du cancer du côlon, de l'estomac... et de cancers des VADS dont le carcinome épidermoïde oral. Une étude menée sur des modèles animaux de carcinome épidermoïde oral a notamment montré que l'inhibition du NF- κ B est associée à une réduction de la prolifération intra-osseuse de la tumeur par induction de l'apoptose sans affecter les cellules non tumorales [52].

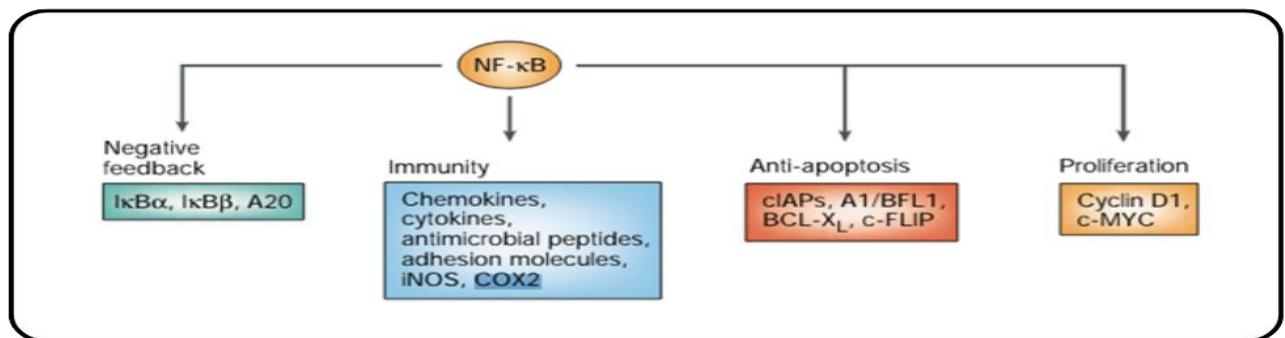


Figure 3 - Conséquences génomiques de l'activation du NF- κ B (source : Karin M, 2022)

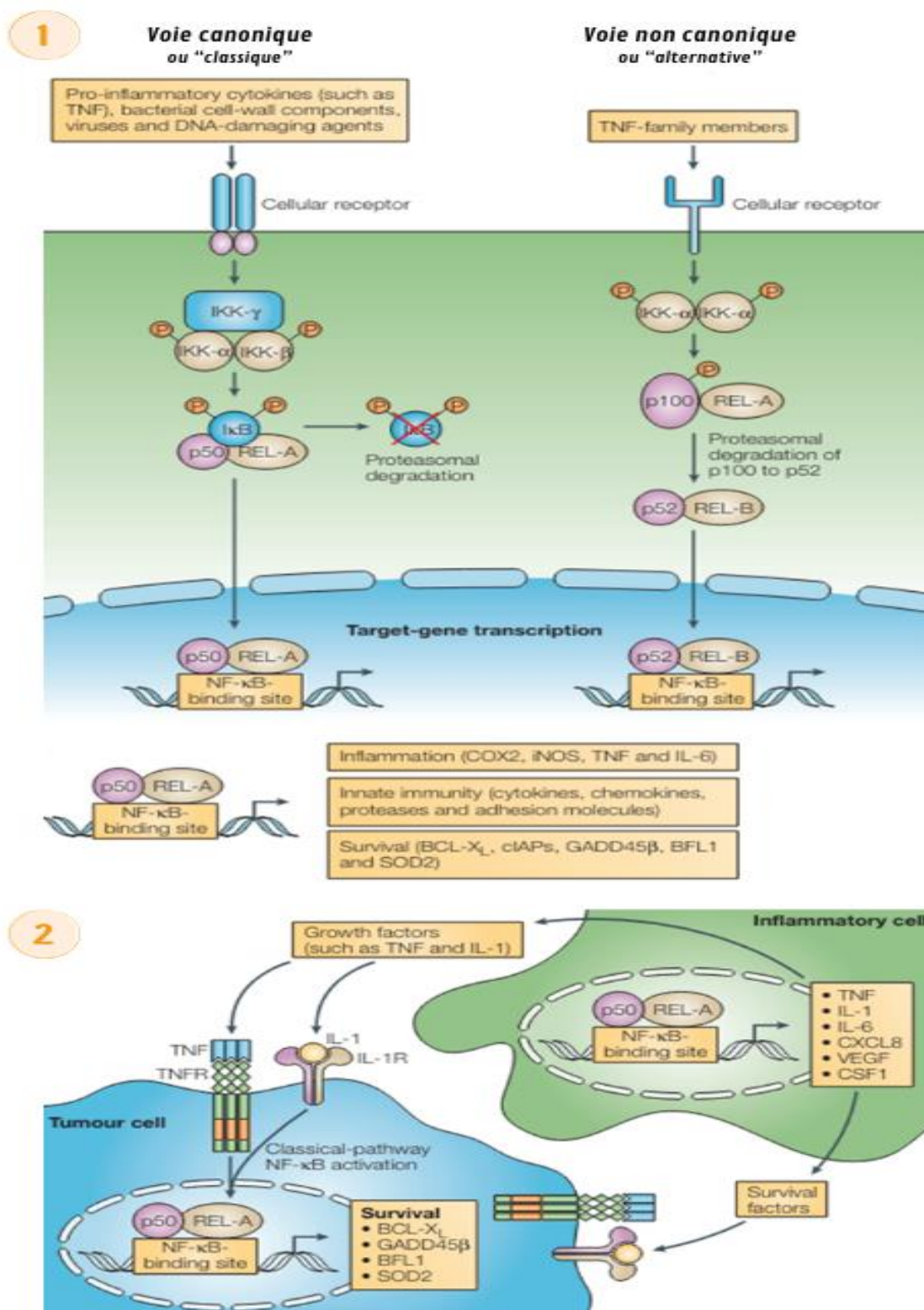


Figure 4 - Voies de signalisation intra-cellulaire du NF- κ B (source : Karin M, 2005)

2- Infection parodontale et cancer

L'inflammation chronique d'origine microbienne est associée à près de 15% de l'ensemble des cancers [53]. Les exemples classiques incluent le cancer gastrique associé à *Helicobacter pylori*, le carcinome hépatocellulaire induit par le virus de l'hépatite B ou encore l'infection à Human Papillomavirus qui est associée au carcinome oropharyngé et au cancer du col de l'utérus. La cavité orale est habitée par plus de 700 espèces bactériennes qui existent généralement selon un état immuno-inflammatoire équilibré avec l'hôte et qui servent de barrière aux espèces exogènes. La microflore bactérienne résidente saine est principalement constituée d'espèces streptococciques (*S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. oralis*...) et moins fréquemment de *Prevotella gingivalis*, *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Neisseria* et *Actinomyces*. Néanmoins, en cas de maladie parodontale, la colonisation du microbiome oral se modifie, passant d'organismes majoritairement à Gram positif à des organismes à Gram négatif par développement opportuniste de certaines colonies bactériennes de la plaque dentaire avec une rupture de l'équilibre initial. L'atteinte parodontale favorise alors une inflammation au long cours conduisant elle-même à des atteintes multi-systémiques : on retrouve une aggravation du risque cardiovasculaire et de certaines pathologies chroniques (diabète, polyarthrite rhumatoïde, Alzheimer, lupus...), un surrisque infectieux (endocardite, pneumopathie...) et un surrisque de cancer aussi bien localement (cancer oral) qu'à distance (cancer de l'œsophage, du pancréas et du côlon) par dissémination bactérienne via le sang ou la salive [54, 55].

Plusieurs populations bactériennes ont été identifiées comme des pathogènes parodontaux, mais celles dont l'association avec le cancer est la plus forte sont *Porphyromonas gingivalis* et *Fusobacterium nucleatum*. Plusieurs mécanismes ont été évoqués, faisant appel soit aux effets toxiques directs des bactéries et de leurs produits, soit aux effets indirects de l'inflammation :

- Potentialisation des effets de l'alcool et du tabac (dans le cadre du carcinome épidermoïde oral) : capacité à métaboliser l'alcool en composés toxiques pro-carcinogènes tels que l'acétaldéhyde et certains radicaux libres (hydroxyéthyles, éthoxy, hydroxyles) et à métaboliser le tabac en acétaldéhyde. Par ailleurs, les lésions muqueuses induites par la parodontite favorisent la pénétration de ces carcinogènes.
- Induction d'un environnement riche en mutagènes : le métabolisme bactérien produit plusieurs espèces cancérigènes dont les espèces réactives de l'oxygène, des endotoxines bactériennes (lipopolysaccharides) et différents métabolites (ex : composés soufrés volatils, acétaldéhyde, acide lactique, nitrosamines...). Ces composés favorisent les dommages directs à l'ADN de la cellule hôte et stimulent la production de cytokines entretenant la réaction inflammatoire [56].
- Inhibition de l'apoptose tumorale par activation des voies de signalisation AK1-AKT-STAT3 par *P. gingivalis* entraînant une augmentation de l'expression de Bcl2 (protéine anti-apoptotique) et une inhibition des voies apoptotiques mitochondriales [57]. *P. gingivalis* est également responsable d'une inhibition de la protéine SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3) qui est un régulateur physiologique des processus inflammatoires et qui est capable d'induire l'apoptose par inhibition de la voie de signalisation JAK2/STAT3 [58].
- Promotion de la prolifération cellulaire : *P. gingivalis* maintiendrait un phénotype de survie et stimulerait la prolifération des cellules tumorales à travers la phase S du cycle cellulaire en activant l'activité cycline/CDK (cyclin-dependent protein kinases) et en réduisant le niveau du suppresseur de tumeur p53 levant ainsi le contrôle sur la croissance et la division cellulaire [59, 60]. De même, *F. nucleatum* possède une adhésine FadA capable de se lier à la E-cadhérine et qui favoriserait la prolifération cellulaire par activation de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine [61].
- Promotion de l'invasion et de la migration cellulaire : activation des voies de signalisation ERK1/2-Ets1, p38/HSP27 et PAR2/NF-KB conduisant à l'expression de MMP-9 par *P. gingivalis* et de MMP-9 et MMP-13 par *F. nucleatum* qui contribuent au potentiel métastatique par dégradation de la matrice extracellulaire et destruction de la membrane basale entourant l'endothélium capillaire [60].
- Modifications de l'environnement parodontal favorisant le développement tumoral (Figure 5) [62].

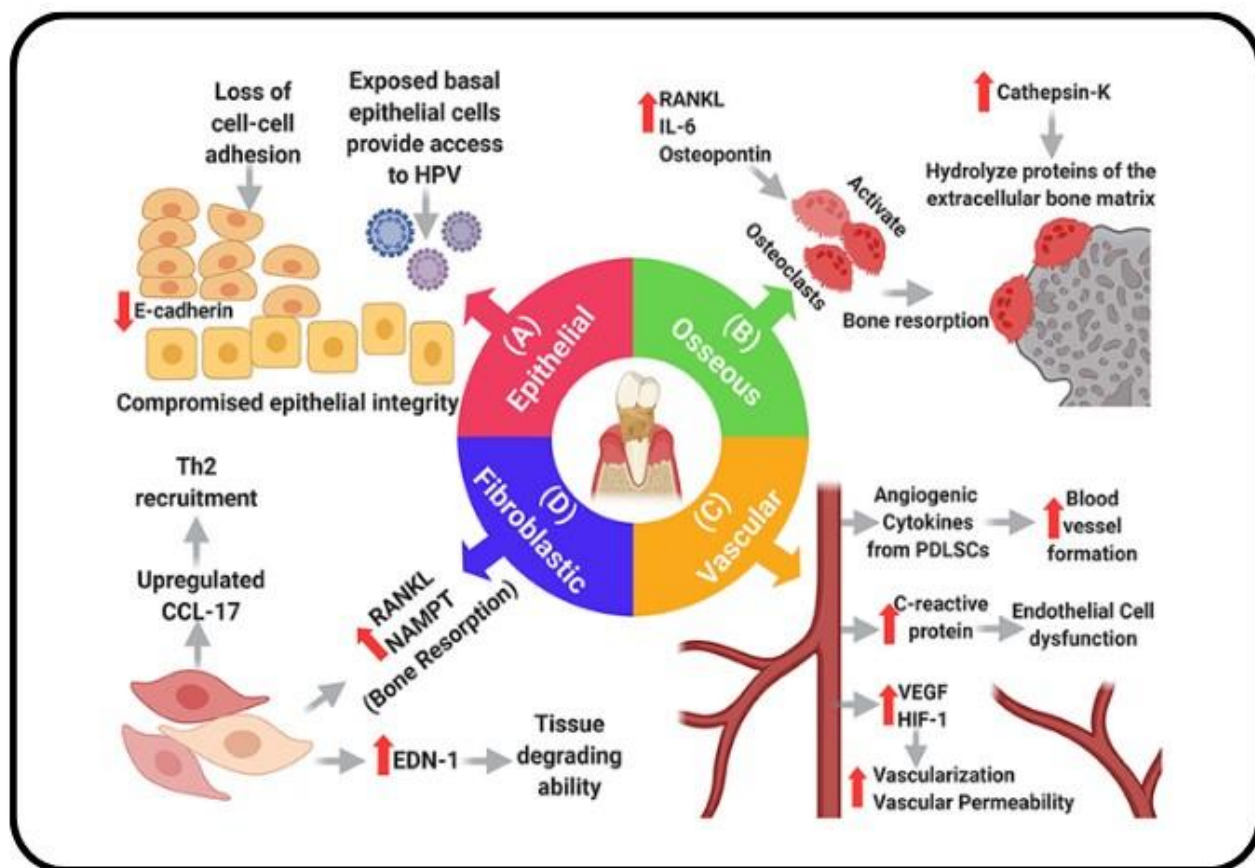


Figure 5 - Modifications parodontales dans la parodontite (source : Elebyary O, 2021)

- A- Modifications épithéliales : Perte d'expression des molécules d'adhésion de type E-cadhérine en lien avec une production accrue de TNF- α par les macrophages activés, entraînant une perte de l'intégrité de l'épithélium buccal et exposant les cellules basales aux différents carcinogènes du tabac et de l'alcool et fournissant une porte d'entrée à l'HPV (la poche parodontale devient alors un réservoir viral, expliquant le risque de cancer de l'oropharynx associé à la maladie parodontale).
- B- Modifications osseuses : Il existe une accélération de la résorption osseuse par augmentation de certains médiateurs comme RANKL, l'IL-6 et l'ostéopontine qui favorisent l'activation des ostéoclastes et par augmentation de la cathepsine-k qui favorise l'hydrolyse des protéines osseuses extracellulaires. Cette dernière serait reliée au profil d'invasion du carcinome épidermoïde oral puisque des taux élevés de cathepsine-k sont associés à un surrisque de métastase ganglionnaire au diagnostic et à un plus mauvais pronostic [63].
- C- Modifications fibroblastiques : Les fibroblastes adoptent de nouvelles fonctions en régulant positivement l'endothéline-1 et en régulant positivement RANKL et NAMPT qui à leur tour favorisent la résorption osseuse. De plus, les fibroblastes régulent positivement le CCL-17, provoquant une expansion déséquilibrée de lymphocytes T régulateurs et de cellules de type Th2, affaiblissant l'immunité anti-tumorale [64].
- D- Modifications vasculaires : Induction d'une croissance vasculaire par les cellules souches du ligament parodontal et augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins sous l'influence du VEGF et de l'HIF-1. De plus, des taux élevés d'IL-6 et de protéine C-réactive (CRP) provoquent un dysfonctionnement des cellules endothéliales prédisposant ainsi à un événement cardio-vasculaire.

L'inflammation chronique d'origine microbienne pourrait ainsi favoriser la survenue d'un carcinome épidermoïde intra-osseux soit par transformation maligne de la bordure épithéliale d'un kyste radiculaire après exposition aux endotoxines bactériennes produites dans le canal d'une dent nécrosée, soit par transformation maligne de résidus épithéliaux de Malassez au cours de la maladie parodontale. En effet, en réponse à un stress (ex : force mécanique lors de mouvement orthodontique), les restes de Malassez préviennent l'ankylose par libération de médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines E2 qui stimulent le remodelage osseux par activation des ostéoclastes et stimulent la régénération du ligament parodontal et du ciment par libération de facteurs tels que l'EGF, le BMP-2, l'ostéopontine, l'ostéoprotégérine et la sialoprotéine [65]. Cependant, il a été démontré que la maladie parodontale est associée à des modifications qualitatives et quantitatives des résidus de Malassez. Une étude menée sur le rat a notamment retrouvé des profils cellulaires altérés dans les premiers jours suivant une induction expérimentale de parodontite, associés à une réduction d'épaisseur et une

hyalinisation du ligament parodontal. Après 4 semaines, les débris de Malassez ont finalement présenté des phénomènes d'hyperplasie et d'hypertrophie permettant la réorganisation du ligament parodontal [66]. Ces deux phases critiques survenant après une lésion parodontale et couplées aux effets d'une réaction inflammatoire locale pourraient représenter le point de départ d'un processus oncologique avec un développement intra-osseux, lui-même favorisé par la capacité de sécrétion de facteurs ostéolytiques comme les prostaglandines.

3- Prédisposition génétique

Tous les CEIOP ne présentent pas de marqueurs histologiques d'inflammation chronique, ce qui laisse supposer le rôle additionnel de certains facteurs, possiblement génétiques, dans le développement de ces lésions. Des altérations génétiques typiques ont notamment été décrites pour d'autres tumeurs, c'est le cas par exemple de l'améloblastome qui est associé à une mutation de type BRAF-V600E dans 85% des cas ou encore du kyste odontogénique calcifiant qui est associé à une mutation dans le gène CTNNB1 dans 90% des cas [67, 68].

Les altérations génétiques retrouvées dans le CEIOP sont en partie similaires aux formes orales de carcinomes épidermoïdes. Une étude menée par Alevizos et collaborateurs a montré que plus de 1340 gènes sont exprimés communément dans ces 2 formes de cancers [69]. Pour autant, le CEIOP semble impliquer des pro-oncogènes et suppresseurs de tumeurs plus ou moins spécifiques. En effet, les études portant sur les caractéristiques génétiques de ces cancers, bien que limitées par le faible nombre de cas, retrouvent des mutations faux-sens de type TP53 Glu285Val, KDR Gln472His et APC Pro1433Leu [70]. Les analyses fonctionnelles de TP53 Glu285Val ont révélé des défauts importants dans sa capacité à réguler l'activité du promoteur, à supprimer la croissance des cellules tumorales et à déclencher l'apoptose. L'inactivation de TP53 par mutation génique intervient dans la genèse de nombreux cancers (sein, ovaire, vessie ...) ou encore dans le syndrome de Li-Fraumeni prédisposant au cancer. Cependant, la mutation TP53 Glu285Val située dans le domaine de liaison à l'ADN au niveau du codon 285 (H2 α -helix) et responsable d'une substitution de l'acide glutamique en valine n'a été rapporté que dans un cas pédiatrique de carcinome corticosurrénalien et du plexus choroïde [71]. Aucun cas identique n'a été signalé en ce qui concerne le carcinome épidermoïde d'origine muqueux, néanmoins une mutation de type TP53 Arg282Trp a été identifiée chez un patient et est située dans le même domaine de liaison à l'ADN que TP53 Glu285Val [72]. Le gène KDR quant à lui code pour un récepteur de type tyrosine kinase impliqué dans la voie d'activation du VEGF : l'activation constitutive de ce gène favorise la prolifération endothéliale, la survie et la migration des cellules cancéreuses. L'altération du gène KDR est retrouvée dans 3,02% de l'ensemble des cancers (ex : adénocarcinome pulmonaire et gastrique, mélanome cutané, glioblastome) mais la mutation spécifique KDR Gln472His responsable d'une substitution de la glutamine en histidine n'a été détectée que dans certains cas de cancers pulmonaires et de la prostate [73, 74]. Enfin, la mutation inactivatrice du gène APC habituellement retrouvée chez les patients atteints de polyposes adénomateuses familiales, a été détectée dans certains cas de carcinomes rénaux pour la mutation spécifique APC Pro1433Leu [75]. Le processus tumoral étant alors initié par une prolifération cellulaire excessive suite à la dérégulation de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine et une augmentation de la migration cellulaire.

Toutefois, il existe une hétérogénéité des mécanismes génétiques impliqués au sein même des différents groupes de CEIOP. Ainsi, dans cette même étude, un des cas de carcinomes épidermoïdes intra-osseux de novo était associé à l'ensemble des mutations retrouvées (TP53, KDR, APC) tandis que pour un autre cas développé à partir d'un épithélium kystique, aucune de ces mutations n'avait été identifiée [70]. Cela suggère donc que sont impliqués des mécanismes d'oncogenèse la fois intriqués aux formes d'origine muqueuse et en même temps spécifiques à chaque sous-catégorie de CEIOP.

4- Synthèse

Les principaux mécanismes physiopathologiques putatifs du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif sont résumés dans la Figure 6.

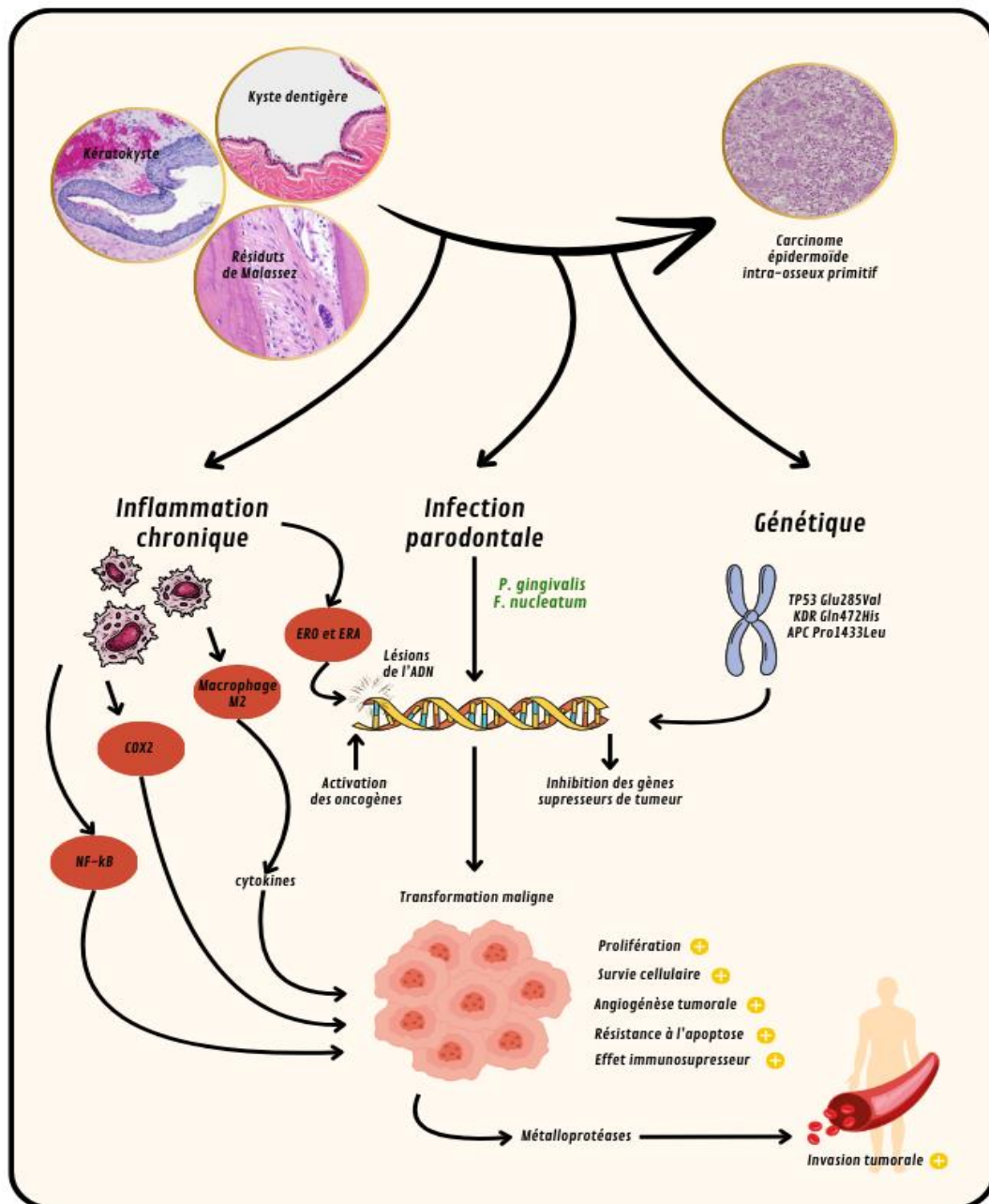


Figure 6 - Synthèse des mécanismes physiopathologiques putatifs du CEIOP
(source : auteur, d'après Aravind S. Kapali, 2022)

1.3- Histologie du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif

L'examen histologique permettra une première orientation vers l'origine épithéliale du carcinome et mettra en évidence ses principales caractéristiques : degré de différenciation épithéliale et profil d'invasion. Toutefois, le résultat en microscopie optique reste identique à celui du carcinome épidermoïde oral, l'examen histologique seul ne peut donc être suffisant pour poser le diagnostic de CEIOP.

1.3.1- Aspect macroscopique

Le spécimen brut reçu présente une couleur souvent brun rougeâtre ou jaunâtre, est de forme irrégulière et de consistance ferme (ce qui tranche souvent avec les autres diagnostics suspectés) (Figure 7A). Parfois, les lésions peuvent totalement correspondre avec l'aspect macroscopique d'un kyste ou d'une tumeur odontogène bénigne et seul un petit foyer de dysplasie sera décelable en microscopie optique. Ce constat vient soulever 2 points importants : le risque de non-diagnostic carcinologique en cas de non examen de la totalité de la pièce opératoire ou du fragment biopsié par l'anatomopathologiste, mais également, en cas de prélèvement réalisé dans une zone non dysplasique pour les formes non *de novo*. Il n'est donc pas exclu que pour de certains cas publiés, les récives de kératokystes avec transformation maligne secondaire peuvent correspondre en réalité à des cas de CEIOP non diagnostiqués initialement du fait de la petite taille du carcinome épidermoïde ou de biopsie réalisée en zone non maligne.

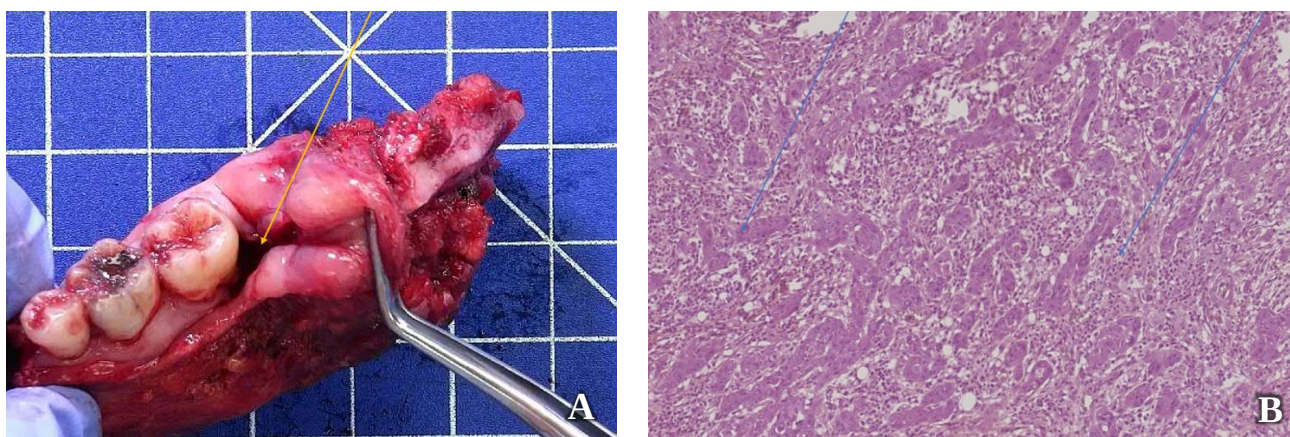


Figure 7 - A. Aspect macroscopique d'un CEIOP de l'angle mandibulaire gauche après tumorectomie. B. Aspect microscopique d'un CEIOP de novo avec des travées de cellules carcinomateuses, des atypies cyto-nucléaires et un stroma fibro-inflammatoire. (source : Calvin et al, 2024)

1.3.2- Aspect microscopique

Sur le plan histopathologique, l'analyse retrouvera des couches de cellules squameuses insérées dans un tissu conjonctif et présentant des caractéristiques dysplasiques telles qu'un pléomorphisme cellulaire et nucléaire avec une augmentation du rapport nucléocytoplasmique, un hyperchromatisme nucléaire, une macro- et une anisocaryose avec mitoses nombreuses et atypiques et une perte de cohésion cellulaire (Figures 7B et 8A) [76]. Un aspect de cellules fusiformes peut prédominer dans de rares cas et complexifier le diagnostic. Le stroma péri-tumoral présente fréquemment une composante inflammatoire chronique composée principalement de lymphocytes et de plasmocytes avec parfois des cellules géantes [77]. La différenciation épithéliale est présente à un degré variable selon la tumeur et il existe trois grades associés au pronostic : bien différenciées, moyennement ou peu différenciées. Les formes bien différenciées, de meilleur pronostic, correspondent à la présence de kératinisation (avec formation fréquente de perles de kératine) et/ou de ponts intercellulaires. Dans les formes peu voire indifférenciées, l'absence de différenciation épithéliale évidente peut rendre l'immunohistochimie nécessaire au diagnostic de carcinome épidermoïde. Enfin, le profil d'invasion tumorale peut être apprécié selon la présence ou non de cellules néoplasiques au sein des vaisseaux sanguins ou lymphatiques (embolies vasculaires) ou encore en péri-nerveux (engainement péri-nerveux).

Dans les cas de CEIOP dérivés de kystes ou de tumeurs odontogènes, une zone de transition avec des modifications dysplastiques de la muqueuse épithéliale du kyste adjacent est nécessaire au diagnostic. Par exemple, dans le cas d'un CEIOP développé à partir d'un kératokyste, on retrouvera typiquement une transition d'une zone formée par une paroi kystique fine et bordée par un épithélium parakératosique à surface ondulée vers un authentique carcinome épidermoïde. Il reste important de distinguer les atypies cytologiques et l'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse (souvent liées à une inflammation chronique) potentiellement présentes dans les parois kystiques, de la véritable dysplasie et du carcinome.

1.3.3- Etudes immunohistochimiques

L'immunohistochimie constitue un outil diagnostique précieux en cas de tumeur peu ou non différenciée. Les marqueurs pouvant être utiles au diagnostic de CEIOP incluent les pancytokératines AE1/AE3, les cytokératines CK5/6, 8, 14 et 17, l' α -SMA, le facteur de transcription p63 ainsi que son isoforme p40 : la positivité de ces marqueurs est en faveur d'une origine épithéliale (Figure 8B) [78]. La CK17 quant à elle est plus fortement exprimée dans les formes bien différenciées tandis que l' α -SMA est plus fortement exprimée en cas de tumeur peu différenciée et en cas d'envahissement ganglionnaire [79, 80]. Par ailleurs, le profil d'expression des cytokératines présentes dans la paroi kystique est similaire à celui des cellules néoplasiques adjacentes [81]. On note également une absence de marquage par l'EMA, la CK7, la protéine MELAN-A et l'HMB45.

La protéine nucléaire Ki-67 est présente dans le noyau des cellules en cours de division et indique une prolifération cellulaire accrue. Celle-ci sera fortement positive à la périphérie des îlots tumoraux de l'épithélium dysplasique et plus faiblement positive dans la couche cellulaire basale de l'épithélium kystique normal [82]. L'index de prolifération Ki-67 signale la vitesse à laquelle les cellules cancéreuses se multiplient et présente un rôle pronostic : il existe une corrélation forte avec le stade clinique, la taille de la tumeur et le grade histologique. Son expression est donc plus élevée dans les formes modérément ou peu différenciées de CEIOP.

La technique de coloration mucicarmin destinée à la coloration de la mucine est également utile dans le diagnostic différentiel avec le carcinome muco-épidermoïde intra-osseux. Habituellement, ce marquage est négatif pour le carcinome épidermoïde [83]. Néanmoins, certains cas de CEIOP avec production intracellulaire de mucine ont été identifiés, d'où la nécessité de recourir à d'autres techniques d'immunomarquage en cas de doute histologique.

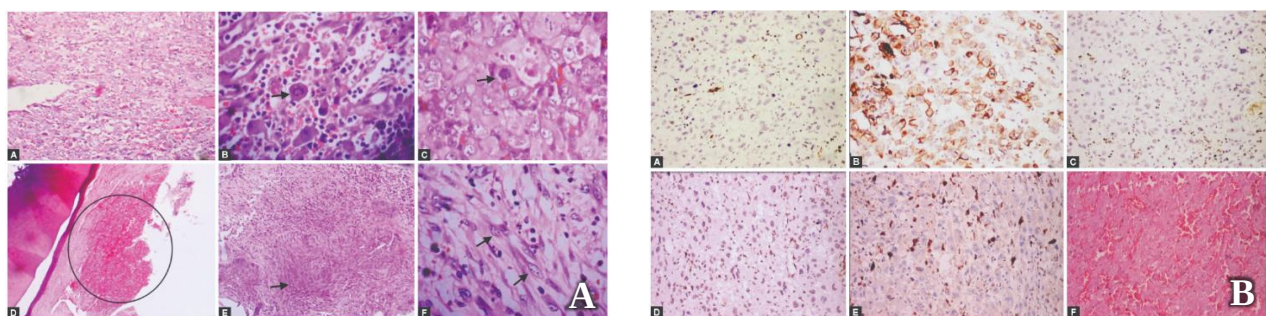


Figure 8 - A. Aspect histologique d'un CEIOP avec signes de dysplasie : hyperchromatisme, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, perte de cohésion cellulaire, mitoses atypiques (flèche noire) x10 et x40. B. Aspect immunohistochimique d'un CEIOP avec marquage CD34 (A), AE1/AE3 (B), CK5/6 (C), p63 (D), S100 (E) et une coupe en coloration H&E montrant des cellules tumorales disposées en feuillets (F) (source : Aravind S. Kapali, 2022)

1.4- Diagnostics différentiels du CEIOP

Le diagnostic positif de CEIOP est difficile. En effet, une grande partie des lésions retrouvées dans les os des mâchoires proviennent de formes évoluées de carcinome épidermoïde oral avec atteinte muqueuse initiale (langue, plancher, gencive...) ou de métastases osseuses d'autres tumeurs (poumon, prostate, rein, sein, thyroïde...) ayant disséminées dans l'organisme. La prise en charge de ces lésions étant dépendantes de leurs étiologies, il est nécessaire d'effectuer rapidement le diagnostic différentiel afin de permettre la mise en place précoce d'une thérapeutique adaptée.

1.4-1. Carcinome épidermoïde oral

Le carcinome épidermoïde de la cavité orale est une affection maligne dérivant de l'épithélium stratifié de la muqueuse orale. En 2018, il est le 17^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde et présente une incidence en France de 3106 nouveaux cas/an chez l'homme et de 1751 nouveaux cas/an chez la femme [84]. La tendance globale en terme d'incidence est au recul chez l'homme avec un taux d'incidence standardisé de -25% sur la période 1990-2018 alors qu'il est en forte hausse chez la femme : + 122% entre 1990-2018. Plus de la moitié des cas incidents sont expliqués par le vieillissement de la population et une plus forte exposition aux facteurs de risque dont le tabac [85]. Bien que le nombre de cas tend à augmenter chez la femme, 2/3 des patients atteints de cancer des VADS sont des sujets masculins. L'âge médian au diagnostic est de 64 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme [1].

A la différence du carcinome épidermoïde intra-osseux, la survenue du carcinome épidermoïde oral est essentiellement reliée à une intoxication alcoolo-tabagique chronique du fait d'un contact direct avec les facteurs cancérigènes. Deux types de populations sont atteintes avec d'une part des patients exposés aux facteurs tabac et/ou alcool, majoritairement des hommes entre 45 et 70 ans et une atteinte essentiellement localisée à la langue et au plancher buccal [86]. D'autre part, des patients non-fumeurs et non-buveurs, pour lesquels aucune prédominance de sexe n'est retrouvée, ayant une répartition par âge différente (sujets plus jeunes [< 45 ans] ou au contraire plus âgés [> 70 ans]) et une atteinte préférentielle de la langue et des gencives [2, 87]. D'autres facteurs de risque ont également été identifiés, notamment les affections orales à potentiel malin (leucoplasie, érythroplasie, leucoplasie verruqueuse proliférative, fibrose orale sous muqueuse, lichen plan, kératose actinique), l'immunosuppression, la maladie parodontale, les traumatismes répétés ainsi que certains facteurs alimentaires, familiaux et génétiques (anémie de Fanconi, syndrome de Plummer-Vinson, dyskératose congénitale...) [88, 89].

La majorité des carcinomes épidermoïdes oraux se développent à partir d'une dysplasie évoluant en carcinome *in situ*, puis en carcinome épidermoïde infiltrant. Les principaux sites impliqués sont par ordre de fréquence : le plancher buccal, la langue (ventre et bords latéraux) et la lèvre inférieure, suivis par les muqueuses vestibulaires et jugales, le palais, le trigone rétro-molaire, la commissure maxillo-mandibulaire, les tonsilles palatines et l'oropharynx [90]. La lésion se présente typiquement sous forme d'une ulcération bourgeonnante avec une base indurée et adhérente au plan profond, correspondant à l'infiltration sous-muqueuse de la tumeur [91]. D'autres formes cliniques moins typiques existent également et peuvent être la cause d'un retard diagnostique. Les signes fonctionnels sont relativement tardifs et corrélés au stade et à la localisation de la tumeur, à savoir : la douleur, les mobilités dentaires, des paresthésies/dysesthésies du nerf alvéolaire inférieur, une limitation de mobilité linguale, un trismus (en lien avec l'infiltration des muscles masticateurs), ou encore une otalgie réflexe (Figures 9 et 10) [92].

La cavité buccale étant accessible à l'examen clinique, les cancers oraux présentent un meilleur pronostic comparé aux autres tumeurs des VADS, mais restent néanmoins souvent diagnostiqués et découverts à des stades avancés avec un taux de survie globale de 15 à 35% à 5 ans. Ces tumeurs étant particulièrement invasives et lymphophiles, des métastases peuvent être présentes au moment du diagnostic, compliquant ainsi le traitement et aggravant le pronostic. Plusieurs facteurs influencent les taux de survie, dont notamment le stade au moment du diagnostic (survie passant de 75% pour un stade I, II à 38% pour un stade III-IV d'un cancer du plancher buccal), le sexe (meilleure survie chez la femme) et la localisation de la tumeur (meilleure survie pour le cancer de la lèvre par rapport au cancer de langue) [93, 94].

Le traitement devra tenir compte de l'état du patient et repose sur 3 modalités principales : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Alors que les stades initiaux (stade I-II) sont accessibles à un traitement isolé (chirurgie ou radiothérapie), les stades avancés (stade III-IV) relèvent d'avantage d'une association thérapeutique, souvent d'une chirurgie première avec reconstruction et radiothérapie postopératoire, associée à une chimiothérapie concomitante voire d'une chimiothérapie seule pour les cancers non opérables [95]. De nouvelles approches basées sur l'immunothérapie sont également en cours de développement [96].

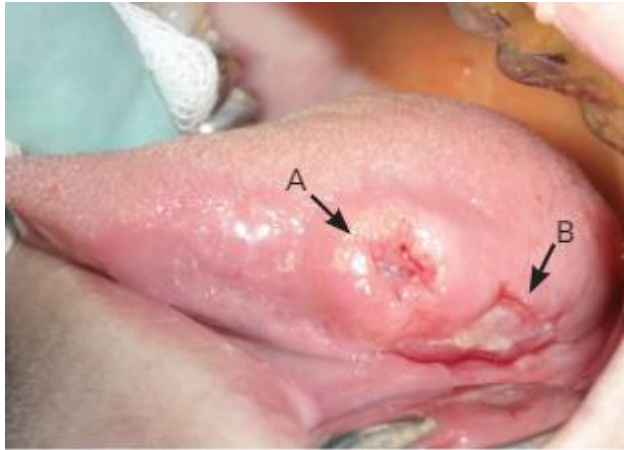


Figure 9 - Carcinome épidermoïde du bord latéral de langue gauche
(source : Chammas C, 2014)

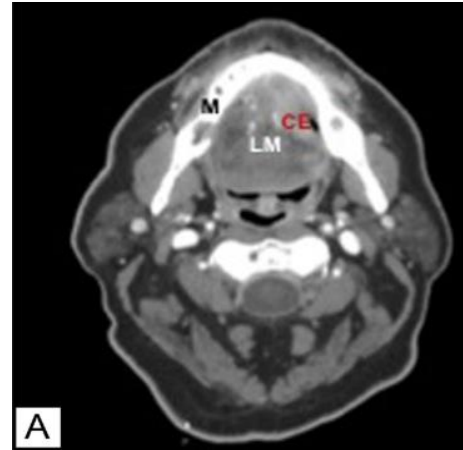


Figure 10 - TDM en coupe axiale d'un carcinome épidermoïde pelvi-glosso-gingivale gauche
(source : Paré A, 2017)

1.4-2. Carcinome muco-épidermoïde intra-osseux

Le carcinome muco-épidermoïde (CME) est la tumeur maligne la plus fréquente retrouvée au niveau des glandes salivaires. Les localisations principales concernent la parotide et les glandes salivaires accessoires du palais, cependant une localisation strictement intra-osseuse serait retrouvée dans 2 à 4% des cas [97]. Le mécanisme physiopathologique n'est pas encore clairement établi mais il semble que cette lésion doive être considérée comme une tumeur odontogène vraie et non comme une transformation maligne dérivée d'une glande salivaire. Plusieurs hypothèses ont été exposées, notamment la persistance d'inclusions ectopiques de tissu glandulaire dans les os des mâchoires au cours du développement embryonnaire ou par dissémination lors d'un acte invasif chirurgical ou encore la transformation maligne de cellules muco-sécrétantes bordant l'épithélium de certains kystes odontogènes [98]. Pour la localisation maxillaire, une possible transformation des cellules glandulaires à partir de la muqueuse sinusienne a également été proposée. Des études récentes suggèrent l'existence d'une translocation t(11,19) à l'origine d'une fusion CRTC1-MAML2 ou CORD1-MAML2 (anomalie génétique retrouvée dans la quasi-totalité des cas) [99].

Il existe une prédominance féminine avec un pic d'incidence entre 40 et 50 ans et une localisation essentiellement mandibulaire, notamment en secteur postérieur. La présentation clinico-radiologique reste peu spécifique et la majorité des cas sont découverts fortuitement sur une radiographie de contrôle chez un patient asymptomatique. L'imagerie montre alors une lésion radio-claire uni- ou multiloculaire, aux contours plus ou moins bien définis, avec un profil d'expansion des corticales et un envahissement des structures adjacentes dans les stades avancés (Figures 11 et 12). Une inclusion dentaire sera retrouvée dans presque la moitié des cas, étayant l'origine en faveur d'une dégénérescence maligne d'une paroi kystique.

Les critères permettant le diagnostic positif d'une forme intra-osseuse du CME sont les suivants [100, 101] :

- 1- Présence de corticales osseuses intactes
- 2- Existence de signes radiologiques d'ostéolyse
- 3- Exclusion d'une autre tumeur primitive (tumeur des glandes salivaires ou odontogène)
- 4- Preuve histologique de l'existence d'un CME associé à la présence de mucine intra-cellulaire

Le respect de ces critères permet ainsi d'éviter toute confusion avec un CME dérivé des tissus mous. Par ailleurs, la distinction avec le CEIOP et les autres carcinomes odontogènes se fait essentiellement sur l'existence de cellules muqueuses intra-lésionnelles visualisées en grand nombre en anatomopathologie. Le réarrangement du gène MAML2, s'il est identifié, constituera alors un argument supplémentaire en faveur d'un CME.

Sur le plan histologique, il n'existe aucune distinction entre la forme intra-osseuse et celle dérivée des tissus mous [99]. La plupart des tumeurs sont de bas grade de malignité, à composante principale kystique, composées d'un mélange de cellules squameuses et muqueuses bien différenciées et sans atypies majeures. Il existe des structures tubulo-glandulaires tapissées par un revêtement épithélial muco-sécrétant, des cellules intermédiaires basaloïdes pouvant également être observées. Les lésions de haut grade sont quant à elles moins fréquentes et se caractérisent par une prolifération à composante principale solide et présentant des atypies cyto-nucléaires importantes ainsi qu'une activité mitotique marquée [99, 102].

Malgré le caractère faiblement agressif et le bas grade de malignité de cette tumeur, des taux élevés de récurrence sont rapportés dans les cas avec traitement conservateur seul (énucléation), faisant considérer la résection en bloc comme traitement de première intention, associée à un curage ganglionnaire en cas d'atteinte ganglionnaire avérée. Une radiothérapie adjuvante peut être conseillée pour les tumeurs de haut grade ou celles avec marges chirurgicales étroites [103, 104]. Le pronostic peut être affecté par certains critères histologiques de gravité, dont le degré de différenciation cellulaire, un index mitotique élevé, l'abondance en cellules muco-sécrétantes, la présence de nécrose, d'un engainement péri-nerveux et d'embolies vasculaires ainsi que l'infiltration des structures avoisinantes [105]. Une stadification radiologique du CME intra-osseux a également été élaborée, reposant sur l'aspect de l'os péri-lésionnel :

Stade 1 : lésion intra-osseuse sans expansion et sans rupture des corticales (bon pronostic)

Stade 2 : lésion intra-osseuse avec processus expansif mais sans rupture des corticales (pronostic intermédiaire)

Stade 3 : existence d'une perforation des corticales avec ou sans atteinte ganglionnaire (mauvais pronostic)

Le pronostic est généralement favorable. Une atteinte métastatique n'est retrouvée que dans 10% des cas au moment du diagnostic et le taux de récurrence global est de 25% (40% avec traitement conservateur et 13% après exérèse en marges saines) [106]. Le pronostic est donc essentiellement relié au stade d'évolution et à la mise en place précoce d'une thérapeutique adaptée.

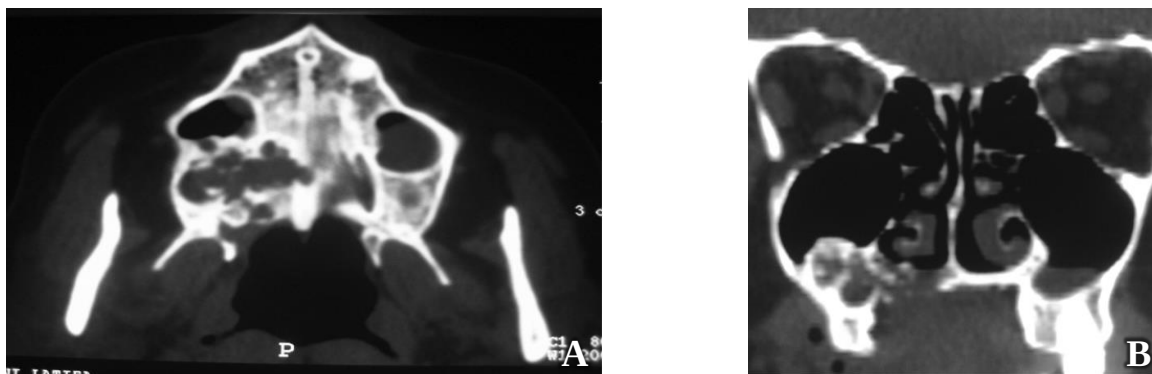


Figure 11 - Imagerie TDM d'un carcinome muco-épidermoïde maxillaire.

A. TDM en coupe axiale et en fenêtre osseuse objectivant une lésion ostéolytique du maxillaire droit et de l'os palatin avec atteinte de la ligne médiane. B. TDM en coupe coronale et en fenêtre osseuse montrant une image ostéolytique multiloculaire atteignant la paroi latérale et le plancher de la fosse nasale droite. [98]

1.4-3. Carcinome odontogénique à cellules claires

Le carcinome odontogénique à cellules claires (COCC) est une affection rare des mâchoires avec une centaine de cas actuellement recensés dans la littérature. Bien qu'initialement considéré comme bénin, la classification de l'OMS de 2005 a finalement reconsidéré le COCC comme une pathologie maligne du fait de son caractère localement agressif et de son fort potentiel de récurrence et de métastase à distance [107]. L'étiopathogénie reste encore non élucidée, mais il semble provenir de restes de la lame dentaire ou d'îlots de Malassez.

Le COCC survient généralement chez des sujets âgés entre 50 et 60 avec une légère prédominance féminine [108]. Il existe une prédilection pour la région postérieure de la mandibule, la région mandibulaire antérieure et les maxillaires étant moins souvent atteints. Le tableau clinique peut être asymptomatique ou bien associer douleur, tuméfaction, dysesthésie labio-mentonnaire et mobilités dentaires. Une tuméfaction gingivale et une ulcération peuvent également être présents du fait de l'envahissement précoce des tissus mous par la lésion (tumeur non encapsulée). La radiologie retrouve une image ostéolytique radio-claire uni- ou multiloculaire aux contours mal définis, fréquemment associée à une résorption radiculaire et une perforation des corticales (Figure 12).

L'histologie et l'immunohistochimie sont des éléments déterminants dans le diagnostic différentiel avec les autres carcinomes odontogéniques. Le COCC se présente en effet sous 3 entités distinctes sur le plan histologique : monophasique, biphasique et améloblastique [109].

- Forme monophasique (rare) : constituée entièrement de cellules claires ;
- Forme biphasique (la plus fréquente) : constituée en proportion variable de 2 types cellulaires, des cellules claires et de petites cellules basaloïdes à cytoplasme éosinophile ;
- Forme améloblastique : constituée de cellules claires en arrangement palissadique avec une différenciation de type améloblastique à la périphérie des îlots tumoraux.

Dans les trois cas, les cellules tumorales sont intégrées au sein d'un stroma hyalin ou fibreux et il existe une infiltration périphérique des cellules tumorales avec invasion de l'os médullaire adjacent, tandis que la nécrose et l'envahissement neurovasculaire sont peu décrits. De rares cas de COCC avec production d'une matrice dentinoïde ont également été rapportés [110]. En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment généralement les cytokératines CK5, CK6, CK8, CK13, CK14, CK18, CK19, CK20, AE1/AE2/AE3, p63, l'EMA (antigène de la membrane épithéliale), la filaggrine et il n'y a généralement aucune ou peu de réactivité pour S100, SMA (actine des muscles lisses), GFAP (protéine de l'acide fibrillaire glial), la vimentine, desmine, calponine, HMB-45, CD10, CD31 et CD45 [111]. Les analyses génétiques par puces à ADN ont mis en évidence un réarrangement EWSR1-ATF1 dans plus de 80% des cas. Plus récemment, des mutations des gènes CTNNB1 et APC impliqués dans la voie de signalisation Wnt/ β -caténine ont été également observées [112].

Le diagnostic positif n'est pas toujours aisé, notamment car d'autres tumeurs peuvent présenter des cellules claires en histologie. C'est par exemple le cas du CME intra-osseux et de certaines variantes de tumeur épithéliale odontogène calcifiante, mais celles-ci seront présentes en moindre quantité. Il faudra également distinguer le COCC d'un carcinome hyalinisant à cellules claires des glandes salivaires qui présente également un réarrangement EWSR1-ATF1 et d'une métastase d'une autre tumeur à cellules claires (essentiellement le carcinome rénal à cellules claires, ou plus rarement une tumeur de prostate, de la thyroïde, du sein ou des poumons).

L'agressivité locale de la tumeur explique le pronostic réservé du COCC avec 25% de décès, 19% de métastases ganglionnaires et 12% de métastases à distance, essentiellement pulmonaires. Le traitement de choix est la chirurgie d'exérèse large éventuellement associée à un curage ganglionnaire [107, 113]. La radiothérapie peut être indiquée en cas d'invasion tissulaire ou de marges atteintes sur la pièce de résection en histologie. Le taux de récurrence est élevé (87% après énucléation et curetage et 41% après résection chirurgicale) et nécessite donc un suivi prolongé.

1.4-4. Carcinome odontogénique à cellules fantômes

Le carcinome odontogénique à cellules fantômes (COCF) est également connu sous différentes dénominations, telles que « kyste odontogène calcifié malin », « tumeur odontogène épithéliale maligne à cellules fantômes » ou « tumeur odontogène maligne calcifiée à cellules fantômes ». Il s'agit d'une affection rare avec moins de 40 cas recensés dans le monde, principalement chez des patients d'origine asiatique. Sa survenue peut être *de novo* ou provenir d'une lésion préexistante, à partir d'un kyste odontogène calcifié ou d'une tumeur dentinogène à cellules fantômes.

Il existe une prédominance masculine avec un pic d'incidence vers la quatrième décennie et une localisation préférentiellement retrouvée au maxillaire [114]. Les manifestations clinico-radiologiques ne sont pas spécifiques et la découverte peut faire suite à une tuméfaction osseuse d'évolution plus ou moins rapide, associée à des douleurs, paresthésies, mobilités dentaires, parfois avec une extension jugale. L'examen radiologique retrouve une lésion radio-claire ostéolytique ou de façon plus typique un contingent mixte radio-claire et radio-opaque, aux contours mal définis, avec déplacements dentaires ou moins fréquemment ainsi qu'une résorption radiculaire (Figure 13) [115].

L'examen histologique retrouve la présence de cellules épithéliales odontogènes malignes associées à un kyste odontogène calcifié bénin. Le diagnostic de COCF nécessite donc un examen complet de la pièce opératoire car les caractéristiques malignes peuvent être focales et les autres zones peuvent présenter une histologie uniquement bénigne. Les caractéristiques histologiques comprennent principalement des groupes de cellules fantômes isolées ou regroupées en amas, une nécrose, des mitoses nombreuses, des foyers de dentines peuvent également être observés [116]. Les cellules fantômes sont des cellules épithéliales kératinisées, polygonales, éosinophiles, pâles et dépourvues de noyau, résultant d'une probable kératinisation terminale aberrante ou d'un phénomène de nécrose de cellules odontogènes peu différenciées. En immunohistochimie, les cellules malignes et les cellules fantômes expriment les cytokératines C7, C8, C14, C19, l'EMA, la NSE et la protéine p53 (2/3 des cas), tandis qu'elles n'expriment pas le CD34, l'ACE, la vimentine et la protéine S100 [116]. Le COCF présente un caractère agressif localement et un potentiel d'invasion rapide, démontré par un marqueur de prolifération ki67 souvent élevé. Une mutation du gène CTNNB1 avec altération de la voie de signalisation Wnt et surexpression de la bêta-caténine ont été récemment identifiés [117].

Les cellules fantômes ne sont pas pathognomoniques du COCF et peuvent également être observées dans d'autres pathologies : c'est le cas du fibro-odontome améloblastique et de l'odontome où les cellules fantômes seront retrouvées dans une proportion moindre, mais également dans le pilomatrixome et le craniopharyngiome où le diagnostic différentiel est plus aisé du fait de la localisation extra-orale des lésions [99].

Le traitement du COCF repose sur une résection en bloc de la lésion éventuellement associée à une radiothérapie post-opératoire, avec une surveillance clinico-radiographique à long terme. Les récurrences sont fréquentes, en particulier après traitement conservateur, avec un taux de survie à 5 ans de 73 %. Les décès sont en grande partie attribués à un mauvais contrôle de la maladie ou à la survenue de métastases [118].

1.4-5. Carcinome odontogénique sclérosant

Le carcinome odontogénique sclérosant (COS) est une entité rare et relativement récente, apparue en 2017 dans la classification OMS des tumeurs de la tête et du cou, avec une vingtaine de cas actuellement décrits [16]. Le COS est considéré comme un diagnostic d'exclusion en raison de la similitude clinique et histologique avec d'autres entités.

Le COS survient plus fréquemment chez des femmes de 40 à 50 ans avec une légère prédilection pour la localisation mandibulaire antérieure [119]. Le tableau clinique peut associer une tuméfaction, des douleurs, paresthésies ou des mobilités dentaires. Radiologiquement, la lésion se présente sous la forme d'une image radio-claire aux contours mal définis avec fréquemment une perforation des corticales voire des résorptions radiculaires. Certains cas présentant un caractère mixte radio-claire et radio-opaque peuvent être confondus avec des lésions fibro-osseuses bénignes telles que la dysplasie fibreuse ou la dysplasie osseuse (Figure 14) [120]. Le COS est une tumeur de bas grade qui présente fréquemment une extension au-delà des marges radiographiques et aux tissus mous, mais qui a tendance à peu métastaser à distance.

Histologiquement, le COS est caractérisé par des cellules épithéliales d'origine odontogène sans différenciation kératinique, disposées dans un stroma densément sclérotique [121]. Le stroma peut parfois être si abondant qu'il comprime les cellules tumorales, les rendant difficilement visualisables en coloration standard HES. L'invasion péri-neurale, intra-neurale ou vasculaire est une autre caractéristique distinctive du COS malgré l'histologie de bas grade. Les mitoses et le pléomorphisme nucléaire sont rares. En immunohistochimie, la tumeur exprime les cytokératines CK5, CK6, CK19, p63 et l'E-cadherine, tandis qu'un résultat négatif est attendu pour CK7, CK8, CK18, CK20, S-100, SMA et la vimentine [122]. Le ki-67 est en général inférieur à 10%.

Le faible nombre de cas présent dans la littérature ne permet pas d'élaborer un consensus thérapeutique clair. Il semble qu'une chirurgie d'exérèse avec marges d'au moins 5 mm soit le traitement de première intention [122]. Un curage ganglionnaire ne sera pas forcément recommandé du fait du bas grade de malignité, malgré l'engainement péri-nerveux souvent retrouvé sur les résultats anatomopathologiques. La radiothérapie adjuvante peut être indiquée dans certains cas (exérèse incomplète avec marges positives ou en cas de récurrence) [123].

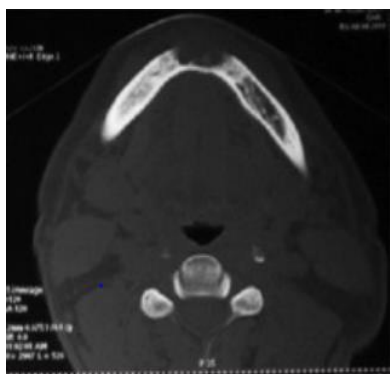


Figure 12 - TDM en coupe axiale objectivant un carcinome odontogénique à cellules claires de la région symphysaire (source : Walia C, 2015)

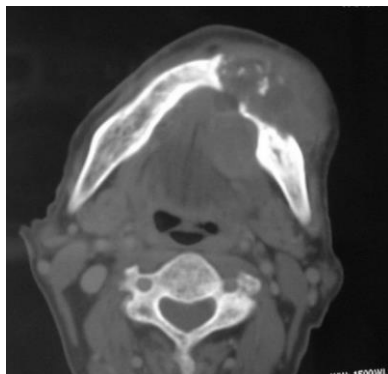


Figure 13 - TDM en coupe axiale objectivant un carcinome odontogénique à cellules fantômes du corps mandibulaire (source : Slama A, 2010)

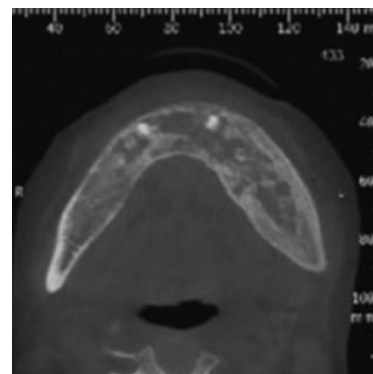


Figure 14 - TDM en coupe axiale objectivant un carcinome odontogénique sclérosant mandibulaire (source : Seyiti P, 2020)

1.4-6. Tumeurs intra-sinusiennes

Les cancers des fosses nasales et des sinus représentent près de 3% de l'ensemble des cancers des VADS. Le type histologique retrouvé correspondra à celui d'un carcinome épidermoïde dans 80% des cas. Le carcinome épidermoïde du sinus maxillaire, à un stade avancé, peut difficilement être distingué d'une forme primitivement intra-osseuse. Celui-ci est caractérisé par un néoplasme épithélial malin prenant naissance à partir de la muqueuse sinusienne. Les facteurs de risque sont le tabagisme, les expositions professionnelles à certains toxiques (poussière de bois, de cuir, nickel, chrome...) et le papillome inversé [124]. Les symptômes sont aspécifiques et peu bruyants associant : obstruction nasale, rhinorrhée, épistaxis, hypo- ou anosmie... voire des douleurs, une paralysie faciale, une exophtalmie et/ou diplopie dans les stades avancés.

1.4-7. Métastases osseuses

Les métastases à la sphère orale sont rares et représentent 1% des tumeurs malignes de la cavité orale. Les cancers primaires le plus souvent rencontrés sont ceux du sein, du poumon, du rein, de la thyroïde, de la prostate, du testicule et de la vessie [125]. La probabilité de dissémination métastatique sera plus importante en cas de tumeur indifférenciée et pour certains types histologiques avec une fréquence plus élevée en cas d'adénocarcinome comparé au carcinome épidermoïde. Les sujets touchés sont le plus souvent âgés de plus de 50 ans. Chez la femme, le sein est le plus souvent impliqué, suivi des glandes surrénales et des organes génitaux. Chez l'homme, les tumeurs primaires proviennent principalement du poumon, de la prostate et du rein [126, 127].

L'envahissement métastatique peut aussi bien toucher l'os que les tissus mous : un tropisme osseux est notamment particulièrement retrouvé pour les cancers du sein, de la prostate, de la thyroïde et des glandes surrénales, tandis que les métastases du cancer du poumon affecteront d'avantage les parties molles. Ces métastases sont principalement situées dans la région postérieure de la mandibule, plus vascularisée que la région antérieure et touchent moins fréquemment le maxillaire, les glandes salivaires, la langue et les muqueuses [128]. Les critères pour considérer une néoplasie maligne comme métastatique incluent : la vérification histologique de la tumeur primaire, une concordance histologique entre la tumeur primaire et la lésion secondaire, la métastase présentant une apparence histopathologique distincte et survenant dans un site différent des autres néoplasies orales classiques, la preuve d'un mauvais contrôle de la tumeur primaire ainsi que l'exclusion de la possibilité d'une extension directe de celle-ci [129].

Le diagnostic des métastases mandibulaires reste difficile en raison de la non-spécificité du tableau clinico-radiologique pouvant mimer une simple lésion apicale et donc responsable d'un retard diagnostique. Les signes cliniques les plus fréquents incluent une tuméfaction, une hypoesthésie labio-mentonnaire, des douleurs et une mobilité dentaire. Les caractéristiques radiologiques varient suivant la nature de la tumeur primaire : une image ostéolytique pourra être secondaire à un cancer du sein, tandis qu'un aspect ostéocondensant fera évoquer volontiers un cancer de prostate (Figure 15). Environ 5% des cas ne montrent aucune anomalie sur la panoramique dentaire et la scintigraphie osseuse sera alors l'examen de choix pour la détection précoce de ces lésions [130].

L'existence de métastases osseuses au niveau des mâchoires signe un pronostic péjoratif avec souvent une atteinte multi-systémique : plus de 60 % des patients décèdent dans l'année suivant le diagnostic [130]. Le traitement est donc essentiellement palliatif, incluant radiothérapie et/ou chimiothérapie. Rarement, une chirurgie pourra être proposée dans le cadre d'une métastase unique.

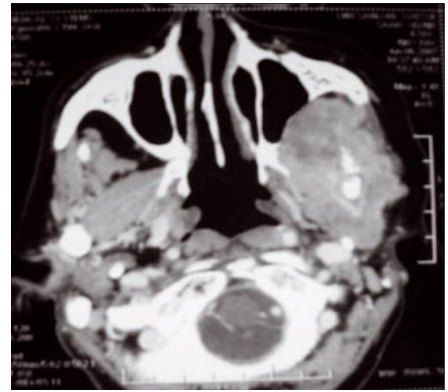
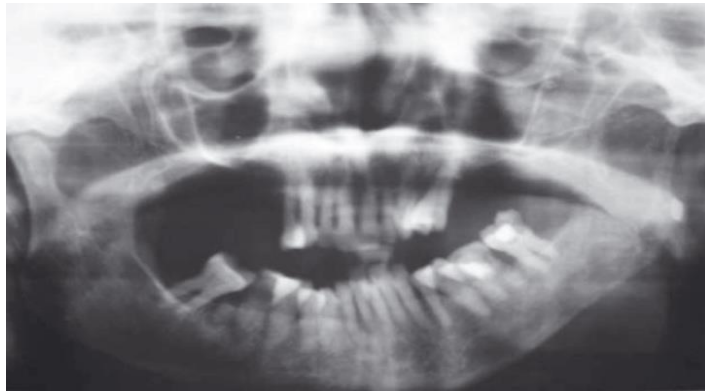


Figure 15 - Imagerie panoramique (gauche) et TDM (droite) d'une métastase osseuse de l'angle mandibulaire et de la branche montante droites chez une patiente traitée pour un carcinome canalaire du sein (source : Bouslama S, 2010)

1.4-8. Synthèse

Les principaux diagnostics différentiels du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires sont résumés dans le Tableau 3.

Diagnostics différentiels du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires	
Diagnostic différentiel	Éléments discriminants
Carcinome épidermoïde oral	H > F, âge médian = [60-70 ans] Intoxication alcoolo-tabagique (+++) Existence d'une atteinte muqueuse Localisation préférentielle au plancher et à la langue Diamètre de perforation corticale < atteinte muqueuse
Carcinome muco-épidermoïde	F > H, âge médian = [40-50 ans] Fusion CRTC1-MAML2 ou CORD1-MAML2 (< 100% des cas) Présence de cellules muco-sécrétantes avec coloration positive au bleu alcian, mucicarminé et immunopositif pour la CK19
Carcinome odontogénique à cellules-claires	F > H, âge médian = 60 ans Perforation corticale et résorptions radiculaires fréquentes Réarrangement EWSR1-ATF1 (> 80% des cas) Présence de cellules claires
Carcinome odontogénique à cellules fantômes	H > F, âge médian = [40-50 ans], origine asiatique Maxillaire > mandibule Aspect mixte radio-claire et radio-opaque Mutation du gène CTNNB1 Présence de cellules fantômes +/- kyste odontogène calcifié bénin
Carcinome odontogénique sclérosant	F > H, âge médian = [40-50 ans] Localisation mandibulaire antérieure Stroma sclérotique comprimant les cellules tumorales Engaînement péri-nerveux et vasculaire fréquents
Tumeurs intra-sinusiennes	Tabac, toxiques (poussière de bois, de cuir, nickel, chrome...), papillome inversé nasosinusal Symptomatologie ORL initiale
Métastase osseuse	Mauvais contrôle tumoral Histologie identique à la tumeur primaire

Tableau 3 - Récapitulatif des principaux diagnostics différentiels du CEIOP des mâchoires (source : auteur)

1.5- TNM et prise en charge thérapeutique

1.5.1- Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique vise à déterminer l'extension loco-régionale et à distance de la tumeur, ainsi qu'à évaluer les comorbidités du patient. Ce processus permet ensuite de discuter des options thérapeutiques lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire qui réunit au minimum, un chirurgien, un radiothérapeute, un oncologue et le plus souvent un radiologue. Ce bilan s'étale généralement sur une durée de 3-4 semaines. Le bilan pré-thérapeutique recommandé d'après les dernières recommandations de la Société Française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale est résumé dans le Tableau 4.

Bilan pré-thérapeutique d'un cancer des VADS		
Recommandations issues de la Société Française d'ORL et de la Chirurgie de la Face et du Cou [131]		
	Examen - Intérêt ?	
Bilan Général	- Recherche de facteurs de risque de cancer des VADS : intoxication alcoolotabagique, drogue, toxiques professionnels, infection HPV, immunosuppression - Recherche de comorbidités (évaluation du pronostic) - Evaluation et prise en charge systématique de la douleur - Evaluation nutritionnelle, sociale et psychologique - Evaluation gériatrique chez le sujet > 70 ans - Bilan biologique complet initial (nécessité transfusionnelle ?) - Bilan cardio-vasculaire (ECG et échocardiographie)	
Bilan Bucco-dentaire (examen clinique, panoramique, rétro-alvéolaire)	- Eradication des foyers infectieux (prévention du risque d'ORN/OCN) - Discussion de la réhabilitation prothétique post-opératoire - En cas d'indication à radiothérapie : réalisation des gouttières fluorées	
	Quelles sont les recommandations en termes de soins dentaires ? - Détartrage toujours souhaitable - En cas de lésion carieuse : <u>Sans atteinte pulpaire</u> : restauration coronaire possible à tout moment <u>Avec atteinte pulpaire</u> (sans image apicale ni lésion parodontale) : Traitement à réaliser au moins 1 mois avant le début de la radiothérapie (en cas d'impossibilité : indication d'extraction) <u>Avec atteinte pulpaire</u> (avec infection apicale ou parodontale) : Avulsion si dans le champ d'irradiation, traitement discuté si hors champ - En cas d'indication à un retraitement endodontique : Dent préservée en l'absence de symptomatologie et d'image apicale ou avulsion si ≥ 1 de ces 2 signes si la dent est située dans le champ d'irradiation (traitement plus conservateur si la dent est située hors champ) - En cas d'indication d'avulsion dentaire : Avulsions réalisées au moins 3 semaines avant le début de radiothérapie et suivie d'une régularisation de crête et de suture muqueuse - Les dents incluses asymptomatiques sont préservées.	
Bilan d'extension	Panendoscopie (biopsies/schéma)	- Evaluation précise de la lésion et de son extension - Recherche de lésions synchrones des VADS (oropharynx, hypopharynx, larynx, partie proximale de l'œsophage) - Réalisation de biopsies à visée diagnostique et/ou pour confirmer une éventuelle deuxième localisation tumorale - Réalisation d'un schéma daté et annoté à présenter en RCP
	Fibroscopie	- Fibroscopie digestive en cas d'exploration incomplète de l'œsophage à la panendoscopie ou d'intoxication alcoolique - Fibroscopie bronchique en cas d'anomalie au scanner thoracique ou en cas d'intoxication tabagique
	TDM cervico-thoracique	- Evaluation locorégionale (tissus durs) - Recherche d'une localisation tumorale pulmonaire

	IRM cervicale	- Evaluation locorégionale (tissus mous)
	TEP-TDM au 18-FDG	- Recherche de lésions synchrones des VADS - Recherche de métastases ganglionnaire ou à distance
Bilan d'opérabilité	Quelles sont les recommandations avant chirurgie reconstructrice ?	
	- Vérifier les sites de prélèvement éventuels des lambeaux avant toute chirurgie de reconstruction en concertation avec l'ensemble des intervenants - Angioscanner cervical en cas de difficulté d'anastomose prévisible - Test d'Allen +/- échodoppler si lambeau antébrachial - Angioscanner ou angio-IRM des membres inférieurs si lambeau de fibula	
	Quelles sont les recommandations avant chimiothérapie ?	
	- NFS-plaquettes et bilan hépatique avant toute chimiothérapie - Bilan rénal pour les chimiothérapies à base de cisplatine ou carboplatine - ECG en cas d'indication d'une chimiothérapie par 5-FU	

Tableau 4 - Bilan pré-thérapeutique d'un cancer des VADS (recommandations de la SFORL)
(source : auteur d'après [131])

1.5.2- Classification TNM

Les données issues du bilan pré-thérapeutique permettent de connaître le stade tumoral selon la classification TNM de l'*Union for International Cancer Control* (UICC). Ce système permet notamment de stratifier les patients, de déterminer leur pronostic et la prise en charge la plus adaptée. Dans la dernière révision de 2017, l'UICC ne propose aucun système de classification spécifique du CEIOP, compliquant ainsi la prise de décision et limitant la comparabilité des cas dans la littérature [132]. En effet, en l'absence de classification dédiée, c'est par défaut la classification TNM du carcinome épidermoïde oral qui est utilisée, classant d'emblée tous les CEIOP au stade T4a de par sa localisation intra-osseuse et ce quelle que soit la taille de la lésion.

L'équipe de Zwetyenga a donc proposé en 2017 une classification TNM spécifique du carcinome intra-osseux primitif qui pourrait apparaître dans la prochaine édition de l'UICC [133]. Le stade « T » s'appuie sur 2 caractéristiques majeures dont la taille de la tumeur et le degré d'invasion des corticales. Le stade « N » et « M » quant à eux se superposent à celui du carcinome épidermoïde oral. Cette classification est détaillée dans le Tableau 5.

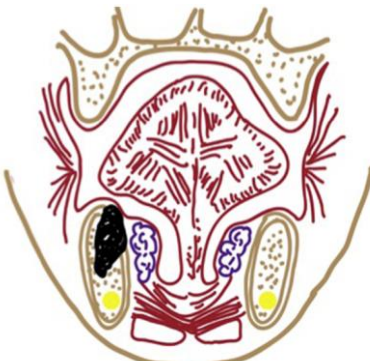
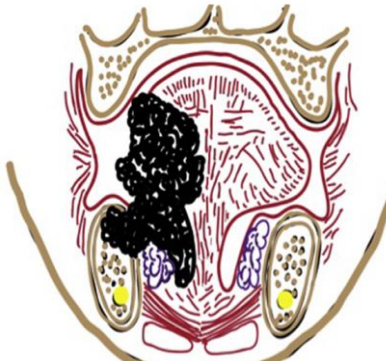
Classification TNM du CEIOP selon Zwetyenga et collaborateurs (2017)			
TNM	T : Tumeur primitive		
	Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive	
	T0	Pas de signe de tumeur primitive	
	T1	Tumeur strictement intra-osseuse	
		T1A	Diamètre ≤ 3 cm
		T1B	Diamètre > 3 cm
	T2	Franchissement d'au moins 1 corticale sans invasion des tissus mous	
		T2A	Diamètre ≤ 3 cm
T2B		Diamètre > 3 cm	
T3	Envahissement des tissus mous quelle que soit la taille de la tumeur		
			
Stade T1		Stade T2	
			
			
Stade T1		Stade T3	
TNM	N : Adénopathies régionales		
	Nx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte ganglionnaire	
	N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	
	N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-ganglionnaire	
	N2	N2A	Métastase dans 1 seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire
		N2B	Métastases ganglionnaires multiples homolatérales toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire
		N2C	Métastases ganglionnaires bilatérales ou controlatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire
	N3	N3A	Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire
		N3B	Métastase(s) ganglionnaire(s) unique ou multiples avec signe clinique d'extension extra-ganglionnaire
	M : Métastase à distance		
	Mx	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte métastatique	
	M0	Absence de métastase à distance	
	M1	Présence de métastase(s) à distance	
Note	- La présence d'une extension extra-ganglionnaire est évaluée en radiologie ou par la clinique en cas de présence ≥ 1 signe parmi : infiltration cutanée ou des tissus mous avec fixation profonde/fixation au muscle sous-jacent ou aux structures adjacentes ou la présence de signes cliniques d'envahissement nerveux - Les ganglions médians sont considérés comme homolatéraux		

Tableau 5 - Classification TNM du CEIOP selon Zwetyenga et al. 2017 [133] (source : auteur d'après [133])

1.5.3- Propositions thérapeutiques

Il n'existe actuellement aucun consensus concernant la prise en charge thérapeutique du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif. Celui-ci devra être discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire à l'issue du bilan pré-thérapeutique, après obtention des données renseignant sur le stade tumoral et l'état général du patient. Dans la mesure où aucune prise en charge standard n'est encore disponible, le projet thérapeutique sera entrepris après résultat de la réunion collégiale et discussion avec le patient et s'appuiera essentiellement sur les données déjà validées pour la prise en charge des cancers des VADS et notamment du carcinome épidermoïde oral.

1- Traitement chirurgical :

Prise en charge du site tumoral

La plupart des CEIOP sont accessibles à une chirurgie seule ou en association à une radiothérapie ou à une radiochimiothérapie post-opératoire pour les stades plus avancés ou en cas de caractéristiques histologiques de haut grade de malignité et/ou de risque de récurrence. Il s'agit du traitement de première intention pour les tumeurs de petite taille (T1-T2). Le traitement repose sur une exérèse large avec des marges d'au moins 1 cm afin d'éviter tout envahissement microscopique au contact des limites d'exérèse, ce qui offre de meilleures chances de contrôle local de la pathologie [134]. L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire cherchera à déterminer si une marge d'au moins 5 mm est respectée en microscopie [135]. Le geste chirurgical correspondra à une mandibulectomie ou maxillectomie éventuellement associée à un examen extemporané en cas de doute à l'examen macroscopique. Cet examen présente une spécificité de 100% pour une sensibilité inférieure à 50%, car des recoupes au hasard peuvent passer à côté d'une lésion envahissante, d'autant plus si le volume tumoral réséqué est grand [136]. Ainsi, la réalisation de recoupes histologiques ne serait pas supérieure à un examen macroscopique minutieux en lumière blanche et reste moins précise que l'analyse histologique définitive de la pièce opératoire. Par ailleurs, le recours à des marges ≥ 1 cm est d'autant plus justifiée qu'en cas de nécessité de reprise chirurgicale suite à un examen extemporané positif, le pronostic reste inférieur à une situation avec exérèse tumorale d'emblée en marges saines [137]. En ce qui concerne les techniques de résection, la taille moyenne des lésions, qui dépasse souvent les 4 cm dans notre étude, comparée à la taille moyenne d'une symphyse mandibulaire ($25,52 \pm 4,32$ mm), ainsi que la nécessité d'une marge d'exérèse d'au moins 1 cm, expliquent que les techniques de résection segmentaire (chirurgie non interruptrice) ne puissent être envisagées ici. La chirurgie comprendra donc à la mandibule soit une pelvi-mandibulectomie interruptrice dans les localisations antérieures, soit une pelvi-mandibulectomie interruptrice latérale dans les localisations postérieures voire une mandibulectomie totale dans les formes étendues, permettant une résection en monobloc de la tumeur. L'existence d'une atteinte linguale doit faire discuter la nécessité d'une glossectomie totale ou subtotale additionnelle. Au maxillaire, la résection fera appel à une maxillectomie totale ou subtotale de la voûte palatine par voie endobuccale ou paralatéronasale en cas d'extension en hauteur voire cervicojugale pour les atteintes postérieures. Celle-ci induit généralement une communication bucco-nasale et/ou bucco-sinusienne plus ou moins volumineuse.

La reconstruction chirurgicale, souvent réalisée dans le même temps opératoire, est la clé pour réduire les séquelles fonctionnelles post-opératoires et couvrir le défaut créé par l'exérèse tumorale. Les techniques de lambeaux libres sont préférées par rapport aux lambeaux pédiculés, augmentant considérablement les possibilités de reconstruction et offrant de meilleurs résultats fonctionnels et esthétiques. Parmi les lambeaux osseux vascularisés utilisés en reconstruction carcinologique cervico-faciale figurent : le lambeau libre de fibula (Figure 16), le lambeau de crête iliaque, de scapula et le lambeau antébrachial. Le lambeau libre de fibula reste le plus couramment utilisé, de par sa qualité osseuse qui permet une reconstruction stable et la réalisation de plusieurs ostéotomies segmentaires ainsi que par la plus faible épaisseur des tissus mous [138]. En amont de la chirurgie, il devra également être discuté la réhabilitation prothétique de l'édentement qui peut se faire en per-opératoire ou à distance. Celui-ci fait souvent appel à des prothèses maxillo-faciales fixes ou amovibles, implanto-portées ou non, et/ou à des prothèses obturatrices en cas de résection maxillaire importante.

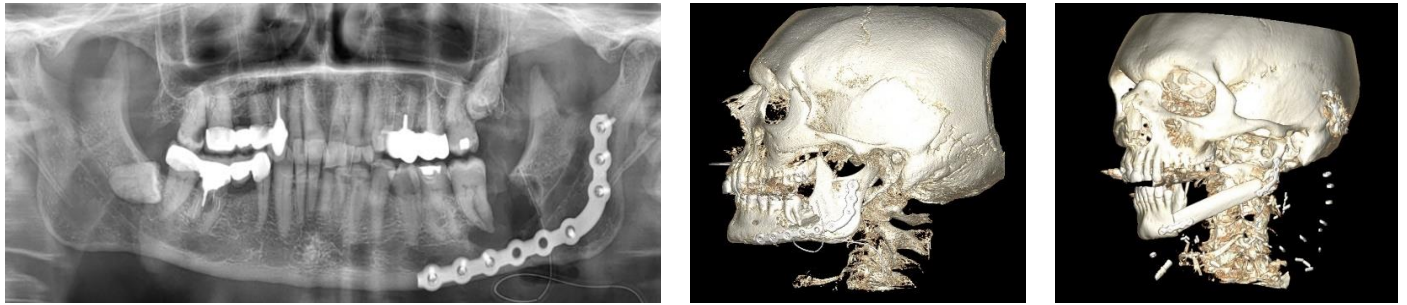


Figure 16 - Panoramique (gauche) et reconstruction volumétrique tridimensionnelle d'un TDM illustrant le traitement chirurgical d'un CEIOP de l'angle mandibulaire gauche, s'étant présenté initialement sous la forme d'une fracture pathologique avec l'hypothèse d'un kyste dentigère (gauche, milieu) puis reconstruit avec un lambeau libre de fibula une fois le diagnostic carcinologique établi (droite) (source : Calvin et al, 2024)

Prise en charge cervicale

Le CEIOP est une tumeur particulièrement lymphophile responsable d'adénopathies métastatiques dans 28,4% des cas au moment du diagnostic d'après les données d'une revue systématique de littérature (cf. partie II). L'intérêt d'une prise en charge systématique des aires ganglionnaires est justifiée par l'existence de potentielles métastases occultes non dépistées lors du bilan pré-thérapeutique, mais également par le recours à un double abord oral et cervical souvent nécessaire pour la chirurgie de reconstruction et l'anastomose des lambeaux aux vaisseaux du cou. En l'absence d'atteinte ganglionnaire (N0), un curage « préventif » reste donc indispensable pour les stades T1b, T2-T4 mais peut être discuté dans les stades initiaux (T1a), bien que les CEIOP soient peu souvent diagnostiqués aussi précocement. La chirurgie ganglionnaire comprend un curage des aires ganglionnaires cervicales sub-mento-mandibulaires et jugulo-carotidiennes (aires I-IV) ainsi que l'ablation de la glande sub-mandibulaire située en périphérie des ganglions du groupe IB [139]. Un curage sélectif limité aux aires ganglionnaires I à III reste possible, car aucune augmentation significative du taux d'échec n'a été démontré dans la littérature [140]. Le caractère uni- ou bilatéral de la chirurgie ganglionnaire dépend de la localisation tumorale et du statut ganglionnaire : il est communément admis que les tumeurs de grande taille, proche de la ligne médiane, présentant des critères histologiques de gravité (engainement péri-nerveux, embolies vasculaires) sont éligibles à un curage bilatéral [141]. En cas de métastase ganglionnaire avérée (N+), un curage ganglionnaire systématique des aires I à IV est indiqué. Le caractère bilatéral peut dans ce cas être évité en cas de tumeur bien latéralisée, peu infiltrante, avec une atteinte ganglionnaire strictement homolatérale et sans extension extra-capsulaire [142].

La technique du ganglion sentinelle, largement utilisée pour le cancer du sein et le mélanome cutané, reste plus controversée dans le traitement du cancer des VADS. L'objectif étant une meilleure détection des métastases occultes par le recours à des coupes micro-sérialisées et des techniques d'immunohistochimie, tout en permettant une réduction de la morbidité post-opératoire en comparaison à un curage ganglionnaire systématique. Celui-ci est parfois indiqué pour les stades T1 ou T2N0 du carcinome épidermoïde oral et pourrait ainsi être proposé pour les stades initiaux (T1a) des formes primitivement intra-osseuses [143]. Elle nécessite néanmoins une certaine qualification de l'équipe chirurgicale notamment pour l'injection du radiotracer, sous peine de non-détection des chaînes ganglionnaires.

2- Traitement par radiothérapie externe :

La radiothérapie externe constitue également une option thérapeutique du CEIOP. En alternative à la radiothérapie conformationnelle standard, de nouvelles approches ont été développées permettant une meilleure préservation des tissus sains péri-lésionnels et une limitation des complications post-radiques. Parmi les techniques récentes les plus utilisées, figurent notamment la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT ou *Intensity Modulated RadioTherapy*), la radiothérapie guidée par l'imagerie (IGRT ou *Image Guided RadioTherapy*) ou encore la radiothérapie par arcthérapie avec modulation d'intensité

volumétrique (VMAT ou *Volumetric Modulated Arc Therapy*). La radiothérapie peut être envisagée pour les patients jugés inopérables ou après une chirurgie d'exérèse première.

La radiothérapie postopératoire peut être appliquée sur le site d'exérèse de la tumeur ainsi qu'aux territoires ganglionnaires cervicaux, en fonction du degré de dissémination de la maladie. Celle-ci garde une indication pour les tumeurs de grande taille, en cas d'envahissement ganglionnaire, de critères histologiques de gravité (engainement péri-nerveux, embolies vasculaires) ou en cas de marges de résection positives (R1-R2) [91]. Une radio-chimiothérapie concomitante post-opératoire peut également être une option, reposant essentiellement sur l'utilisation de sels de platine (cisplatine), le traitement systémique de référence dans ce cas. L'indication à une radio-chimiothérapie concomitante repose sur l'existence d'une résection tumorale incomplète (R1-R2), d'une rupture capsulaire ganglionnaire ou encore sur certains critères histologiques de gravité (engainement péri-nerveux, embolies vasculaires) [91]. La radiothérapie exclusive peut également être un recours chez les patients récusés pour la chirurgie ou en cas de tumeurs non résécables. Elle peut être associée à de la chimiothérapie en cas d'atteinte ganglionnaire et si les comorbidités et l'état général du patient le permettent.

L'exérèse large associée à la radiothérapie semble apporter de bons résultats en termes de survie et limiter les récurrences dans le CEIOP. En effet, d'après Dujonquoy et collaborateurs, 50% des patients non irradiés dans leur série ont présenté une récurrence tumorale, justifiant le recours à une radiothérapie post-opératoire [144]. De même, Naruse et collaborateurs estiment que la survie globale du CEIOP étant similaire à celle du carcinome épidermoïde oral de stade IV, le traitement du CEIOP devrait être identique à celui du cancer oral de stade T3N0 [145]. Néanmoins, l'équipe de Spinelli a publié en 2014 deux cas cliniques de CEIOP ayant bénéficié d'un traitement par hémimandibulectomie avec curage ganglionnaire homolatéral mais sans radiothérapie post-opératoire associée [146]. Après un recul de 6 ans pour le premier cas et de 5 ans pour le second, aucune récurrence tumorale n'était rapportée, démontrant non pas tant l'importance d'une thérapie adjuvante mais plutôt d'un excellent contrôle local de la maladie par une chirurgie d'exérèse large d'emblée.

3- Indication de la curiethérapie ?

Les principales indications de la curiethérapie des cancers de la tête et du cou sont les tumeurs localisées en situation péri-orificielles (commissure labiale, lèvres, cloison et pyramide nasale) ou avec objectif esthétique important (paupière, oreille) et de taille inférieure à 5 centimètres. La curiethérapie peut être réalisée seule ou après ablation chirurgicale et/ou radiothérapie externe. Elle fait partie des traitements de recours pour les secondes localisations tumorales en terrain irradié et les situations per-opératoires à risque (marges limites). La localisation intra-osseuse du CEIOP ne permet en revanche pas de la proposer dans l'arsenal thérapeutique.

4- Protocoles de chimiothérapie :

La chimiothérapie peut être proposée en association à une radiothérapie à visée curative ou seule à visée palliative. En cas de radio-chimiothérapie concomitante, l'association de sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et de 5 fluorouracile (5-FU) est habituellement recommandée. Dans les formes inopérables, la chimiothérapie palliative de première ligne repose sur le protocole EXTREME associant un sel de platine (carboplatine ou cisplatine) au 5-fluorouracile (5-FU) et au cétuximab. Plus récemment, le protocole TPExtreme associant un sel de platine au cétuximab et docétaxel, a montré une efficacité supérieure en termes de survie globale [147]. En cas de contre-indications aux précédentes thérapies ou de chimiothérapie de seconde ligne, le méthotrexate, la capecitabine ou le paclitaxel sont parfois utilisés.

La chimiothérapie néoadjuvante ou d'induction ne fait pas consensus dans le traitement des formes orales de carcinome épidermoïde. Elle associe généralement 3 cures de docétaxel, cisplatine et 5-fluorouracile délivrée. Elle sera discutée en cas d'envahissement ganglionnaire important et dans les formes rapidement évolutives, préférentiellement chez le sujet est jeune et sans comorbidité. Si elle est utilisée, elle doit être suivie d'une association de radiothérapie et de cétuximab. En effet, la radio-chimiothérapie avec platine serait moins bien tolérée au décours, nécessitant une réduction de la dose de cisplatine avec comme conséquence, une efficacité moindre [148].

5- Indication à l'immunothérapie et aux thérapies ciblées ?

Depuis l'introduction du cétuximab parmi les protocoles de chimiothérapie des carcinomes épidermoïdes des VADS (protocole EXTREME puis TPExtreme), différentes études ont été développées afin d'établir de nouvelles stratégies de prise en charge. Celles actuellement indiquées sont les anticorps inhibiteurs de l'axe PD-1/PD-L1, déjà fréquemment utilisés dans la prise en charge des mélanomes, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer du rein et du lymphome hodgkinien. L'étude KEYNOTE048 parue en 2019 a notamment comparé l'efficacité du Pembrolizumab au protocole de référence EXTREME (chimiothérapie + cetuximab) sur la survie globale et la survie sans récurrence dans un essai clinique contrôlé randomisé [149]. Le pembrolizumab a montré sa supériorité, en monothérapie ou en association à une chimiothérapie, par rapport au protocole EXTREME dans les cancers des VADS en rechute ou métastatiques, d'où l'obtention de son AMM en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des carcinomes épidermoïdes des VADS métastatiques ou récidivants non résécables dont les tumeurs exprimant le PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (score positif combiné) [150]. Le Nivolumab a également une indication en monothérapie comme traitement de première ligne pour les carcinomes épidermoïdes des VADS métastatiques ou non résécables et en récurrence [151].

D'autres molécules d'immunothérapie de type anticorps inhibiteurs de l'axe PD-1/PDL-1 (cémplimab, sintilimab, toripalimab) ou antagoniste des inhibiteurs des protéines apoptotiques (xénivapant) sont en cours d'étude dans le traitement des cancers tête et cou et peuvent être une alternative intéressante dans la prise en charge des CEIOP localement avancés [152].

6- En cas de récurrence ?

Une récurrence loco-régionale est la complication la plus redoutée après traitement curatif initial, celle-ci est d'autant plus grave qu'elle survient précocement dans le suivi. La chirurgie carcinologique, éventuellement associée à un protocole de ré-irradiation, reste le traitement de première intention. Néanmoins, ses résultats modérés en terme de survie globale et la survenue fréquente de complications voire de mortalité per-opératoire nécessitent de bien sélectionner les patients candidats à une chirurgie de rattrapage. Certains auteurs ont tenté de déterminer les facteurs reflétant les meilleurs candidats à cette chirurgie. Par exemple, dans le carcinome épidermoïde du larynx et de l'hypopharynx, les tumeurs de petite taille, la localisation laryngée, la réalisation d'un curage initial ou lors de la chirurgie de rattrapage et d'une chimiothérapie initiale sont des facteurs corrélés à une meilleure survie globale et sans récurrence [153]. D'autres alternatives peuvent être proposées en cas d'impossibilité de reprise chirurgicale, celles-ci reposent sur une radiothérapie ou une chimiothérapie exclusive, l'immunothérapie, voire sur des traitements de support seuls.

Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires					
	Chirurgie tumorale	Chirurgie ganglionnaire	Radiothérapie	Chimiothérapie	Immunothérapie
Indications	Traitement de 1 ^{ère} intention des tumeurs opérables (seule ou en association si stade avancé)	Stade N0 : curage préventif si T2b, T3, T4 (discuté si T1a) Stade N1 : curage obligatoire quel que soit le stade	Radiothérapie adjuvante Radiothérapie seule ou radio-chimiothérapie si inopérable	Chimiothérapie adjuvante (curative) Chimiothérapie seule (palliative)	Cancer métastatique ou cancer récidivant et non résécable
Techniques	Exérèse large avec marges ≥ 1 cm (pelvi-[glosso]-mandibulectomie interruptrice antérieure ou latérale/maxillectomie) +/- chirurgie reconstructrice	Curage ganglionnaire uni- ou bilatéral des aires I à IV et ablation de la glande sub-mandibulaire Technique du ganglion sentinelle possible si T1a	Radiothérapie standard, IMRT, IGRT, VMAT Radio-chimiothérapie en association à cisplatine	Protocole EXTREME (cisplatine/carboplatine + 5-FU + cétuximab) Protocole TPEx (cisplatine/carboplatine + docétaxel + cétuximab)	Pembrolizumab (monothérapie ou en association avec cisplatine/carboplatine + 5-FU) si CPS ≥ 1 (expression PD-L1) Nivolumab (monothérapie)
Complications	Précoces : douleur, œdème, hémorragie, désunion, surinfection, perte du lambeau Tardives : douleurs neuropathiques, trouble de l'élocution et de la mastication, orostome, trismus, paralysie faciale périphérique, dysmorphie inesthétique, complication de trachéotomie	Précoces : hématome, lymphocèle, lymphorrhée, trouble sensitif (paresthésie) et moteur (nerf spinal, nerf facial, nerf hypoglosse) Tardives : lymphoedème, cicatrice douloureuse et rétractile, sclérose cervicale, algoneurodystrophie, dépression sous-mandibulaire (exérèse glande submandibulaire)	Précoces : épidermite, pigmentation cutanée, mucite, hémorragie Tardives : douleurs, dysphonie, dyspnée (« laryngite chronique »), dysphagie, dysgueusie, lymphoedème cervical (« jabot sous-mental »), hyposialie et risque carieux augmenté, trismus, ostéoradio-nécrose, fracture pathologique, atrophie/sclérose cutanée, cancer cutané	Toxicité commune : asthénie, alopecie, digestive (nausées, vomissements, diarrhée), hématotoxicité, hypofertilité Toxicité spécifique : cisplatine (néphrotoxicité, ototoxicité, neuropathie périphérique), carboplatine (néphrotoxicité, ototoxicité, neuropathie périphérique et forte hématotoxicité), 5-FU (spasme coronaire, syndrome main-pieds)	Toxicité commune : cutanée (rash, prurit), auto-immunité (colite, hépatite, pneumopathie interstitielle diffuse, dysthyroïdie, myosite, encéphalite, polyarthrite, myocardite, néphrite...) Toxicité spécifique : cetuximab (rash acnéiforme, xérose cutanée, fissure palmo-plantaire)

Tableau 6 - Stratégies thérapeutiques de prise en charge du CEIOP (source : auteur)

1.5.4- Evolution et facteurs pronostiques

Le suivi post-thérapeutique est un volet indispensable dans la prise en charge de la maladie cancéreuse afin de dépister une potentielle récurrence carcinologique le plus précocement possible et de la traiter dans les meilleures conditions. Le CEIOP nécessite une surveillance de part le risque important de récurrence loco-régionale et métastatique à distance, auquel s'ajoute un risque de cancer métachrone des VADS, notamment en cas d'intoxication alcool-tabagique. En effet les cancers des VADS présentent un taux de récurrence loco-régionale (c'est-à-dire plus de 6 mois après traitement) de 15 à 35% et de métastases à distance (principalement aux poumons, os, foie) de 11%, lesquels surviennent majoritairement dans les 2 ans qui suivent le diagnostic. Ces chiffres sont encore plus défavorables dans le cas du CEIOP, probablement en lien avec un retard diagnostique encore plus conséquent pour cette pathologie.

En se calquant sur les recommandations émises pour le carcinome épidermoïde oral, il est licite de proposer un suivi clinico-radiologique rapproché sur une durée de 5 ans, période durant laquelle le risque de récurrence est le plus élevé [154]. Celui-ci repose sur un premier examen clinique réalisé 4-8 semaines après la fin du traitement puis tous les 3 mois pendant 2 ans et enfin tous les 6 mois pendant 3 ans. Un contrôle radiologique initial est également recommandé, d'abord à 4 mois post-opératoire (examen de référence) puis annuel à l'aide d'un scanner cervico-facial et thoracique injecté permettant l'évaluation du lambeau ou d'une récurrence. Le TEP-scan au FDG ayant une meilleure sensibilité par rapport au scanner seul dans la détection de récurrences locales et à distance, certains auteurs proposent un nouveau protocole de surveillance radiologique avec un TEP-scan au FDG réalisé à 3-6 mois puis à 1 an post-opératoire [155, 156]. L'intérêt d'une panendoscopie des VADS lors du premier contrôle reste discuté notamment du fait de son caractère contraignant pour le patient et de sa faible rentabilité diagnostique. Celle-ci doit donc être réservée aux patients symptomatiques ou non examinables. Une consultation bucco-dentaire tous les 6 mois doit également être organisée afin de permettre la réalisation de soins bucco-dentaires qui sont souvent difficiles chez des patients multi-opérés avec une limitation d'ouverture buccale et un risque carieux augmenté. Cette consultation est également l'occasion d'effectuer un dépistage de potentielles complications de la radiothérapie de la sphère oro-faciale, avec en particulier l'apparition de foyers d'ostéo-radionécrose. Chaque étape du suivi permet aussi de faire le point sur la tolérance des thérapeutiques et les séquelles d'interventions, qui nécessitent la mise en relation de plusieurs spécialités (kinésithérapeutes, orthophonistes, psychologues, algologues...) pour la prise en charge des douleurs neuropathiques, troubles de l'élocution et de la mastication, lymphœdème post-exposition radique...

Par ailleurs, un rappel des mesures de prévention secondaire est primordiale, celles-ci reposant notamment sur l'obtention d'un sevrage alcool-tabagique, même s'il n'est pas en lien avec la survenue d'un CEIOP, ainsi que l'apprentissage des signaux d'alarmes devant mener rapidement à consulter. En effet, les patients présentent un surrisque de 36% de développer un second cancer de la sphère ORL sur 15-20 ans et ce d'autant plus en cas d'âge jeune au moment du diagnostic initial [157]. Ce risque est également associé à la survenue de cancer dans d'autres localisations (œsophage, poumons, foie, vagin, anus...), possiblement en lien avec une exposition au tabac et à l'alcool et suite aux complications des traitements de radio-chimiothérapie notamment de part l'immunosuppression induite et les conséquences nutritionnelles. Au-delà de 5 ans de suivi et en l'absence de récurrence, une surveillance annuelle au long cours est à discuter au cas par cas, mais sera poursuivie notamment si le sevrage alcool-tabagique n'est pas acquis.

Le pronostic global du CEIOP reste sombre avec de faibles taux de survie et des taux de récurrence élevés. La survenue d'une récurrence loco-régionale est la principale cause de décès rapportée. Des études antérieures ont rapporté des taux de survie à 2 ans d'environ 60 à 70 %, tandis que le taux de survie à 5 ans est d'environ 30 à 40 % [158]. Plusieurs facteurs pronostiques influençant l'évolution de la pathologie ont pu être identifiés. Il s'agit notamment de la présence d'une atteinte ganglionnaire (pN+), du statut ganglionnaire (N1-N3) et du grade histologique [159]. Par exemple, la présence d'un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic est associée à un risque plus élevé de récurrence de près d'un tiers et à une survie globale diminuée [160]. De même, un grade histologique élevé (carcinome épidermoïde peu/moyennement différencié ou indifférencié) et un statut ganglionnaire avancé (N1-N3) sont des facteurs de risque indépendants indiquant un mauvais pronostic avec une survie globale à 5 ans diminuée et des taux de récurrence plus élevés. L'existence d'une taille tumorale supérieure à 4 cm a également été identifiée comme un facteur influençant négativement la survie globale à 5 ans, sans qu'une différence ne soit obtenue en termes de récurrence.

De plus, parmi l'ensemble de ces facteurs étudiés, l'existence d'une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic semble être le facteur ayant un impact pronostique le plus important en termes de survie globale, comparativement au grade histologique et à la classification N [161].

D'autres facteurs ont été étudiés mais ne donnent pas de résultats probants sur les analyses multivariées. C'est le cas de la localisation tumorale qui semble donner un pronostic plus favorable pour les formes situées au niveau du corps mandibulaire avec un meilleur contrôle loco-régional et une survie prolongée [160]. A l'inverse, les tumeurs localisées à la branche montante et situées proche de la base du crâne ou dans la fosse infra-temporale ont tendance à être associées à un plus mauvais pronostic, ce qui semble bien corrélé aux observations cliniques mais non retrouvé sur les analyses statistiques.

L'influence des différentes modalités thérapeutiques sur le pronostic a également été étudiée et les patients ayant reçu une radiothérapie ou une chimiothérapie adjuvante ont montré une tendance à une survie globale plus mauvaise que ceux ayant été traités par chirurgie seule. Cela peut aisément être expliqué du fait que les patients recevant un traitement adjuvant présentent des caractéristiques tumorales plus agressives ou un stade plus avancé de la maladie [161]. L'état des marges de résection des tumeurs excisées chirurgicalement pourrait être un autre facteur thérapeutique important affectant la récurrence locale et les résultats au long cours mais celui-ci ne fait pas partie des critères étudiés dans les différentes études pronostique sur le CEIOP.

Enfin, d'autres facteurs ne semblent jouer aucune influence majeure sur le pronostic. On peut noter certaines caractéristiques démographiques (âge, sexe, intoxication alcool-tabagique), cliniques (tuméfaction, hypoesthésie du V₃, ulcération persistante...) ou encore histologique comme la présence ou non de kératine [160, 161, 162].

Les résultats de ces études doivent néanmoins être nuancés. Premièrement, le nombre limité de cas disponibles dans les études influence considérablement les analyses statistiques, ce qui peut expliquer la présence de résultats significatifs en analyse univariée pour certains critères mais non significatifs en analyse multivariée. De plus, ces différentes études portent sur l'ensemble des cas rapportés de CEIOP, indifféremment de leur origine physiopathologique, alors même qu'ils présentent chacun des caractéristiques clinico-pathologiques différentes pouvant mener à un pronostic différent. Par exemple, dans une série de cas portant sur 5 patients atteints de carcinome épidermoïde intra-osseux développés sur un kératocyste, Peng Ye et collaborateurs ont retrouvés des taux de survie à 5 ans de 53,2%, suggérant un meilleur pronostic de ces formes cliniques comparativement aux formes *de novo* ou survenant sur kyste odontogène, notamment car la majorité des formes issues de kératocystes sont des cancers bien différenciés [162, 163].

Les études portant sur le carcinome épidermoïde oral ont l'avantage d'être réalisées sur de plus grandes cohortes avec une plus grande puissance statistique. Les facteurs pronostiques identifiés sont relativement semblables à la forme intra-osseuse, à savoir : l'envahissement ganglionnaire, le stade TNM, l'effraction extracapsulaire ainsi que l'invasion péri-neurale, lymphovasculaire et intra-médullaire [164]. L'influence des données démographiques notamment sur l'âge et l'intoxication alcool-tabagique fait moins consensus entre les auteurs, de même que le grade histologique de la tumeur : ce dernier semble influencer péjorativement la survie globale des patients mais avec un impact moins important que dans les formes primitivement intra-osseuses [165]. Par ailleurs, les taux de survie globale rapportés sont dépendants du stade tumoral : stade I = 79.8%, stade 2 = 70.0%, stade 3 = 57.6%, stade IV = 53.9% [166]. Ceux-ci sont comparativement bien supérieurs au carcinome épidermoïde intra-osseux primitif alors même que le taux de métastase ganglionnaire au moment du diagnostic et la proportion de cas avec haut grade histologique est similaire. Ce constat peut être en lien avec un délai diagnostique plus long dans les formes primitivement intra-osseuses (10 mois vs. 2-5 mois) et suggère bien qu'il peut s'agir d'une entité spécifique [4].

Les facteurs pronostiques du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires sont résumés dans le Tableau 7.

Facteurs pronostiques du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires	
Facteurs influençant la survie	Facteurs de récurrence (loco-régionale/à distance)
- Présence de métastase ganglionnaire (pN+) - Statut ganglionnaire avancé (N1-N3) - Grade histologique élevé - Taille tumorale > 4 cm	- Présence de métastase ganglionnaire (pN+) - Statut ganglionnaire avancé (N1-N3) - Grade histologique élevé
Facteurs pronostiques suspectés	Facteur sans influence pronostique
- Localisation tumorale (branche montante mandibulaire, fosse infra-temporale, base du crâne) - Radio-chimiothérapie adjuvante - Marge de résection positive (R1-R2)	Démographique : - Age, sexe - Intoxication alcool-tabagique Clinique : - Tuméfaction jugale - Hypoesthésie labio-mentonnière - Ulcération gingivale persistante Histologique - Formation de kératine

Tableau 7 - Facteurs pronostiques du CEIOP des mâchoires (source : auteur)

1.6- Illustration clinique

Un cas clinique, illustrant une présentation typique de carcinome épidermoïde intra-osseux primitif mandibulaire est présenté ci-après.

Calvin W, Ullmann N, Toure G. *Pathological fracture on a cyst-like mandibular lesion revealing a primary intraosseous squamous cell carcinoma: a rare clinical case and review of the literature.* Cureus 2024;16(8):e65967.

Review began 07/02/2024
Review ended 07/22/2024
Published 08/01/2024

© Copyright 2024
Calvin et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

DOI: 10.7759/cureus.65967

Pathological Fracture on a Cyst-Like Mandibular Lesion Revealing a Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma: A Rare Clinical Case and Review of the Literature

William Calvin¹, Nicolas Ullmann¹, Gaoussou Toure¹

¹. Maxillofacial Surgery, Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges, Villeneuve-Saint-Georges, FRA

Corresponding author: William Calvin, williamcinan@gmail.com

Abstract

Primary intraosseous squamous cell carcinoma (PIOSCC) is a rare malignant tumor originating from remnants of odontogenic epithelium within the central jaw bone. The majority of the PIOSCC cases are diagnosed incidentally on histological findings while a potential malignancy wasn't necessarily determined at first on initial investigations. The diagnosis of PIOSCC is challenging and relies on ruling out other types of carcinomas, including metastatic tumors from other primary sites. It is essential for the physician to detect potential clinicoradiologic "red flags" for an early diagnosis and appropriate treatment. In this article, we present an unusual case of PIOSCC discovered on a cyst-like lesion with pathological fracture and review the current literature to identify the potential warning features.

Categories: Oral Medicine, Otolaryngology, Oncology

Keywords: pathological fracture, oral malignancy, odontogenic carcinoma, intraosseous neoplasm, primary intraosseous squamous cell carcinoma

Introduction

Primary intraosseous squamous cell carcinoma (PIOSCC) is a seldom-discussed malignant tumor developing from the remnants of odontogenic epithelium and represents about 2% of all oral SCC cancers [1,2]. First documented by Loos in 1913 as a "central epidermoid carcinoma of the jaw", this condition is defined by the emergence of a malignant tumor within the jaw bone and with no initial connection with the overlying oral mucosa. Wills renamed it as "intra-alveolar epidermoid carcinoma" in 1948, which was later modified by Shear as "primary intra-alveolar epidermoid carcinoma". The World Health Organization (WHO) finally proposed the term "primary intraosseous squamous cell carcinoma" in 1972 and a subsequent classification into different subtypes whether the lesion originates from the remnants of the odontogenic epithelium (Malassez's epithelial rest) or from a preexisting benign lesion (odontogenic cyst or another tumor). Due to its rarity, establishing diagnosis is challenging because of the lack of pathognomonic findings and it also requires ruling out the possibility of a metastatic primary tumor at a distant site.

Previous studies attempted to report the clinicopathological features and management of this tumor in order to better understand the disease. However, the available data are very limited with approximately around 200 cases reported. This study explores the case of a 77-year-old male patient provisionally diagnosed with a pathological fracture resulting from a large odontogenic cyst, later identified as PIOSCC. It offers a review of the few existing cases described in the literature.

Case Presentation

In January 2023, a 77-year-old man was referred to the department of maxillo-facial surgery at Villeneuve-Saint-Georges Hospital in France with a history of a left mandibular fracture that occurred while eating 15 days ago. Prior to his visit, a cure of antibiotics (amoxicillin 3g per day for 10 days) had been prescribed by the surgeon who examined him in a private clinic. The patient's medical history was otherwise unremarkable. In particular, no tobacco or alcohol misuse was reported.

Extra-oral examination revealed painful trismus with 2.5 cm of mouth opening without any sensitive disorder (paresthesia/hyperesthesia) or swelling noticed in the left buccal region. No lymphadenopathy was palpable on submandibular and cervical examination. Intra-oral examination revealed signs of malocclusion with a deviated dental midline toward the fracture and an inability to bring the teeth together. No mucosal abnormalities were present on the buccal and lingual gingiva except for a slight erythema in the left retromolar region. The tooth n° 37 was painful on palpation with physiological mobility and no sign of pus discharge. A panoramic radiograph showed a cyst-like lesion with ill-defined borders that extended from the distal part of the third impacted molar to the mesial part of the second molar (Figure 1). The lesion was associated with a fracture of the left mandibular angle. No teeth resorption was observed and the infra-

How to cite this article

Calvin W, Ullmann N, Toure G (August 01, 2024) Pathological Fracture on a Cyst-Like Mandibular Lesion Revealing a Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma: A Rare Clinical Case and Review of the Literature. Cureus 16(8): e65967. DOI 10.7759/cureus.65967

alveolar nerve canal seemed to be displaced on the lower part of the mandible. A pre-operative enhanced CT revealed a lesion of the size 28 x 15 mm invading the infra-alveolar nerve canal with perforations of the buccal and lingual cortical plates (Figure 2).



FIGURE 1: Pre-operative radiological findings

A panoramic radiograph showing a cyst-like lesion with ill-defined borders that extended from the distal part of the third impacted molar to the mesial part of the second molar.



FIGURE 2: Pre-operative radiological findings

Contrast-enhanced computed tomography showing an osteolytic lesion with invasion of the infra-alveolar nerve canal and bi-cortical perforation (blue arrows).

Based on these findings, a provisional diagnosis of a dentigerous cyst with mandibular pathological fracture was made and surgical enucleation of the lesion was scheduled under general anesthesia with extraction of the left wisdom tooth and osteosynthesis using a titanium reconstruction plate. The specimen was sent for histopathological examination. The extirpated surgical specimen consisted of a set of six fragments measuring from 2.8 x 1 cm to 0.8 x 0.3 cm. Microscopic examination was consistent with a moderately differentiated intraosseous squamous cell carcinoma arising de novo with a strong P16 expression and poorly keratinized. In light of this diagnosis, further imaging was performed to exclude potential differential diagnosis and for the assessment of the tumor's extension. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) revealed infiltration of the left horizontal branch of the mandible with peripheral enhancement and reactive thickening of the soft tissues (Figure 3). The CT of the head and neck and thoraco-abdominopelvic region showed no evidence of lymphadenopathy or distant metastasis. The positron emission tomography (PET) scan showed a hypermetabolic lesion with a lytic aspect in contact with the left mandibular osteosynthesis material with no argument for loco-regional or distant extension (Figure 4). A panendoscopy was also performed as a screening examination for simultaneous primary tumors, which showed no suspect lesion upon the upper aero-digestive tract. A percutaneous gastrostomy was also executed at the same time for postoperative nourishing conditions.

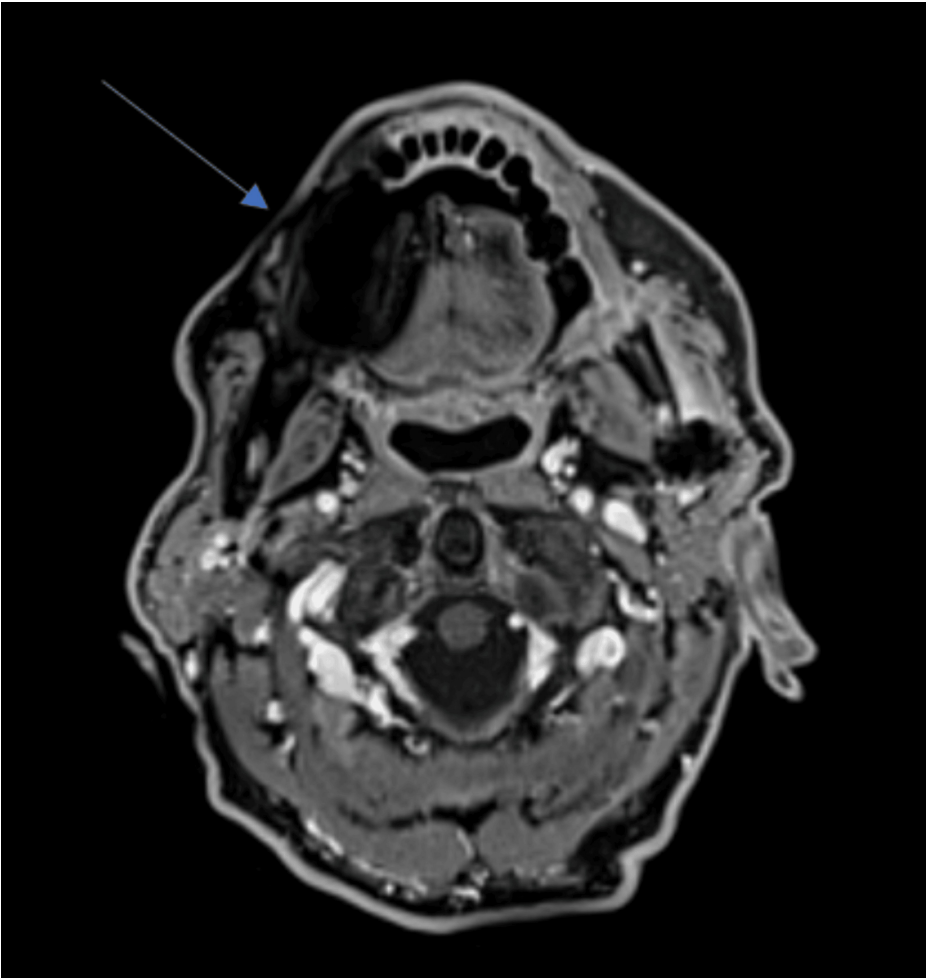


FIGURE 3: Assessment of the radiological extension

Head and neck contrast-enhanced magnetic resonance imaging revealing an infiltration of the left mandible corpus with peripheral enhancement (blue arrow).

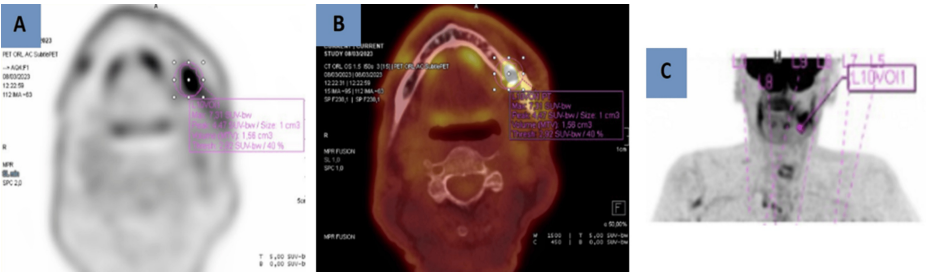


FIGURE 4: Assessment of the radiological extension

Axial 18F-FDG PET (A), axial-fused PET/CT (B), and MIP (C) images showing intense focal focus (SUV max 7.3) corresponding to a lytic lesion located between the two screws anterior osteosynthesis material at the base of the ascending ramus of the left mandible, continuing toward the horizontal branch of the mandible. No laterocervical or supraclavicular lymph node fixation is detected.

PET: positron emission tomography, CT: computed tomography, MIP: maximum intensity

The results were presented in a multidisciplinary consultation meeting and a left interruptive mandibulectomy with homolateral neck dissection and reconstruction with a fibular free flap was proposed with postoperative radiotherapy (Figure 5). The lesion was considered stage IV because of the initial bone involvement. The patient underwent an intervention in March 2023: a surgical piece of 8 x 4.5 x 3 cm was resected and the results of the first biopsy were confirmed (Figures 6, 7). The definitive results consisted of

an intraosseous squamous cell carcinoma with free surgical margins and no lymph node metastasis for a total of 46 lymph nodes removed.

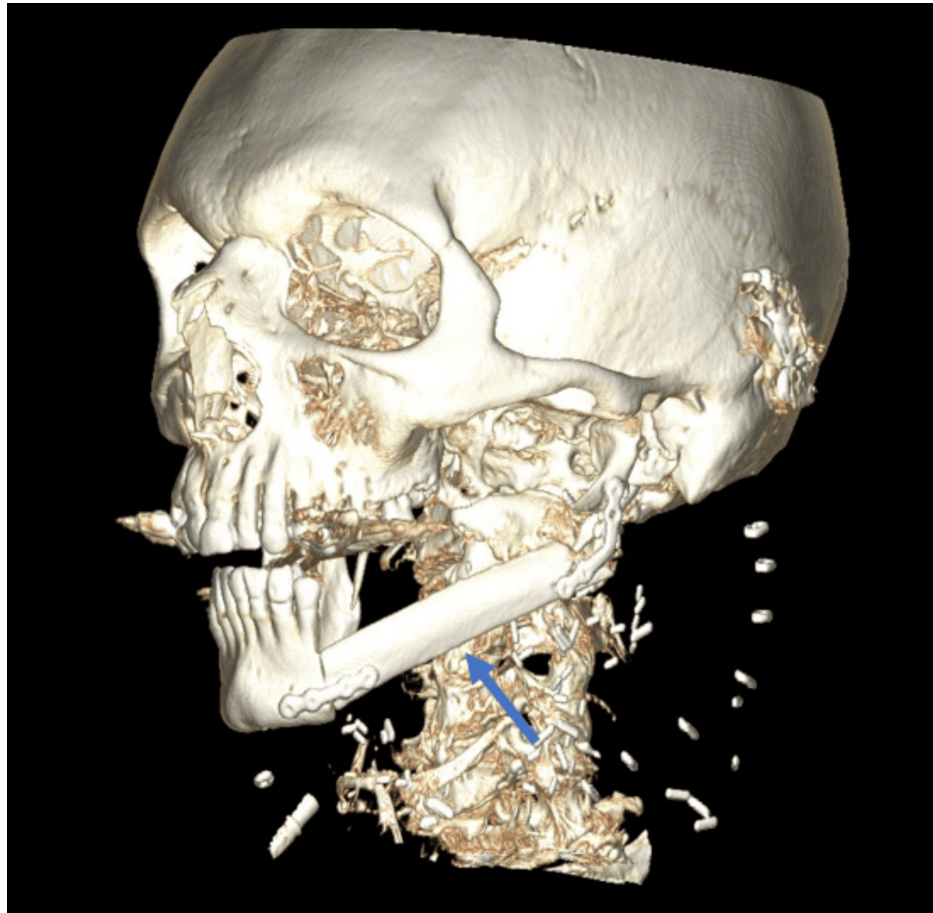


FIGURE 5: Postoperative three-dimensional scanner reconstruction imaging

Fibular free flap reconstruction of the left mandibular defect (blue arrow).

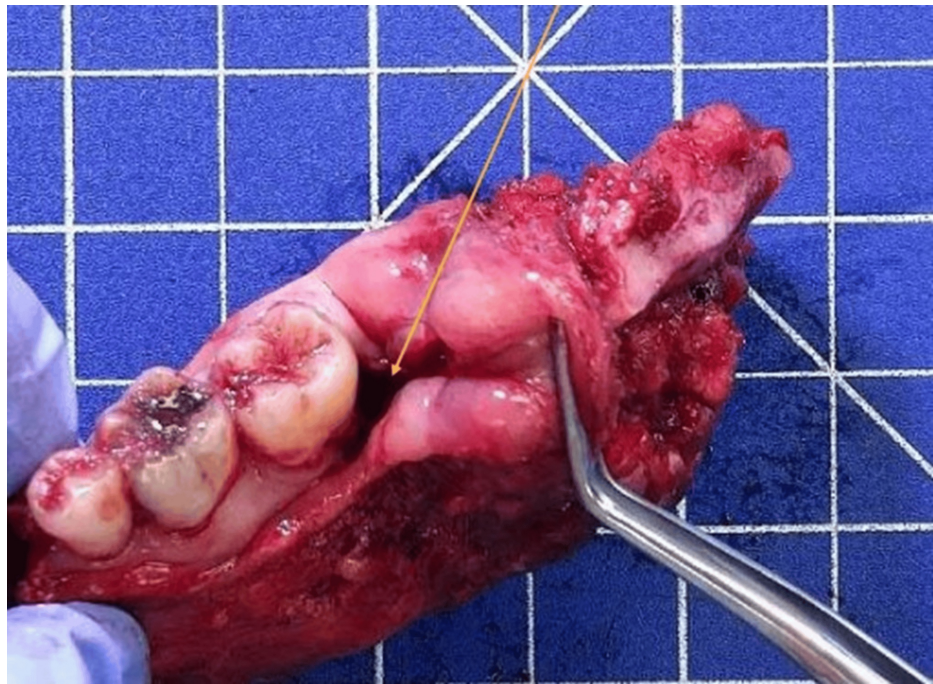


FIGURE 6: Histopathological findings of the surgical specimen

Macroscopic examination of the resected left mandible sized 8 x 4.5 x 3 cm (yellow arrow).

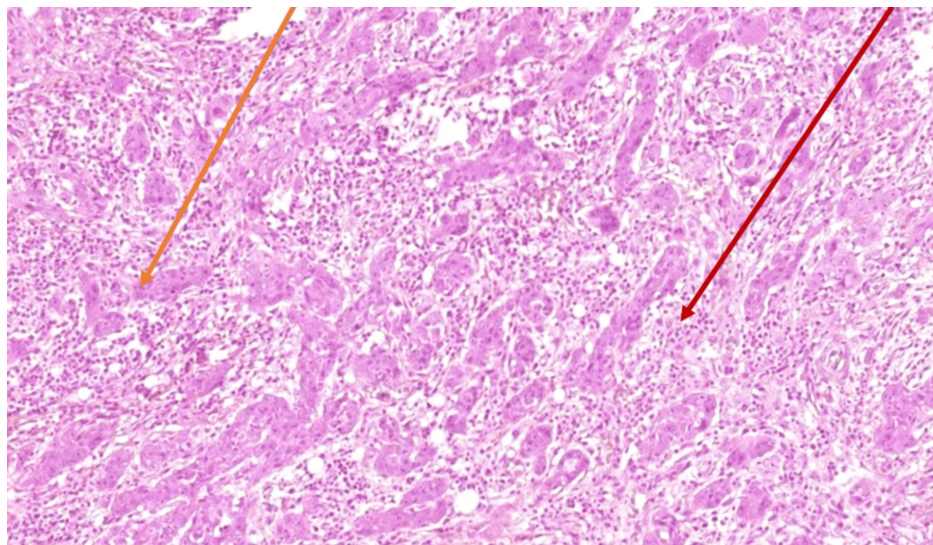


FIGURE 7: Histopathological findings of the surgical specimen

Microscopic examination (hematoxylin and eosin (H&E) staining; magnification, 200x ; scale bar, 50µm) showing a fibro-inflammatory tissue (red arrow) comprising a tumor proliferation made of nests and masses of medium- to large-sized cells with a few foci of keratinization and a few cell union bridges. A multitude of cytonuclear atypia with atypical mitoses (orange arrow). This tumor proliferation invades the bone tissue with lots of bony spaces surrounded by tumor masses.

During the postoperative phase, an episode of nosocomial pneumopathy with septic shock caused by *Morganella morganii* occurred 10 days after surgery and led the patient to intensive care. The infection gradually reduced under a high dose of antibiotics (Tazocillin and Amikacin) and the patient was discharged 27 days after surgery. He completed adjuvant radiotherapy with a total of 33 sessions, which ended in June 2023. Sixteen months after the surgery the patient remains free of disease.

Discussion

PIOSCC is an uncommon form of oral cancer, which originates within the jawbone and does not initially involve the oral mucosa. Instead, it develops from residual odontogenic epithelium. The exact pathogenesis remains unknown and no risk factor has clearly been identified; especially alcohol and tobacco misuse seem not to be implied in contrast to classical oral squamous cell carcinoma. Nonetheless, evidence suggests that prolonged inflammation and/or infection may contribute to the development of SCC with prolonged exposure to chronic inflammation, which represents a trigger for malignant transformation of the epithelium [3, 4].

To meet the specific criteria for diagnosis, several conditions must be satisfied. These include the absence of oral ulceration or any communication with the surrounding mucosa, the absence of an unrelated primary tumor at the time of diagnosis, and histologic evidence of the presence of squamous cell carcinoma. WHO proposed a recent classification with different subtypes depending on the origins of the odontogenic epithelium: PIOSCC arising de novo (type 1), PIOSCC originating from the lining of an odontogenic cyst (type 2), or from a benign odontogenic tumor such as a keratocyst or an ameloblastoma (type 3) [5]. Intraosseous carcinomas, in most cases, originate from the epithelial lining of odontogenic cysts, particularly from radicular, residual, and dentigerous cysts.

The clinical presentation is unspecific, but some variables were more frequent, which makes it possible to identify potential clinical "red flags", which should draw the attention of the practitioner: a middle-aged male (average age of 69.3 years old) who complains about a mandibular painful swelling and/or numbness or hypoesthesia and tooth loss [6,7]. History of tooth extraction is also frequently reported, which raises some questions about the physiopathology of the lesion: does the tumor originate from the remnants of post-extractional tissues or was the tumor causing tooth mobility that later motivated the extraction? Actually, focusing on just a specific population is risky as it can lead to missed diagnosis: as highlighted by Hyun Jun Oh et al., 12 cases already occurred in the pediatric population (ages ranged from 4 to 18 years) [8]. Moreover, a significant number of patients are completely asymptomatic or present only discrete symptoms and the lesion is revealed on a routine radiopanoramic [7]. Therefore, physicians should proceed carefully and particular attention should be paid on radiologic findings. However, PIOSCC often masquerades as a common odontogenic cyst due to its various presentations, which often leads to a delay in diagnosis and contributes to the unfavorable prognosis associated with this tumor. The survival rate at two and five years was 68.9% and 38.8%, respectively [9]. In a recent publication, Garzino-Demo et al. tried to identify the clinical and radiological characteristics of SCC arising from an odontogenic cyst: the lesion often presented as an osteolytic mass with diffuse cortical discontinuity, intense periosteum reaction, peripheral remineralization and dislocation of the inferior alveolar nerve (IAN) [10]. One other striking element is the absence of root resorption, classically expected in other benign lesions, with a typical "floating teeth" appearance implying the fast expansion of the lesion [11]. In our case, the clinical presentation was dominated by the pathological fracture, which explained the pain and the limitation of the mouth opening, but after a retrospective review, some radiologic features were suspected because of the absence of cortical expansion and tooth resorption, which is quite unusual for a benign cyst and the irregular borders. In consequence, despite having any pathognomical pattern, meeting some of those clinical and radiological records should prompt a more cautious approach, leading to an incisional biopsy to obtain a definitive histologic diagnosis every time there is an incertitude. Identifying those characteristics is, in fact, essential for a prompt diagnosis and an effective treatment.

The prognosis for PIOSCC is generally unfavorable, characterized by low survival rates and a tendency for recurrence and metastatic localization. In fact, a significant number of patients were poorly treated because the initial diagnosis was incorrect. Positive node metastases serve as a significant prognostic indicator for PIOSCC, along with a high histological grade and advanced N classification, all of which are associated with poorer outcomes (9). Additionally, cases of SCC originating from cysts tend to have a more favorable prognosis compared to those arising de novo [12].

Conclusions

Primary intraosseous squamous cell carcinoma often presents some radiological features including osteolytic bone erosion with cortical perforation, periosteum reaction, infiltration of the inferior alveolar nerve, and a floating teeth appearance, which should lead to a careful diagnostic approach when detected. Thus, a comprehensive radiological evaluation is imperative to reduce the risk of misdiagnosis and to ensure the implementation of appropriate treatment strategies. Early diagnosis is indeed a key to a better prognosis of this pathology.

Additional Information

Author Contributions

All authors have reviewed the final version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Concept and design: William Calvin, Gaoussou Toure

Acquisition, analysis, or interpretation of data: William Calvin, Gaoussou Toure, Nicolas Ullmann

Drafting of the manuscript: William Calvin, Gaoussou Toure

Critical review of the manuscript for important intellectual content: William Calvin, Gaoussou Toure, Nicolas Ullmann

Supervision: Gaoussou Toure

Disclosures

Human subjects: Consent was obtained or waived by all participants in this study. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

1. Jing W, Xuan M, Lin Y, et al.: Odontogenic tumours: a retrospective study of 1642 cases in a Chinese population. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007, 36:20-5. [10.1016/j.ijom.2006.10.011](https://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.10.011)
2. Adebayo ET, Ajike SO, Adekeye EO: A review of 318 odontogenic tumors in Kaduna, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005, 63:811-9. [10.1016/j.joms.2004.03.022](https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.03.022)
3. Borrás-Ferreres J, Sánchez-Torres A, Gay-Escoda C: Malignant changes developing from odontogenic cysts: a systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2016, 8:e622-8. [10.4317/jced.53256](https://doi.org/10.4317/jced.53256)
4. Scheer M, Koch AM, Drebber U, Kübler AC: Primary intraosseous carcinoma of the jaws arising from an odontogenic cyst - a case report. *J Craniomaxillofac Surg.* 2004, 32:166-9. [10.1016/j.jcms.2003.12.005](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2003.12.005)
5. Sui Y, Tanimoto K, Taguchi A, Wada T: Primary intraosseous carcinoma: review of the literature and diagnostic criteria. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994, 52:580-3. [10.1016/0278-2391\(94\)90094-9](https://doi.org/10.1016/0278-2391(94)90094-9)
6. Wang C, Kim K, Li D, et al.: Primary intraosseous malignancies: a 10-year retrospective cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021, 132:153-62. [10.1016/j.oooo.2021.02.001](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.02.001)
7. de Moraes EF, Carlan LM, de Farias Moraes HG, Pinheiro JC, Martins HD, Barboza CA, de Almeida Freitas R: Primary intraosseous squamous cell carcinoma involving the jaw bones: a systematic review and update. *Head Neck Pathol.* 2021, 15:608-16. [10.1007/s12105-020-01234-z](https://doi.org/10.1007/s12105-020-01234-z)
8. Oh HJ, Shin DW, Yoon HJ, Myoung H, Kim SM: Primary intraosseous carcinoma in the pediatric and adolescent mandible. *World J Surg Oncol.* 2022, 20:25. [10.1186/s12957-021-02465-2](https://doi.org/10.1186/s12957-021-02465-2)
9. Wenguan X, Hao S, Xiaofeng Q, Zhiyong W, Yufeng W, Qingang H, Wei H: Prognostic factors of primary intraosseous squamous cell carcinoma (PIOSCC): a retrospective review. *PLoS One.* 2016, 11:e0153646. [10.1371/journal.pone.0153646](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153646)
10. Garzino-Demo P, Bianchi C, Romeo I, Malandrino MC, Cocis S: PIC developing from odontogenic cysts: clinical and radiological considerations on a series of 6 cases. *Oral Maxillofac Surg Cases.* 2020, 6:100139-10. [10.1016/j.omsc.2019.100139](https://doi.org/10.1016/j.omsc.2019.100139)
11. Huang JW, Luo HY, Li Q, Li TJ: Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws. Clinicopathologic presentation and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med.* 2009, 133:1834-40. [10.5858/133.11.1834](https://doi.org/10.5858/133.11.1834)
12. Yasuoka T, Yonemoto K, Kato Y, Tatematsu N: Squamous cell carcinoma arising in a dentigerous cyst. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000, 58:900-5. [10.1053/joms.2000.8219](https://doi.org/10.1053/joms.2000.8219)

II – Caractéristiques sémiologiques du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires : *une scoping review de la littérature scientifique*

Comme mentionné précédemment (voir partie I), le carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires est une entité méconnue des différents spécialistes de la région oro-faciale. Cette méconnaissance est à l'origine d'une errance diagnostique notable et vraisemblablement d'une perte de chance pour les patients qui en sont atteints.

Afin d'améliorer le diagnostic - et donc la prise en charge - du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires, il a été décidé de procéder à une revue systématique de la littérature scientifique selon une approche de « scoping review » compte-tenu du peu de données existantes sur cette entité récemment décrite.

Ce travail en cours de publication est présenté ci-après.

Calvin W, Gautier G, Moreau N. *Semiological characteristics of primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws: a scoping review of the literature.* [In preparation]

Semiological characteristics of primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws: a scoping review of the literature

William CALVIN¹, Guillaume GAUTIER¹, Nathan MOREAU^{1,2}

1 - Department of Oral Medicine and Oral Surgery, Bretonneau Hospital, Paris, France

2 – UFR d’Odontologie, Faculté de Santé, Université Paris Cité, F-75006, Paris, France

3 – Laboratory of Orofacial Neurobiology, EA 7543, Université Paris Cité, F-75006, Paris, France

Corresponding author:

Pr Nathan MOREAU: nathan.moreau@u-paris.fr

Abstract :

Keywords : Primary intraosseous squamous cell carcinoma, odontogenic carcinoma, intraosseous neoplasm, malignancy, semiological characteristics

1- Introduction:

Worldwide the high incidence of oral cancer and its tendency to be diagnosed at advanced stages raises significant public health challenges. Early diagnosis is a critical concern as 70% of oral cavity cancers are identified after significant delay, reducing the chances of successful treatment [1]. Among these, primary intraosseous squamous cell carcinoma (PIOSCC) of the jaws is a rare condition first identified about a 100 years ago, accounting for approximately 1-2% of all oral carcinomas. Despite being one of the most common malignant jaw tumors, this entity is still underrecognized by many dental and medical practitioners.

PIOSCC emerges from remnants of odontogenic epithelium within the jawbone and does not initially affect the oral mucosa. Unlike oral squamous cell carcinoma, it is not associated with tobacco or alcohol consumption. The precise mechanisms behind its development remain unclear. However, multiple factors such as chronic inflammation, periodontitis and/or genetic mutations are believed to play significant roles in triggering the malignant transformation of the epithelium over time [2, 3]. A classification by Eversole et al. categorizes PIOSCC into three different subtypes based on the underlying pathophysiological process: solid tumors invading marrow spaces and originating from epithelial rests of Malassez (type 1), squamous cancers arising from odontogenic cyst linings (type 2), and squamous cancers associated with other benign epithelial odontogenic tumors (type 3) [4].

The key issue with PIOSCC is that its initial presentation is highly nonspecific: it often mimics common dental disorders and can also arise from benign lesions without any clear warning signs at early stages [5]. This contributes to frequent diagnostic delay and associated poor prognosis. Despite previous reports, available data on the clinico-radiologic features of PIOSCC are still very limited due to its rarity, complicating early detection, especially for the non-specialist. Additionally, lack of a standardized staging system or treatment guidelines add to the complexity of its management. This article aims to review the scientific literature to identify the specific semiological features of PIOSCC, so as to facilitate early accurate diagnosis and eventually more effective treatment. We conducted a scoping review of the relevant literature with the working hypothesis that each PIOSCC subtype may represent a distinct entity with unique clinical and radiological features.

2- Materiel and Methods:

A review of the available scientific articles on primary intra-osseous squamous cell carcinoma of the jaws was performed using a scoping review methodology and according to the Preferred Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) guidelines [6].

2.1- Scientific question

The review was conducted to answer the following scientific question: *What are the epidemiological, clinicopathological and radiologic characteristics of PIOSCC of the jaws ?*

Database search strategy and relevant keywords were chosen after detailing the scientific question using the PICOS model:

- *Population (P)* = All patients reporting cases of PIOSCC of the jaws
- *Intervention (I)* = Epidemiological, clinico-radiological, histopathological characteristics of PIOSCC and treatment modalities
- *Comparison (C)* = none
- *Outcome (O)* = Positive diagnosis of PIOSCC (based on proper histopathologic findings)
- *Study types (S)* = All study types: randomized controlled clinical trials, meta-analyses, systematic review, prospective/retrospective cohort studies, case series, case reports and editorials/letters

2.2- Databases and keywords

A literature search was conducted in December 2022 in PubMed/MEDLINE[®] and Cochrane[®] databases, Scopus, Science Direct, Web of Science, Embase, and in the online archives of the Journal of Oral Medicine and Oral Surgery and of the Journal of Stomatology Oral and Maxillofacial Surgery. An additional search was conducted on a search engine (Google[®]) and in the references of the selected articles to ensure no potential study was missed in the final review.

The databases were queried using a combination of the following keywords: « primary », « intraosseous », « squamous cell carcinoma », « jaws ».

For the PubMed/MEDLINE[®] database, the following research equation was used: [(« Primary intraosseous squamous cell carcinoma [tw] » OR « intraosseous carcinoma [tw]» OR « intraosseous malignancy [tw]»)] AND [(« jaw [tw]» OR « jawbone [tw]» OR « maxilla [tw]» OR « mandible [tw]»)]

2.3- Inclusion criteria

Articles were included in the analysis when they met the diagnostic criteria of PIOSCC that were proposed in 1994 by Swei Y et al. which are commonly accepted for every publication on this topic so far [7]. The case should therefore met the following 4 specifics criteria:

- 1- Absence of ulceration in the overlying oral mucosa (except when it can be explained by another factor such as trauma, tooth extraction or a previous biopsy...);
- 2- Histopathological confirmation of squamous cell carcinoma;
- 3- Absence of a distant primary tumor at the time of diagnosis;
- 4- Radiographic evidence of an osteolytic lesion that is entirely or mostly surrounded by the jaw bones.

All studies that met the previous criteria were included, regardless of the time or language of publication. Even incomplete reports were considered, as they could still offer valuable insights into epidemiological characteristics or provide other relevant clinical or radiological information. However, only single case reports and case series were included in the final analysis: systematic review, editorial letters, clinico-pathological studies and diagnostical studies were useful in elaborating the methodology of this scoping review but were excluded to avoid duplicate patient records.

2.4- Non-inclusion criteria

Studies involving other oral cancers (oral squamous cell carcinoma, verrucous intraosseous squamous cell carcinoma, intraosseous mucoepidermoid carcinoma, intraosseous clear-cell odontogenic carcinoma, sclerosing odontogenic carcinoma, intraosseous rhabdomyosarcoma...), *in vivo and in vitro* preclinical studies and veterinary case studies were not included in the analysis. Finally, publications reporting cases that met the inclusion criteria but that were not available in full version were not included in the final analysis.

2.5- Methodological quality assessment

The quality of studies was assessed using 2 different scales. The CARE guidelines which provide a qualitative checklist that helps identify well-written and transparent observational studies and case reports was beneficial to evaluate quality of clinicopathological records [8]. Additionally, since a significant portion of the results pertained to radiological features and depended on the medical imaging provided by the authors, a methodological quality scale for radiologic studies was developed to assess the reliability of the results. Five questions were applied : Are medical images provided? Are there two and three dimensional images or a least 2 different slices? Are the images of good quality? Does the field of view show the entire lesion? Is the conclusion in adequation with the images? A score out of 5 was then assessed for every study that provided radiological findings and the results were transpose to a percentage.

The results of the methodological assessment for both clinical and radiological investigations of all single clinical case studies included in the final analysis is shown in appendix I.

2.6- Review conduct

1- *Data Collection*: One author (WC) conducted a thorough search in relevant databases using predefined keywords. A second author (NM) conducted the same search in parallel to ascertain that all relevant studies were correctly identified. Every publication meeting the inclusion criteria, without any non-inclusion criteria, were gathered. Additionally, references from previously retrieved papers were also screened to incorporate them in the review. Duplicate studies were removed and data collection ceased on January 2024.

2- *Data Extraction*: Relevant data was systematically collected using a standardized Microsoft EXCEL[®] spreadsheet (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) and specific parameters were systematically reported:

- Epidemiological reports (age, sex and potential oncological risk factors);
- Clinical data : localization (« anterior » for the incisor-canine region and « posterior » for the premolo-molar region) (Figure 1), presence of absence of symptomatology (swelling, trismus, facial pain, trigeminal involvement [paresthesia, dysesthesia, hypo/hyperesthesia...], tooth mobility, infection, erythema, ocular involvement, pathological fracture);

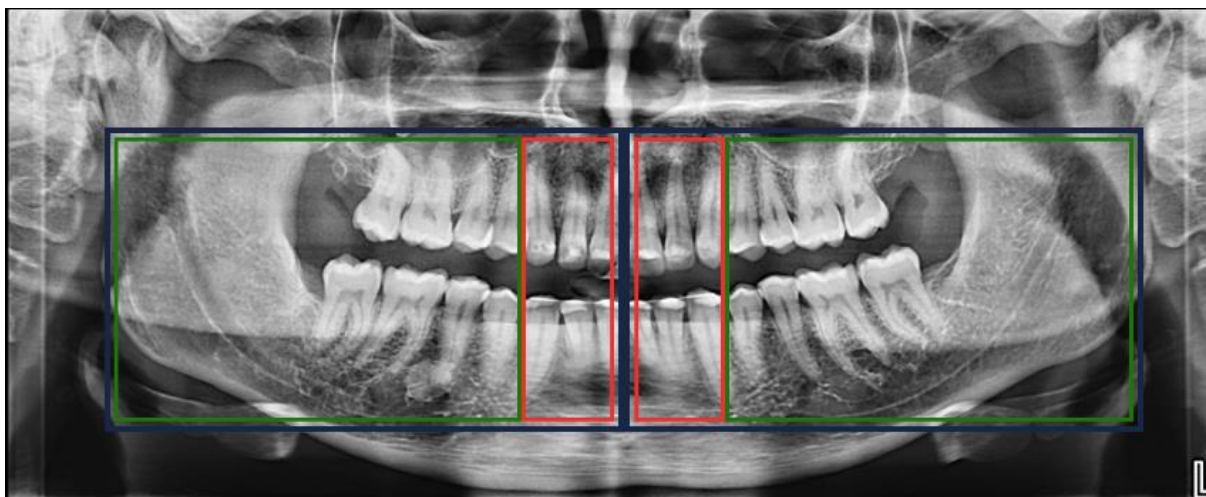


Figure 1: Anatomical landmarks for assessing the expansion of the lesion, illustrated on a panoramic radiograph Red: anterior region (incisor-canine), green: posterior region (premolo-molar and ramus), blue: antero-posterior region

- Radiological data : size of the lesion, density, locularity, aspect of the border and the peripheric cortical, presence of a cortical perforation/expansion, destruction or displacement of the inferior alveolar nerve (IAN), periosteal reaction, radio-opaque foci, sclerosis, peripheric mineralization, gas bubble appearance, and the repercussion on the adjacent teeth (displacement, root resorption or anormal tooth eruption). Two dimensional and three dimensional radiological data were collected separately.
- Histological data : degree of differentiation (well to poorly differentiated), pattern of keratinization;
- Diagnostic data : initial diagnosis, time before accurate diagnosis, performance of a biopsy before removal of the lesion;
- Treatment data: treatment provided, follow-up period, recurrence.

All data was collected individually and classified according to subtype (1, 2 or 3) with the hypothesis that every subtype could have distinct clinical and radiological presentations. A global evaluation gathering all data regardless of subtype was also conducted on a larger number of patients as the subtype wasn't always mentioned in case reports and case series.

3- *Data Analysis*: Analysis of the collected data was performed separately by two authors (WC and GG) who independently reported all the parameters on a separate Excel spreadsheet. In case of disagreement, a third author (NM) reanalyzed the data and made the final decision regarding the conflicting items. Qualitative and quantitative analysis were then conducted to answer the scientific question, focusing on potential discriminant factors of PIOSCC of the jaws.

4- *Data Reporting*: The manuscript was drafted by two authors (WC and NM). All authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript before submission.

2.7 - Data analysis

Clinicopathological data was presented descriptively. Variables were assessed as « yes/no » or « NR » (not reported) if the data wasn't mentioned in the text or available in the figures. For some features, analyses were made after removing patients for whom the criterion wasn't relevant. For example,

lingual cortical perforation was evaluated after excluding all cases that occurred in the maxilla. *The XX test was used to compare clinicopathological variables.* All analyses were performed using XX. The thresholds for statistical significance for overall effect tests was set at 0.05.

All primary data are available in the supplementary appendix. To ensure accuracy and to obtain the most reliable results, final analysis was conducted after excluding unreported cases.

3- Results:

3.1 - Study selection

The scoping review identified 134 articles of which 119 met the inclusion criteria and were included in the final analysis for a total of 429 cases of PIOSCC diagnosed in the jaws. All studies were published over a period ranging from 1974 to 2023. The study flowchart is presented in Figure 2.

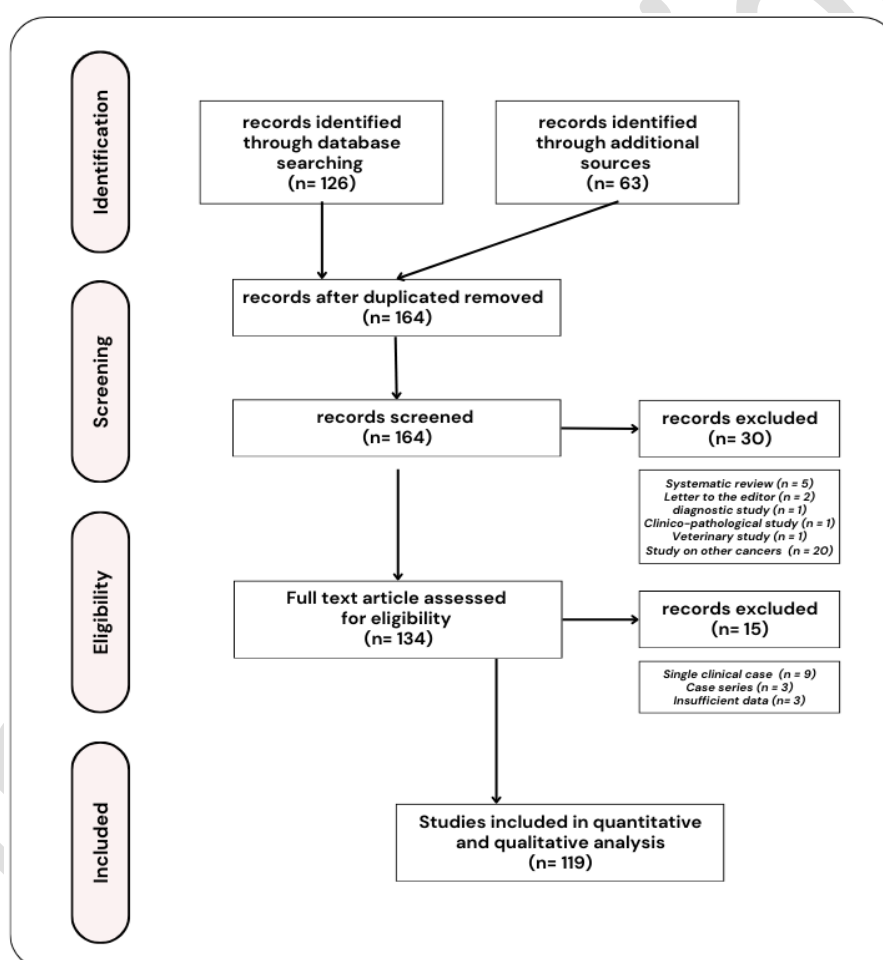


Figure 2: Study flowchart (following PRISMA-ScR guidelines)

Of the 119 selected articles, there were 89 single clinical case reports and 30 case series. The sample size of the case series was: 2 (n = 10), 3 (n = 6), 4 (n = 1), 5 (n = 2), 6 (n = 4), 9 (n = 1), 28 (n = 1), 30 (n = 1), 36 (n = 1), 39 (n = 1), 45 (n = 1), 77 (n = 1). The publication languages of the selected articles were mostly English (n = 111), followed by French (n = 2), Spanish (n = 2), Portuguese (n = 1), Turkish (n = 1), Chinese (n = 1) and Korean (n = 1). The articles selected for the present scoping review are listed in appendix I. Data from the included case reports are summarized in appendix II, representing all the available data on PIOSCC to date.

3.2 - Features of PIOSCC type 1 (*de novo*)

A total of 69 patients with PIOSCC arising *de novo* were reported. The mean age at diagnosis was 53.4 years (range: 14-82 years). There was a male predominance with a male to female ratio of 1.6. The mean delay between inaugural symptoms and diagnosis was 5.34 months. Malignancy was the most frequent hypothesis, leading to a biopsy being performed in 42 cases (76,3%). The posterior region of the mandible was involved in 42 cases (60,8%) and the size of the lesion, evaluated by its largest dimension, was between 2 and 4 cm in 9 cases (36%) and > 4 cm in 10 cases (40%). The chief complaint was jaw swelling (72.4%) and facial pain (68.4%), followed by trigeminal impairment (59.4%), tooth mobility (41.9%), trismus (34.7%), erythema (20%) and infection (17.5%). Some patients also complained of non-healing oral ulcerations or extraction sockets (14.9%), and in 9 cases (13.4%) the extension of the lesion was responsible of a pathological fracture of the mandible at the time of diagnosis. On radiographic examination, a radiolucent lesion with osteolytic bone change was observed in all cases. The tumor was mostly multilocular (66.1%) with irregular borders (83.1%) and no peripheric enhancement (91.4%). A cortical perforation was observed in all cases, essentially at the expense of the lingual cortex (84.6%) with destruction of the inferior alveolar nerve (72.3%). On three-dimensional (3D) analysis, twenty-three of the lesions (65.7%) were found to be associated with an intense periosteal reaction and twenty-four (68.6%) with a peripheral remineralization. Some specific aspect such as radio-opaque foci and a gas-bubble appearance which consists of islands of small radio-transparent foci were found in 36.1% and 21.6% of cases respectively. According to postoperative histologic reports the most frequent lesion was a well-differentiated keratinizing SCC. Regional lymph node metastasis was identified histologically in only 16 out of 48 patients who had a lymphadenectomy reported (33.3%). The initial treatment modality consisted of a surgical tumor-free margin resection in most of the cases with an additional neck dissection in 46 cases (39.1%). Only 2 patients received chemotherapy alone (2.9%) and 1 patient refused surgery. The mean follow-up period was 28 months (range: 4-144 months). During that time, a recurrence occurred in 7 cases (14%). At the end of the follow-up period, 5 patients had died of their cancer, all within a year after initial treatment.

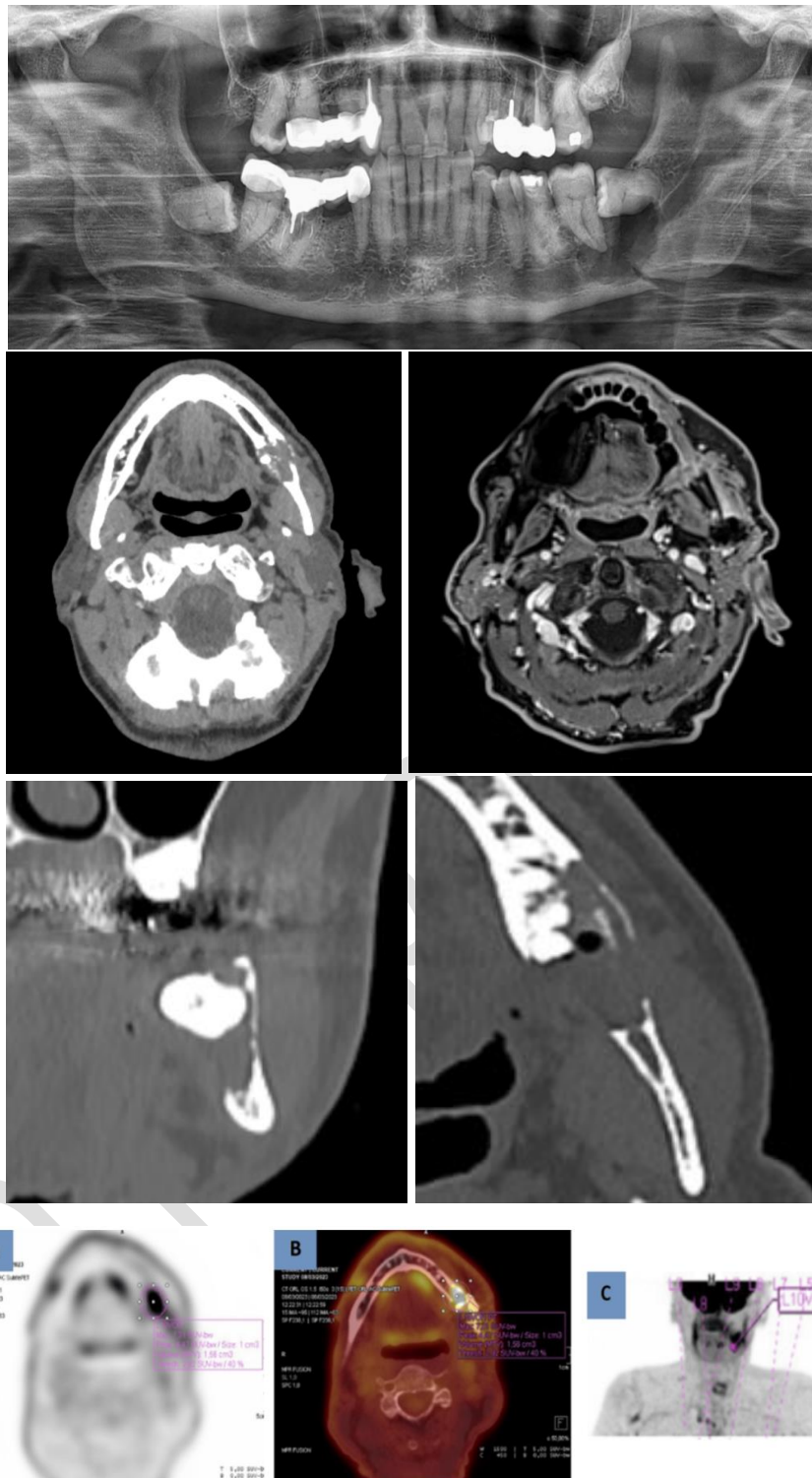


Figure 3: Radiological assessment of a *de novo* PIOSCC that led to a pathological fracture of the left angle of the mandible

Panoramic radiograph showing a cyst-like lesion with ill-defined borders that extended from the distal part of the third impacted molar to the mesial part of the second molar with a « floating teeth appearance ». CE-CT showing an osteolytic lesion with invasion of the mandibular canal and bi-cortical perforation, periosteal reaction (yellow arrow), peripheral remineralization (green arrow) and radio-opaque foci (red arrow)

Head and neck CE-MRI imaging revealing an infiltration of the left mandible corpus with peripheral enhancement

3.3 - Features of PIOSCC type 2 (arising from odontogenic cysts)

A total of 77 patients with PIOSCC arising from an odontogenic cyst were identified. The mean age at diagnosis was 50.8 years (range: 5-84 years). There were 51 men (65.7%) and 26 women (34.3%) with a male to female ratio of 2. The mean diagnostic delay was 16.7 months. A benign odontogenic cyst was first suspected in most cases (47.1%) and a biopsy was performed in only 36 cases (60%). The lesion was located in the mandible in 57 cases (80.2%) and in the maxilla in 14 cases (19.8%). The posterior region of the mandible was the first localization with 54.9% of all cases and the size was between 2 and 4 cm for 15 cases (60%) and > 4 cm for 8 cases (32%). Jaw swelling was the most common presenting feature in 58 patients (84.1%). A total of 40 of the patients (71.4%) also complained of facial pain and 17 patients (45.9%) presented trigeminal involvement. A patent infection with purulent discharge and/or a chronic fistula was significant in 39.5% of the cases. Radiographically, the tumors were mostly unilocular (69.4%) without any peripheric enhancement (69.5%) and the margins were ill-defined in 36 cases (58.1%) and relatively well-defined in 26 cases (41.9%). Of the 57 mandibular tumors, a lingual cortical perforation (90.3%) was frequently associated (90.3%) with destruction (48.9%) or displacement (28.9%) of the IAN. Based on computed-tomography evaluation, the lesions were found to be associated with periosteal reaction (56.3%), peripheral remineralization (60%) and cortical expansion (53.3%). Twenty-seven tumors (47.4%) were associated with an anormal tooth eruption, usually represented by an impacted wisdom tooth. Histologically, well-differentiated keratinizing SCC were predominant and the most common types of cysts found in the series were dentigerous cysts (41.4%) and keratocysts (38.6%) followed by radicular (11.4%) and residual (7.1%) cysts. Positive lymph node metastasis was detected in 14 out of the 60 patients who had lymphadenectomy (23.1%). A surgical tumor-free margin removal was attempted for 17 patients (24.6%); 20 patients also underwent a neck-dissection at the same time (29%) and 19 patients underwent surgery with neck-dissection followed by adjuvant radiotherapy (27.5%). Follow-up information was available for 50 patients and range from 2-128 months (with a mean period of 36 months). Recurrence occurred in only 8 patients (15.1%). At the end of follow-up period, 6 patients had died, 4 from a recurrence and 2 from another cause.

3.4 - Features of PIOSCC type 3 (arising from benign tumor)

There were only 2 cases of PIOSCC arising from a benign tumor reported, both developed from an ameloblastoma of the maxillary region. The time to diagnosis was between 8 and 48 months. Their clinico-radiological profile is shown in appendix II. One case is noteworthy because of an ocular involvement due to the major expansion of the lesion.

3.5 - Global analysis of all subtypes of PIOSCC

A total of 429 individual cases were included in this review. Among all selected patients, there were 67.7% of male and 32.3% of female patients for a male-to-female ratio of 2. The mean age of the patients at the time of diagnosis was 54.5 years (range: 5-84 years). The mean diagnostic delay was 9.75 months and a benign odontogenic cyst was most frequently suspected after initial investigations (37.2%). There were 178 cases (92.6%) found in the mandible whereas 32 cases (7.4%) occurred in the maxilla. Of the 178 mandibular tumors, 138 (65.7%) involved the posterior region, 12 (5.7%) occurred in the anterior region and 28 (13.3%) in the antero-posterior region. The largest dimension of the tumor was mostly > 4 cm (range 1.3-9.8cm) and only 14 out of 185 reported cases (7.5%) were entirely surrounded by cortical bone. At the initial stage, jaw swelling (74.4%), facial pain (66.3%) and trigeminal involvement (50.9%) were the most common presenting symptoms. Only 13 out of 152 cases (8.6%) were completely asymptomatic. The radiographic presentations ranged from well-defined (28.4%) to ill-defined (71.6%) radiolucent lesions with an equal proportion of unilocular (51.1%) and multilocular (48.8%) presentations. There was no peripheric enhancement in 105 cases (81.4%) and after removing edentulous patients, a tooth resorption was noticed in only 18 out of 91 cases (19.7%). Among all mandibular tumors, lingual cortical perforation was frequently observed (87.5%) as well as involvement of the IAN with either destruction (61.7%) or displacement (17.2%) of the nerve. Based on three-dimensional imaging, some radiological features were recurrent, such as periosteal reaction (63.3%), peripheral remineralization (66.6%) and the absence of a sclerotic border (95.5%). Few other features were less specific but reported in some cases, such as radio-opaque foci (25%) and a gas-bubble appearance (20.5%). On microscopic examination and with regards to the differentiation of PIOSCC, well-differentiated SCC (58.3%) with keratin formation (90.6%) were the most frequently observed. Lymphatic metastasis was observed in 36.9% of all cases while 63.1% of nodes were free of tumor on histology. The two most commonly planned treatment strategies were surgery combined with neck dissection (41.4%) and surgery with neck dissection followed by post-operative radiotherapy (26.2%). The average follow-up period was 27.8 months. A recurrence occurred in 50 out of 270 patients (18.5%).

The semiological characteristics of all reported cases of PIOSCC are summarized in Tables 1 to 5.

Table 1 : Demographic and diagnostic data of all reported cases of PIOSCC of the jaws									
		Type 1	N	Type 2	N	Type 3	N	Global	N
Age (mean, year)		53.4	(69/69)	50.8	(77/77)	50	(2/2)	54.5	(348/429)
Sex ratio (H/ F)		1.6	(59/69)	2	(77/77)	1	(2/2)	2	(429/429)
Risks factors	Tobacco	20.0%	(30/69)	14.8%	(27/77)	–	(0/2)	23.2%	(164/429)
	Alcohol	6.7%	(30/69)	0%	(27/77)	–	(0/2)	1.2%	(164/429)
	Tobacco + Alcohol	10.0%	(30/69)	7.4%	(27/77)	–	(0/2)	3.0%	(164/429)
	Betel nut	6.7%	(30/69)	0.0%	(27/77)	–	(0/2)	1.2%	(164/429)
	None	56.7%	(30/69)	77.8%	(27/77)	–	(0/2)	71.3%	(164/429)
Diagnostic delay (months)		5.34	(47/69)	16.7	(45/77)	28	(2/2)	9.75	(225/429)
Initial diagnosis	Odontogenic cyst	20.9%	(43/69)	47.1%	(51/77)	50%	(2/2)	37.3%	(102/429)
	Keratocyst	9.3%	(43/69)	17.6%	(51/77)	0%	(2/2)	12.7%	(102/429)
	Ameloblastoma	2.3%	(43/69)	5.9%	(51/77)	50%	(2/2)	4.9%	(102/429)
	Periapical infection	9.3%	(43/69)	2.0%	(51/77)	0%	(2/2)	6.9%	(102/429)
	Osteomyelitis	18.6%	(43/69)	7.8%	(51/77)	0%	(2/2)	11.8%	(102/429)
	Malignancy	23.3%	(43/69)	11.8%	(51/77)	0%	(2/2)	15.7%	(102/429)
	Other	16.3%	(43/69)	7.8%	(51/77)	0%	(2/2)	10.8%	(102/429)
Biopsy	Yes	76.4%	(55/69)	60.0%	(60/77)	0%	(1/2)	68.9%	(122/429)
	No	23.6%	(55/69)	40.0%	(60/77)	100%	(1/2)	31.1%	(122/429)

Table 2 : Clinical data of all reported cases of PIOSCC of the jaws										
			Type 1	N	Type 2	N	Type 3	N	Global	N
Location	Maxilla	Anterior	4.3%	(69/69)	9.9%	(71/77)	0.0%	(2/2)	6.2%	(210/429)
		Posterior	5.8%	(69/69)	5.6%	(71/77)	50.0%	(2/2)	5.7%	(210/429)
		Antero-posterior	8.7%	(69/69)	4.2%	(71/77)	50.0%	(2/2)	3.3%	(210/429)
	Mandible	Anterior	2.9%	(69/69)	4.2%	(71/77)	0.0%	(2/2)	5.7%	(210/429)
		Posterior	60.9%	(69/69)	54.9%	(71/77)	0.0%	(2/2)	65.7%	(210/429)
		Antero-posterior	17.4%	(69/69)	21.1%	(71/77)	0.0%	(2/2)	13.3%	(210/429)
Size (largest diameter, cm)		<2 cm	24.0%	(25/69)	8.0%	(25/77)	—	(0/2)	8.2%	(98/429)
		2cm- 4cm	36.0%	(25/69)	60.0%	(25/77)	—	(0/2)	38.8%	(98/429)
		>4 cm	40.0%	(25/69)	32.0%	(25/77)	—	(0/2)	53.1%	(98/429)
Symptomatology		Yes	92.4%	(66/69)	90.4%	(73/77)	100%	(2/2)	91.4%	(152/429)
		No	7.6%	(66/69)	9.6%	(73/77)	0%	(2/2)	8.6%	(152/429)
Swelling		Yes	72.4%	(58/69)	84.1%	(69/77)	100%	(2/2)	74.4%	(320/429)
		No	27.6%	(58/69)	15.9%	(69/77)	0%	(2/2)	25.6%	(320/429)
Trismus		Yes	34.8%	(23/69)	13.3%	(15/77)	0%	(1/2)	28.6%	(84/429)
		No	65.2%	(23/69)	86.7%	(15/77)	100%	(1/2)	71.4%	(84/429)
Facial pain		Yes	68.4%	(57/69)	71.4%	(56/77)	50%	(2/2)	66.3%	(196/429)
		No	31.6%	(57/69)	26.8%	(56/77)	50%	(2/2)	33.7%	(196/429)
Trigeminal involvement		Yes	59.5%	(37/69)	45.9%	(37/77)	0%	(1/2)	50.9%	(234/429)
		No	40.5%	(37/69)	54.1%	(37/77)	100%	(1/2)	49.1%	(234/429)
Tooth mobility		Yes	41.9%	(31/67)	33.3%	(15/73)	0%	(1/1)	59.1%	(66/422)
		No	41.9%	(31/67)	66.7%	(15/73)	100%	(1/1)	53.0%	(66/422)
Infection		Yes	17.5%	(40/69)	39.5%	(43/77)	0%	(2/2)	28.0%	(93/429)
		No	67.3%	(40/69)	60.5%	(43/77)	100%	(2/2)	72.0%	(93/429)
Ulceration		Yes	14.9%	(67/69)	1.4%	(73/77)	0%	(2/2)	16.7%	(22/429)
		No	85.1%	(67/69)	98.6%	(73/77)	100%	(2/2)	83.3%	(22/429)
Erythema		Yes	20.0%	(55/69)	11.3%	(62/77)	0%	(2/2)	6.8%	(281/429)
		No	80.0%	(55/69)	87.1%	(62/77)	100%	(2/2)	93.2%	(281/429)
Ocular involvement		Yes	0%	(67/69)	0%	(73/77)	50%	(2/2)	0.5%	(205/429)
		No	100%	(67/69)	100%	(73/77)	50%	(2/2)	99.5%	(205/429)
Pathological fracture		Yes	13.4%	(67/69)	4.1%	(73/77)	0%	(2/2)	7.2%	(305/429)
		no	86.6%	(67/69)	95.9%	(73/77)	100%	(2/2)	92.8%	(305/429)

Table 3 : Radiographic data of all reported cases of PIOSCC of the jaws										
			Type 1	N	Type 2	N	Type 3	N	Global	N
2D and/ or 3D	Locularity	Unilocular	33.9%	(59/69)	69.4%	(62/77)	50%	(2/2)	51.2%	(129/429)
		Multilocular	66.1%	(59/69)	30.6%	(62/77)	50%	(2/2)	48.8%	(129/429)
	Borders	Regular	16.9%	(59/69)	41.9%	(62/77)	—	(0/2)	28.4%	(169/429)
		Irregular	83.1%	(59/69)	58.1%	(62/77)	—	(0/2)	71.6%	(169/429)
	Peripheric aspect	Enhancement	8.6%	(58/69)	30.5%	(59/77)	—	(0/2)	18.6%	(129/429)
		No enhancement	91.4%	(58/69)	69.5%	(59/77)	—	(0/2)	81.4%	(129/429)
	Cortical perforation	uni-cortical	27.1%	(48/69)	16.7%	(42/77)	100%	(1/2)	54.6%	(185/429)
		bi-cortical	72.9%	(48/69)	81.0%	(42/77)	0%	(1/2)	38.9%	(185/429)
		None	0.0%	(48/69)	2.4%	(42/77)	0%	(1/2)	7.6%	(185/429)
	Lingual perforation	Yes	84.6%	(39/58)	90.3%	(31/66)	—	(2/2)	87.5%	(72/353)
		No	15.4%	(39/58)	9.7%	(31/66)	—	(2/2)	12.5%	(72/353)
	IAN involvement	Destruction	72.3%	(47/59)	48.9%	(45/66)	—	(2/2)	61.7%	(94/353)
		Displacement	6.4%	(47/59)	28.9%	(45/66)	—	(2/2)	17.0%	(94/353)
		None	21.3%	(47/59)	22.2%	(45/66)	—	(2/2)	21.3%	(94/353)
	Tooth resorption	Yes	11.9%	(42/57)	27.7%	(47/68)	—	(0/1)	19.8%	(91/409)
		No	88.1%	(42/57)	72.3%	(47/68)	—	(0/1)	80.2%	(91/409)
	Tooth displacement	Yes	9.3%	(43/57)	14.9%	(47/68)	—	(0/1)	12.1%	(91/409)
		No	90.7%	(43/57)	85.1%	(47/68)	—	(0/1)	87.9%	(91/409)
	Anormal tooth eruption	Yes	19.6%	(51/65)	47.4%	(57/75)	—	(0/1)	37.4%	(115/424)
		No	80.4%	(51/65)	52.6%	(57/75)	—	(0/1)	62.6%	(115/424)
2D	Periosteal reaction	Yes	18.4%	(49/69)	24.5%	(49/77)	—	(0/2)	21.2%	(99/429)
		No	81.6%	(49/69)	75.5%	(49/77)	—	(0/2)	78.8%	(99/429)
	Radio-opaque foci	Yes	2.3%	(44/69)	24.5%	(49/77)	—	(0/2)	15.5%	(97/429)
		No	97.7%	(44/69)	75.5%	(49/77)	—	(0/2)	84.5%	(97/429)
	Sclerosis	Yes	8.0%	(50/69)	5.9%	(51/77)	—	(0/2)	6.3%	(112/429)
		No	92.0%	(50/69)	94.1%	(51/77)	—	(0/2)	93.8%	(112/429)
	Peripheral remineralization	Yes	44.9%	(49/69)	39.2%	(51/77)	—	(0/2)	43.0%	(100/429)
		No	55.1%	(49/69)	60.8%	(51/77)	—	(0/2)	57.0%	(100/429)
Gas bubble appearence	Yes	6.9%	(58/69)	7.7%	(52/77)	—	(0/2)	7.9%	(101/429)	
	No	79.3%	(58/69)	90.4%	(52/77)	—	(0/2)	92.1%	(101/429)	
3D	Periosteal reaction	Yes	65.7%	(35/69)	56.3%	(32/77)	—	(0/2)	63.4%	(71/429)
		No	34.3%	(35/69)	43.8%	(32/77)	—	(0/2)	36.6%	(71/429)
	Radiopaque foci	Yes	36.1%	(36/69)	10.0%	(30/77)	—	(0/2)	25.0%	(68/429)
		No	63.9%	(36/69)	90.0%	(30/77)	—	(0/2)	75.0%	(68/429)
	Sclerosis	Yes	2.9%	(35/69)	6.7%	(30/77)	—	(0/2)	4.4%	(68/429)
		No	97.1%	(35/69)	93.3%	(30/77)	—	(0/2)	95.6%	(68/429)
	Peripheral remineralization	Yes	68.6%	(35/69)	60.0%	(30/77)	—	(0/2)	66.7%	(69/429)
		No	31.4%	(35/69)	40.0%	(30/77)	—	(0/2)	33.3%	(69/429)
	Gas bubble appearence	Yes	21.6%	(37/69)	20.0%	(30/77)	—	(0/2)	20.6%	(68/429)
		No	78.4%	(37/69)	80.0%	(30/77)	—	(0/2)	79.4%	(68/429)
	Cortical expansion	Yes	10.8%	(37/69)	53.3%	(30/77)	100%	(1/2)	33.3%	(72/429)
		No	89.2%	(37/69)	46.7%	(30/77)	0%	(1/2)	66.7%	(72/429)

Table 4 : Histological data of all reported cases of PIOSCC of the jaws									
		Type 1	N	Type 2	N	Type 3	N	Global	N
Differentiation	<i>Well-differentiated</i>	52.3%	(44/69)	64.7%	(51/77)	–	(0/2)	58.3%	(108/429)
	<i>Moderately-differentiated</i>	27.3%	(44/69)	17.6%	(51/77)	–	(0/2)	24.1%	(108/429)
	<i>Poorly-differentiated</i>	18.2%	(44/69)	13.7%	(51/77)	–	(0/2)	14.8%	(108/429)
	<i>Basaloid</i>	2.3%	(44/69)	0.0%	(51/77)	–	(0/2)	0.9%	(108/429)
	<i>In-situ carcinoma</i>	0.0%	(44/69)	3.9%	(51/77)	–	(0/2)	1.9%	(108/429)
Keratinization	<i>Yes</i>	81.6%	(38/69)	95.7%	(23/77)	–	(0/2)	90.6%	(85/429)
	<i>No</i>	18.4%	(38/69)	1.3%	(23/77)	–	(0/2)	9.4%	(85/429)
Type of cyst	<i>Residual</i>			7.1%	(70/77)				
	<i>Radicular</i>			11.4%	(70/77)				
	<i>Dentigerous</i>			41.4%	(70/77)				
	<i>Keratocyst</i>			38.6%	(70/77)				
	<i>Incisive-canal</i>			1.4%	(70/77)				
Type of lesion	<i>Ameloblastoma</i>					100%	(2/2)		

Table 5 : Treatment and prognostic data of all reported cases of PIOSCC of the jaws									
		Type 1	N	Type 2	N	Type 3	N	Global	N
Lymph node metastasis	<i>Yes</i>	33.3%	(48/69)	23.3%	(60/77)	–	(0/2)	36.9%	(331/429)
	<i>No</i>	66.7%	(48/69)	76.7%	(60/77)	–	(0/2)	63.1%	(331/429)
Initial treatment	<i>S</i>	9.4%	(64/69)	24.6%	(69/77)	50%	(2/2)	11.0%	(237/429)
	<i>S+ND</i>	39.1%	(64/69)	29.0%	(69/77)	0%	(2/2)	41.4%	(237/429)
	<i>S+ND+RT</i>	18.8%	(64/69)	27.5%	(69/77)	0%	(2/2)	26.2%	(237/429)
	<i>S+ND+CT</i>	0%	(64/69)	0%	(69/77)	0%	(2/2)	2.5%	(237/429)
	<i>S+RT</i>	10.9%	(64/69)	2.9%	(69/77)	0%	(2/2)	4.2%	(237/429)
	<i>S+CT</i>	1.6%	(64/69)	1.4%	(69/77)	50%	(2/2)	1.3%	(237/429)
	<i>S+RT+CT</i>	0%	(64/69)	1.4%	(69/77)	0%	(2/2)	0.4%	(237/429)
	<i>CNA+S+ND+CT+RT</i>	1.6%	(64/69)	0.0%	(69/77)	0%	(2/2)	0.4%	(237/429)
	<i>S+ND+RT+CT</i>	7.8%	(64/69)	10.1%	(69/77)	0%	(2/2)	8.9%	(237/429)
	<i>RTNA+S+ND</i>	4.7%	(64/69)	0%	(69/77)	0%	(2/2)	1.3%	(237/429)
	<i>RTNA+S+RT</i>	1.6%	(64/69)	0%	(69/77)	0%	(2/2)	0.4%	(237/429)
	<i>RT</i>	0.0%	(64/69)	0%	(69/77)	0%	(2/2)	0%	(237/429)
	<i>CT</i>	3.1%	(64/69)	0%	(69/77)	0%	(2/2)	0.8%	(237/429)
	<i>Refused</i>	1.6%	(64/69)	2.9%	(69/77)	0%	(2/2)	1.3%	(237/429)
Follow-up (months)		28	(40/69)	36	(51/77)	96	(1/2)	27.8	(250/429)
Recurrence	<i>Yes</i>	14.0%	(50/67)	15.1%	(53/73)	50%	(2/2)	18.5%	(270/429)
	<i>No</i>	86.0%	(50/67)	84.9%	(53/73)	50%	(2/2)	79.6%	(270/429)

4- Discussion:

PIOSCC is a rare condition that was first described by Loos in 1913 as a « central epidermoid carcinoma » [9]. From this date, successive names have been proposed overtime: « intra-alveolar epidermoid carcinoma » [10], « primary intra-alveolar epidermoid carcinoma » [11] or « primary intraosseous odontogenic carcinoma » [12]. The classification of Eversole et al. published in 2005 by the World Health Organization proposed the term « primary intraosseous squamous cell carcinoma » which includes 3 subcategories: solid type tumors that invade the marrow spaces and induce bone resorption (type 1), squamous cell carcinoma arising from the lining of a keratocyst (type 2a) or other odontogenic cyst (type 2b) and those in association with other benign epithelial odontogenic tumors (type 3) [4]. Finally, the latest (4th) edition of WHO classification of head and neck tumors revised the definition as a single entity: « Primary intraosseous carcinoma, Not Otherwise Specified (NOS) » [13]. Diagnostic criteria for PIOSCC include the absence of communication with the adjacent mucosa, the absence of preexisting primary tumors upon diagnosis (excluding metastases to the jaws), and histological evidence of squamous cell carcinoma [7, 14]. In hindsight, after more than a century, the pathology remains still poorly defined and uncommon to most practitioners which could explain the long diagnostic delays and poor survival rate. Currently, the largest series of published clinical cases of PIOSCC of the jaws consists of a systematic review of 257 cases, published in 2021 [15]. Considering the scarcity of data available on this recent entity, we carried out this scoping review to gain a deeper understanding of the semiological characteristics associated with this tumor, so as to improve early accurate diagnosis (and subsequent treatment).

Demographic features:

The average age of patients in the present series was 54 years and most of them were in their fourth decade or greater, in adherence with the literature [16]. Conversely, 12 cases of PIOSCC were also reported in the pediatric population with the youngest case described to date being that of a 4 year old girl [17]. There was a male predilection with a sex ratio of 2:1 regarding all subtypes of PIOSCC which also reflects the higher pre-existing occurrence of precursors (keratocysts and odontogenic cysts) and potential risk factors (e.g. periodontitis) among men [18, 19]. As a result, men aged 50 to 60 years were identified as the most vulnerable age group of the population. Concerning potential risk factors, no significant association was observed. Indeed, classical risk factors acknowledge for oral SCC were found in only 23.1% of cases for tobacco smoking, 1.2% for alcohol consumption, (3%) for both tobacco and alcohol consumption and 1.2% for betel nut chewing. Interestingly, a majority of the cases had no oncological risk factor identified (71.3%). Despite the fact that they present the same histologic profile, this element suggest that PIOSCC and oral SCC may be triggered by different tumorigenesis mechanisms. In this case, the etiology appears to be linked to the malignant transformation of precursors such as embryological rests of Malassez or cyst lining after chronic exposition to infection and/or inflammation [20, 21]. In addition, some cases of PIOSCC arising from the lining of an odontogenic cyst but without any inflammation found on histology were described, thus suggesting the role of oncogenetic factors in their development [22].

In all reported cases, the initial diagnosis differed from PIOSCC (Table 1). The average diagnostic delay was 9.7 months. It was considerably higher for PIOSCC type 2 with a delay of 16.7 months and quite lower for PIOSCC type 1 (5.4 months). This could be attributed to the fact that malignant transformation in odontogenic cysts may not be easily distinguishable, either clinically or radiologically in the early stages whereas PIOSCC *de novo* often present with more worrisome features. The delayed diagnosis might also be explained by infrequent dental visits or a lack of routine radiological exams before dental extractions. Indeed, in their study Naruse et al. highlighted the fact that preoperative dental/oral procedures (such as extractions or enucleations) were performed in more than half of the

cases, potentially contributing to a poorer prognosis [23]. Similarly, in the present cohort, only 38 out of 122 adequately-documented cases underwent a biopsy prior to any surgical intervention, showing the insidious nature of this cancer.

Clinical features:

A majority of patients presented signs of cancer at initial investigation and only 8.6% of all reported cases were completely asymptomatic. The clinical presentation of PIOSCC includes a broad range of non-specific symptoms, with the most commonly reported being jaw swelling and facial pain. Sensory disturbances, such as lip or facial paresthesia, numbness or hyperesthesia were observed in 50.9% of mandibular cases and seem to be indicative of cortical breakthrough and perineural invasion [24]. There were no significant differences in clinical presentation between subtypes. However, *de novo* PIOSCC tended to be slightly more frequently associated with trismus, tooth mobility, ulceration, and erythema. Secondary ulceration of the oral mucosa was often observed, typically due to a non-healing extraction socket following tooth extraction or trauma. In these cases, symptoms are often mistaken for post-operative complications, further delaying diagnosis. In contrast, PIOSCC arising ex odontogenic cyst seems to be more often associated with signs of chronic infection such as purulent discharge or oral fistula. This suggests that infection may precede tumor development and play a key role in the malignant transformation of cyst epithelium [25].

Radiological features:

Many lesions from the present cohort were initially removed as benign cysts as the radiological assessments was often limited to an orthopantomogram. Indeed, in the present cohort, three-dimensional imaging, such as Cone Beam Computed Tomography (CBCT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI), was available for only about 50% of patients. However, computed tomography provided more detailed information compared to standard radiography, particularly in assessing periosteal reactions, peripheral remineralization, radio-opaque foci, cortical disruption, and cortical expansion.

The most frequent site of PIOSCC was the posterior mandible (from the premolo-molar region to the ramus) with a reported mandibular to maxillary occurrence ratio of 5:1. The diameter of the lesion was often > 4 cm due to a development over a long period of time. Most of the time, the tumor was responsible of a bone discontinuity with a cortical perforation. In such cases, Huang et al. suggest that the diameter of the alveolar bone defect is often smaller than the anteroposterior diameter of the tumor, indicating a possible origin within the jaw bone [26]. While advanced oral SCC can also lead to bone erosion, its radiographic appearance typically features scalloped borders with a dishing opening, providing an additional point to consider in the differential diagnosis [26].

Unfortunately, no specific radiological pattern could be established for diagnosing PIOSCC. However, each subtype appears to exhibit distinct radiological features. PIOSCC arising *de novo* were more suggestive of a malignant lesion, often being multilocular with irregular borders and lacking peripheral enhancement. Cortical perforation was a common feature, frequently involving bi-cortical disruption without cortical expansion. In mandibular cases, perforation of the lingual cortex and destruction of the inferior alveolar nerve were also common. In contrast, PIOSCC arising from odontogenic cysts were more subtle, typically unilocular with ill- to well-defined borders and no peripheral enhancement. The lesions usually lack corticated borders, showing irregular margins in 82% of cases and regular borders in 52% of cases. Kaffe et al. reported a similar number of cases in their study and suggested that this feature could serve as a key diagnostic criterion [27]. A bi-cortical perforation is also a frequent characteristic but widely associated to a cortical expansion which results from the long-term growth of the odontogenic cyst. Among mandibular tumors, a lingual cortical perforation was observed in half

of the cases with frequent destruction or displacement of the IAN which also attest of the presence of a benign precursor.

A significant radiographic characteristic for all subtype of PIOSCC is the absence of root resorption, as the tumors typically grow around the teeth, suggesting rapid invasion. This growth pattern creates a distinctive « floating teeth » appearance, rarely seen in benign odontogenic cysts and tumors [29]. Most cases who presented tooth resorption were PIOSCC type 2. In such instances, the resorption might precede development of the tumor and could be misattributed to the tumor on initial investigations. Another important negative radiologic sign is the absence of a sclerotic border, which is more commonly associated with slow-growing benign lesions or osteoblastic bone metastases (e.g. breast, lung, prostate), characterized by bone deposition or new bone formation [30]. Others radiological features have been described but seen less frequently. These include the presence of a periosteal reaction, which corresponds to a peritumoral inflammatory infiltrate extending into the tumor's environment and that is often noted on the histopathologic evaluations of surgical specimens [28]. Peripheral remineralization, radio-opaque foci and a gas-bubble appearance have also been reported in some PIOSCC cases [31, 32].

In conclusion, no pathognomonic radiological features were specific of PIOSCC. However, the diagnosis should be considered when a combination of suspicious features is present, prompting a cautious approach with an incisional biopsy as soon as possible. Key features are summarized in Table 6.

Table 6 : Radiologic features suggestive of Primary intraosseous squamous cell carcinoma	
Positive radiologic sign	Negative radiologic sign
Bi-cortical perforation and lingual cortex perforation	Absence of tooth resorption
Inferior alveolar nerve destruction	Absence of sclerotic border
Intense periosteal reaction	Absence of periperic enhancement
Periphereal remineralization	Absence of cortical expansion

Histopathological findings:

The histological characteristics of PIOSCC are not pathognomonic and are often indistinguishable from SCC originating in the oral epithelium [33, 34, 35]. In our series, there was an equal distribution between PIOSCC type 1 and type 2. Among all cases, the majority were well-differentiated (58.3%), followed by moderately-differentiated (24.1%) and poorly-differentiated subtypes (14.8%). Most cases involved keratinizing SCC but this feature was rarer among the undifferentiated subtypes. Additionally, two cases of *in situ* carcinoma were reported [36, 37]. PIOSCC ex-odontogenic cyst were mostly derived from keratocysts and dentigerous cysts. Only two cases of PIOSCC ex-odontogenic tumor were documented and both derived from an ameloblastoma of the maxilla [38, 39].

Lukandu et al. suggested that PIOSCC type 1 might represent the later stage of the two other subtypes, with a prolonged asymptomatic period contributing to tumoral progression [40]. This could explain the tooth resorption and the cortical expansion reported in few cases of PIOSCC *de novo* (5 and 4 cases respectively) and the poorer prognosis associated to this subtype. Additionally, during initial investigation, some *de novo* PIOSCC cases appeared to originate from the crown of an impacted tooth and were suspected to be associated with a dentigerous cyst. However, this presumption was not confirmed upon microscopic examination, as no cystic formation was identified, such as seen in Figure 3. This theory is consistent with the observation that PIOSCC arising from odontogenic cysts tend to present a higher proportion of well-differentiated tumors. However, one would also expect a larger number of undifferentiated tumors in the *de novo* group, which was not the case in the patients presented in this review.

Treatment and outcome:

Tumor staging is essential for pre-operative assessment, but classifying PIOSCC is challenging since the TNM system for oral SCC is not applicable. In fact, due to the intraosseous nature of PIOSCC, all tumors should automatically be classified as stage T4. Consequently, Zwetyenga et al. proposed in 2003 a specific classification for PIOSCC based on cortical involvement and the adjacent soft tissue invasion (Figure 4) [41].

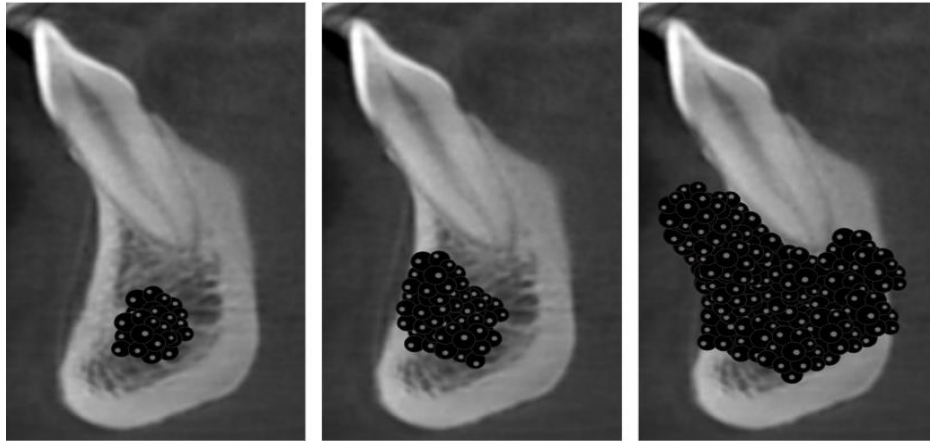


Figure 4: Classification of malignant intraosseous odontogenic tumors proposed by Zwetyenga et al. [41]

Stage T1: strictly intraosseous tumor. T1-A if its largest diameter is ≤ 3 cm and T1-B if its largest diameter is > 3 cm.

Stage T2: disruption of at least one cortical without invasion of adjacent soft tissues. T2-A if its largest diameter is ≤ 3 cm and T2-B if its largest diameter is > 3 cm.

Stage T3: invasion of adjacent soft tissues no matter the size

The recommended treatment is radical surgery and neck dissection, as 30 to 40% of patients have lymph node metastasis. In line with the literature about 41.4% of patients underwent this treatment strategy while only 11% underwent a tumorectomy without lymphadenectomy. The beneficial role of an adjuvant radiotherapy or chemotherapy has also been evaluated. In their monocentric study on 28 patients, Long et al. found that patients treated with surgery plus post-operative adjuvant therapy tended to have a better survival rate, affirming the positive role of radiotherapy for the treatment of PIOSCC [42]. In the same way, Dujoncuoy et al. showed in a series of 9 cases that 50% of patients who did not receive initial radiotherapy experienced a recurrence [43]. Meanwhile, other authors suggest that patients who underwent surgery plus radiotherapy or chemotherapy have lower overall survival rate than those who received surgery only [44]. This may be attributed to the fact that patients receiving adjuvant therapy are likely to have tumors with more aggressive characteristics [44]. In the present cohort, 60% of patients with a loco-regional recurrence had surgery with neck-dissection and additional radiotherapy, showing that treatment modality alone is not the only factor determining the prognosis. Finally, standardized treatment guidelines should prioritize radical surgery with a tumor-free resection margin of at least 1 cm, along with unilateral or bilateral neck dissection, depending on the tumor location and nodal status [45, 46]. The appropriate adjuvant treatment options should be discussed collaboratively, as they can ensure a better prognosis [47]. Post-operative radiotherapy should be proposed in case of high histologic grade or positive lymph node metastasis [48, 49, 50]. Other treatment modalities such as chemotherapy or immunotherapy, alone or in association with radiotherapy could be also proposed for curative intent [51, 52]. In cases of concurrent radio-

chemotherapy, the combination of platinum salts (cisplatin or carboplatin) and 5-fluorouracil (5-FU) is typically recommended [53, 54].

Locoregional recurrence was the leading cause of death in this series. Previous studies have reported overall survival rates for PIOSCC of 60-70% at 2 years and 30-40% at 5 years [26, 44] and a progression-free survival rates of 42.9% at 2 years and 30.8% at 5 years [42]. PIOSCC is thus regarded as a highly aggressive disease, prone to local recurrence and often metastasizing to distant sites. In comparison, oral SCC has a 5-year overall survival rate of 68% and an average diagnostic delay of 3 months - three times shorter than that of PIOSCC [55, 56]. It is therefore reasonable to attribute the poor prognosis of PIOSCC to its prolonged diagnostic delay, suggesting that earlier diagnosis could significantly improve patient outcomes. Important prognostic factors that influenced the course of disease were identified. They include a positive nodal status, high histological grade and an advanced N classification [24, 57]. Others factors were also evaluated such as sex, age, tumor size and clinico-radiological features but did not appear to have a significant effect on the prognosis. Furthermore, SCC cases arising from cysts tend to have a more favorable prognosis compared to those not associated with pre-existing lesions. Indeed, metastasis rate in PIOSCC ranges from 18.1% to 51%, with *de novo* tumors showing a higher rate compared to those of cystic origin (36.5% vs. 4.4%) [28].

Limits:

This study has potential limitation factors. First the small sample size was an obstacle to obtaining statistically significant results, a challenge inherent to the low incidence rate of this pathology. However, this study remains the largest cohort of PIOSCC documented to date with 429 cases. Data were collected retrospectively, and records could not be standardized, leading to a lack of available information and numerous instances of missing data (NR). Additionally, three-dimensional imaging was not available for all patients. To address this, we developed a methodological quality assessment scale for radiologic studies and analyzed results separately for radio-panoramic and Cone Beam Computed Tomography (CBCT) to ensure comparability. Lastly, the study included only two cases of PIOSCC arising from odontogenic tumors, which was insufficient to generate robust conclusions.

5- Conclusion:

Primary intraosseous squamous cell carcinoma (PIOSCC) is a rare odontogenic malignancy that originates within the jawbone and is characterized by its low incidence and poor prognosis. Diagnosing PIOSCC can be challenging, as it is frequently mistaken for common oral disorders. As a result, patients are often diagnosed at advanced stages, which contributes to poor outcomes and high recurrence rates. Given its rarity, the diagnostic criteria, staging system and treatment approaches remain unclear and controversial.

In the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors, PIOSCC not otherwise specified is resumed as a single diagnostic entity, referring to both PIOSCC « *de novo* » and PIOSCC arising from pre-existing cysts and tumors. In fact, demographic features and clinical presentation are quite similar from one form to another. However, there is evidence to suggest that each subtype may be driven by distinct pathophysiological processes, present different radiological features, as well as different prognosis. PIOSCC may exhibit variable radiological signs that serve as red flags, prompting the need for a biopsy before any surgical procedure. Therefore, a comprehensive pre-therapeutic radiological evaluation can help prevent misdiagnosis, reduce delays in treatment and improve prognosis by limiting neoplastic invasion.

Declaration of interest:

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References:

- [1] [https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-la-cavite-buccale-orale/#:~:text=Chez%20la%20femme%2C%20le%20nombre,population%20\(INCa%2C%202019\).](https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-la-cavite-buccale-orale/#:~:text=Chez%20la%20femme%2C%20le%20nombre,population%20(INCa%2C%202019).)
- [2] Borrás-Ferreres J, Sánchez-Torres A, Gay-Escoda C. Malignant changes developing from odontogenic cysts : A systematic review. J Clin Exp Dent. 2016, 8.5:e622-e628. doi : 10.4317/jced.53256
- [3] Scheer M, Koch AM, Drebber U et al. Primary intraosseous carcinoma of the jaws arising from an odontogenic cyst : a case report. J Craniomaxillofac Surg. 2004, 32:166-9. doi : 10.1016/j.jcms.2003.12.005
- [4] Eversole LR, Siar CH, van der Waal I. Primary intraosseous squamous cell carcinomas In : World Health Organization Classification of Tumors. In : Barnes L, Evson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. Pathology and Genetics Head and Neck Tumors. Lyon: IACR Press, 2005, 290-291
- [5] Pardhe N, Bhagalia S, Nayak PA et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma : a devil in disguise. BMJ Case Rep. 2013, 2013:bcr2013009639. Doi : 10.1136/bcr-2013-009639
- [6] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al. PRISMA Group Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009, 151(4):264–9. doi : 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135.
- [7] Suei Y, Tanimoto K, Taguchi A et al. Primary intraosseous carcinoma: review of the literature and diagnostic criteria. J Oral Maxillofac Surg. 1994, 52:580-583. doi : 10.1016/0278-2391(94)90094-9
- [8] Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG et al. The CARE guidelines : consensus-based clinical case reporting guideline development. Glob Adv Health Med. 2013, 2(5):38–43. doi : 10.7453/gahmj.2013.008.
- [9] Loos D. Central epidermoid carcinoma of the jaws. Dtsch Monatsschr Zahnheilk, 1913, 31 : 308
- [10] Willis RA. Pathology of Tumours. Mosby, St-Louis. 1948, 310-316
- [11] Shear M. Primary intra-alveolar epidermoid carcinoma of the jaw. J Pathol. 1969, 97:645-651
- [12] Pindborg JJ, Kramer IRH, Torloni H. Jaw Cysts and Allied Lesions in WHO International Histological Classification of Tumours : Histological Typing of Odontogenic Tumours, 1972 : 35-36
- [13] Odell EW, Allen CM, Richardson M. Primary intraosseous carcinoma, NOS in WHO Classification of Head and Neck Tumours. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T and Slootweg PJ, 2017 : 207-209
- [14] Shambhulingappa P, Sheikh S, Puri N et al. Primary intraosseous carcinoma of mandible : An update on review of literature with a case report. J Clin Exp Dent. 2010, 2(2):e91-5
- [15] De Morais EF, Carlan LM, de Farias Morais HG et al. Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma Involving the Jaw Bones : A Systematic Review and Update. Head Neck Pathol. 2021, 15(2):608-616. doi: 10.1007/s12105-020-01234-z

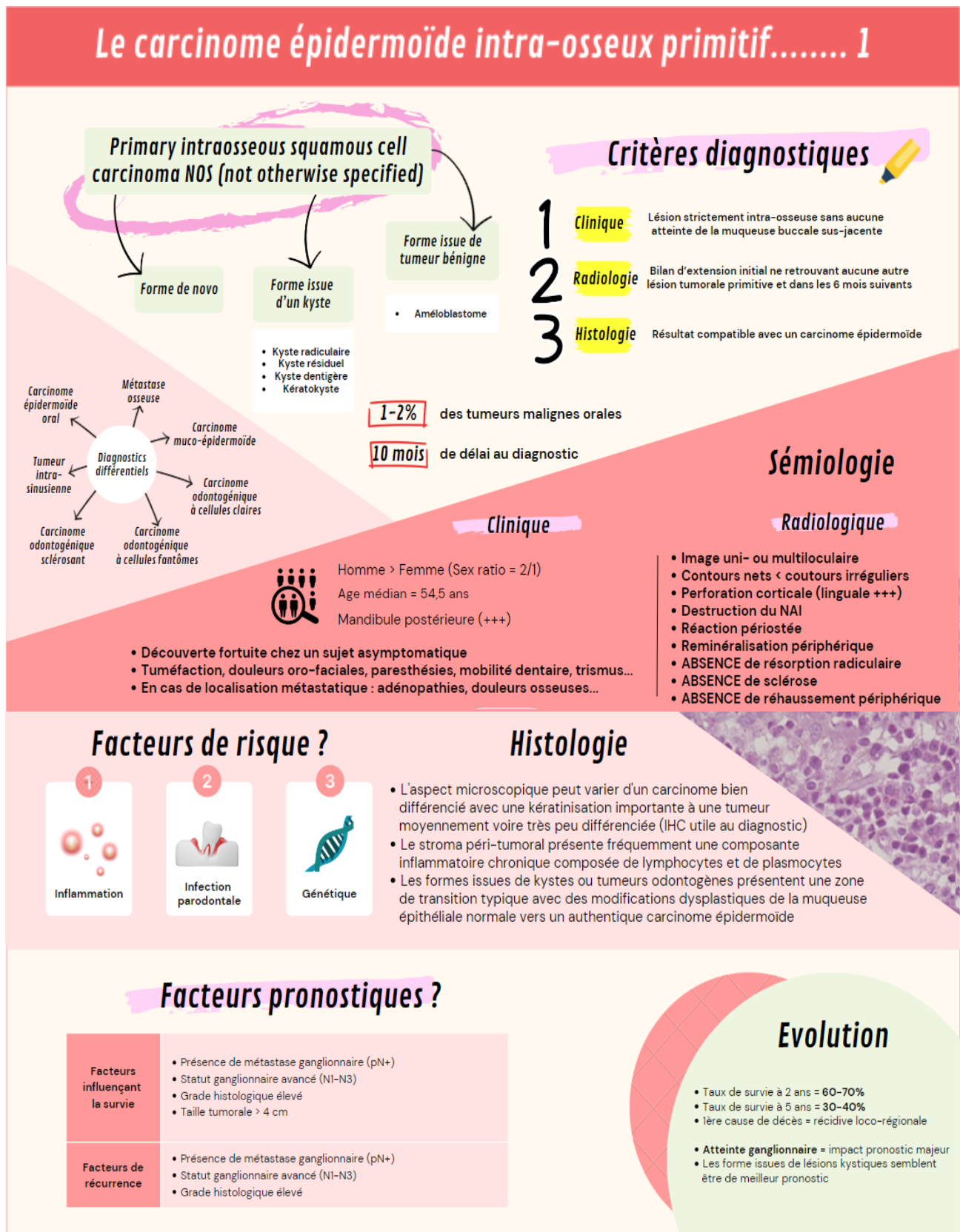
- [16] Wang C, Kim K, Li D et al. Primary intraosseous malignancies : A 10-year retrospective cohort study. *Oral Surgery, Oral Medicine. Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021, 132(2), 153–162. doi : 10.1016/j.oooo.2021.02.001
- [17] Oh HJ, Shin DW, Yoon HJ et al. Primary intraosseous carcinoma in the pediatric and adolescent mandible. *World J Surg Onc*. 2022, 20:25. <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02465-2>
- [18] Wang LL, Olmo H. Odontogenic Cysts. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574529/>
- [19] Ioannidou E. The Sex and Gender Intersection in Chronic Periodontitis. *Front Public Health*. 2017 Aug 4;5:189. doi: 10.3389/fpubh.2017.00189.
- [20] Gardner AF. The odontogenic cyst as a potential carcinoma: A clinicopathologic appraisal. *J Am Dent Assoc*. 1969, 78:746-755. doi : 10.14219/jada.archive.1969.0290
- [21] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002, 420:860-867. doi : 10.1038/nature01322.
- [22] Alevizos I, Blaeser B, Gallagher G et al. Odontogenic carcinoma : a functional genomic comparison with oral mucosal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2002, 38(5):504-7. doi : 10.1016/S1368-8375(01)00093-8
- [23] Naruse T, Yanamoto S, Sakamoto Y et al. Clinicopathological Study of Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma of the Jaw and a Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016, 74(12):2420-2427. doi : 10.1016/j.joms.2016.05.006
- [24] Li K, Yang L, Qiao YJ et al. Risk factors and prognosis for the primary intraosseous carcinoma of the jaw. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018, S0901502718303126. doi : 10.1016/j.ijom.2018.07.019
- [25] Bodner L, Manor E, Shear M et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising in an odontogenic cyst : a clinicopathologic analysis of 116 reported cases. *J Oral Pathol Med*. 2011 Nov;40(10):733-8. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01058.x
- [26] Huang JW, Luo HY, Li Q et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws. Clinicopathologic presentation and prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*. 2009, 133(11):1834-40. doi : 10.5858/133.11.1834
- [27] Kaffe I, Ardekian L, Peled M et al. Radiological features of primary intra-osseous carcinoma of the jaws. Analysis of the literature and report of a new case. *Dentomaxillofac Radiol*. 1998, 27:209-14. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600351>
- [28] Garzino-Demo P, Chiara Bianchi C, Romeo I et al. PIC developing from odontogenic cysts : Clinical and radiological considerations on a series of 6 cases. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*. 2020, 6(1):100139. <https://doi.org/10.1016/j.omsc.2019.100139>
- [29] Sathyan P, Jeslin S, Joseph I et al. Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma. *Oral Maxillofac Pathol J* 2017;8(1):52-55. doi : 10.5005/jp-journals-10037-1101
- [30] Macedo F, Ladeira K, Pinho F et al. Bone Metastases : An Overview. *Oncol Rev*. 2017, 9;11(1):321. doi : 10.4081/oncol.2017.321

- [31] Lopes Dias J, Borges A, Lima Rego R. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible : a case with atypical imaging features. *BJR Case Rep.* 2016, 2;2(4):20150276. doi : 10.1259/bjrcr.20150276
- [32] Matsuzaki H, Katase N, Matsumura T et al. Solid-type primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible : A case report with histopathological and imaging features. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2012, 114, e71-7. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.05.019>
- [33] McGowan RH. Primary intra-alveolar carcinoma : a difficult diagnosis. *Br J Oral Surg.* 1980. 183:259-265. doi : 10.1016/0007-117x(80)90071-2
- [34] Thakur A, Tupkari JV, Joy T et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma - A rare odontogenic malignancy. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2017, 21-320. doi : 10.4103/jomfp.JOMFP_25_16
- [35] Negrello S, Pellacani A, di Bartolomeo M et al. Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma of the Anterior Mandible Arising in an Odontogenic Cyst in 34-Year-Old Male. *Reports.* 2020, 3(2):12. <https://doi.org/10.3390/reports3020012>
- [36] Kün-Darbois JD, Pare A, Goga D et al. In situ squamous cell carcinoma arising in a mandibular radicular cyst. *European Annals of Otorhinolaryngology. Head and Neck Diseases.* 2015, 132(5):305-306. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.030>
- [37] Ye P, Wei T, Gao Y et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from an odontogenic keratocyst: case series and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021,26(1):e49-e55. doi : 10.4317/medoral.23947
- [38] González-García R, Sastre-Pérez J, Nam-Cha SH et al. Primary intraosseous carcinomas of the jaws arising within an odontogenic cyst, ameloblastoma, and de novo : report of new cases with reconstruction considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007, 103(2):e29-33. doi : 10.1016/j.tripleo.2006.08.007
- [39] Ueta E, Yoneda K, Ohno A et al. Intraosseous carcinoma arising from mandibular ameloblastoma with progressive invasion and pulmonary metastasis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996, 25(5):370-2. doi : 10.1016/s0901-5027(06)80033-0
- [40] Lukandu OM, Micha CS. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from keratocystic odontogenic tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015, 120(5):e204-9. doi : 10.1016/j.oooo.2015.03.006
- [41] Zwetyenga N, Broly E, Guillier D et al. Classification proposed of malignant intraosseous odontogenic tumors (MIOT). *Journal of Stomatology oral and Maxillofacial Surgery.* 2017, 118(3):143-146. doi :10.1016/j.jormas.2017.04.001
- [42] Long E, You D, Wang S et al. Outcome of primary intraosseous carcinoma : Case review of a single institution. *Oral Dis.* 2023, 29(5):2027-2033. doi : 10.1111/odi.14233
- [43] Dujoncqouy JP, Rojare C, Chemli H et al. Carcinome intra-osseux primitif des maxillaires traités par exérèse large et radiothérapie. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale.* 2013, 114(6), 349-355. doi : 10.1016/j.revsto.2013.07.006
- [44] Wenguang X, Hao S, Xiaofeng Q et al. Prognostic Factors of Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma (PIOSCC) : A Retrospective Review. *PLOS ONE.* 2016, 11(4):e0153646. doi : 10.1371/journal.pone.0153646

- [45] Bulbul MG, Zenga J, Puram SV et al. Understanding approaches to measurement and impact of depth of invasion of oral cavity cancers : A survey of American Head and Neck Society Membership. *Oral Oncol.* 2019, 99:104461. doi : 10.1016/j.oraloncology.2019.104461
- [46] Guo CB, Feng Z, Zhang JG et al. Supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection for clinically node-negative oral squamous cell carcinoma : a prospective study of prognosis, complications and quality of life. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014, 42(8):1885-1890. doi : 10.1016/j.jcms.2014.07.007
- [47] Spinelli G, Arcuri F, Rocchetta D et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible. Is adjuvant therapy still necessary to improve a 5-year survival rate ? *J Craniofac Surg.* 2014, 25(3):1137-9. doi : 10.1097/SCS.0000000000000703
- [48] Warshavsky A, Rosen R, Nard-Carmel N et al. Assessment of the Rate of Skip Metastasis to Neck Level IV in Patients With Clinically Node-Negative Neck Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019, 145:542-8. doi : 10.1001/jamaoto.2019.0784
- [49] Fan S, Tang QL, Lin YJ et al. A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci.* 2011, 3:180-91. doi : 10.4248/IJOS11068
- [50] Feng Z, Gao Y, Niu LX et al. Selective versus comprehensive neck dissection in the treatment of patients with a pathologically node-positive neck with or without microscopic extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014, 43 : 1182-8. doi : 10.1016/j.ijom.2014.05.018
- [51] Garg R , Bagewadi A, Muttagi S. Primary Intra- Osseous Squamous Cell Carcinoma of the Mandible - A Case Report. *IOSR JDMS.* 2016, 15(9):66-70. doi : 10.9790/0853-1509066670
- [52] Thomas G, Sreelatha KT, Balan A et al. Primary intraosseous carcinoma of the mandible - a case report and review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2000, 26(1):82-6. doi : 10.1053/ejso.1999.0746
- [53] Guigay J, Fayette J, Dillies AF et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol.* 2015, 26(9):1941-1947. doi : 10.1093/annonc/mdv268
- [54] Huguet F, Schick U, Pointreau Y. Place de la chimiothérapie d'induction dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : contre. *Cancer/Radiothérapie.* 2017, 21(6-7):510-514. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.07.020>
- [55] Naseer R, Naz I, Mahmood MK. Frequency of Delayed Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016, 17(11):5037-5040. doi : 10.22034/APJCP.2016.17.11.5037
- [56] Yang J, Guo K, Zhang A et al. Survival analysis of age-related oral squamous cell carcinoma: a population study based on SEER. *Eur J Med Res.* 2023, 28:413. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01345-7>
- [57] Shen Q, Chen Y, Gokavarapu S et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible: locoregional control and survival is significantly reduced if the tumour is more than 4 cm in size. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2017, S0266435617307350. doi : 10.1016/j.bjoms.2017.11.007

III- Synthèse à destination des praticiens

Une synthèse sur les données du CEIOP à destination des praticiens est proposée Figure 17.



Le carcinome épidermoïde intra-osseux primitif..... 2

Bilan pré-opératoire



Bilan général	- Recherche de facteurs de risque associés à second cancer des VADS (alcool, tabac, toxiques professionnels, HPV, immunodépression...) - Evaluation et prise en charge de la douleur - Evaluation nutritionnelle, sociale et psychologique - Evaluation gériatrique chez le sujet > 70 ans - Bilan biologique complet initial (besoin transfusionnel ?) - Bilan cardio-vasculaire (ECG, écho-cardiographie)
Bilan dentaire	- Eradiquer des foyers infectieux (prévention risque d'ORN/OCN) - Discuter de la réhabilitation prothétique post-opératoire - En cas d'indication à une radiothérapie : gouttières fluorées
Bilan d'extension	Panendoscopie - Recherche de lésion synchrone des VADS - Réalisation de biopsie diagnostique
	Fibroscopie Fibroscopie digestive : en cas d'exploration incomplète de l'oesophage à la panendoscopie ou d'intoxication alcoolique Fibroscopie bronchique : en cas d'anomalie au scanner thoracique ou d'intoxication tabagique
	TDM - Evaluation de l'extension loco-régionale (tissus durs) - Recherche d'une localisation pulmonaire
	IRM Evaluation loco-régionale (tissus mous)
	TEP-TDM au 18-FDG - Recherche de lésions synchrones des VADS - Recherche de métastases ganglionnaires ou à distance
Bilan d'opérabilité	Quelles sont les recommandations avant chirurgie reconstructive ? - Angioscanner cervical en cas de difficulté d'anastomose prévisible - Test d'Allen +/- écho-doppler si lambeau antébrachial - Angioscanner ou angio-IRM des membres inférieurs si lambeau de fibula
	Quelles sont les recommandations avant chimiothérapie ? - NFS-plaquettes et bilan hépatique avant toute chimiothérapie - Bilan rénal en cas de chimiothérapies à base de cisplatine ou carboplatine - ECG en cas d'indication à 5-FU



Classification TNM

Stade T	Stade N	Stade M
Tx : Renseignements insuffisants TO : Absence de tumeur primitive T1A : Tumeur intra-osseuse de diamètre ≤ 3 cm T1B : Tumeur intra-osseuse de diamètre > 3 cm T2A : Tumeur franchissant au moins 1 corticale sans atteinte des tissus mous et de diamètre ≤ 3 cm T2B : Tumeur franchissant au moins 1 corticale sans atteinte des tissus mous et de diamètre > 3 cm T3 : Tumeur envahissant les tissus mous quelle que soit la taille tumorale	Nx : Renseignements insuffisants NO : Absence d'atteinte ganglionnaire N1 : Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension sans extension extra-ganglionnaire N2A : Métastase dans 1 seul ganglion lymphatique homolatéral > 3 cm mais ≤ 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire N2B : Métastases ganglionnaires multiples homolatérales toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire N2C : Métastases ganglionnaires bilatérales ou contralatérales, toutes ≤ 6 cm dans leur plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire N3A : Métastase dans un ganglion lymphatique > 6 cm dans sa plus grande dimension, sans extension extra-ganglionnaire N3B : Métastase(s) ganglionnaire(s) unique ou multiples avec signe clinique d'extension extra-ganglionnaire	Mx : Renseignements insuffisants MO : Absence de métastase à distance M1 : Présence(s) de métastase(s)

Le carcinome épidermoïde intra-osseux primitif..... 3

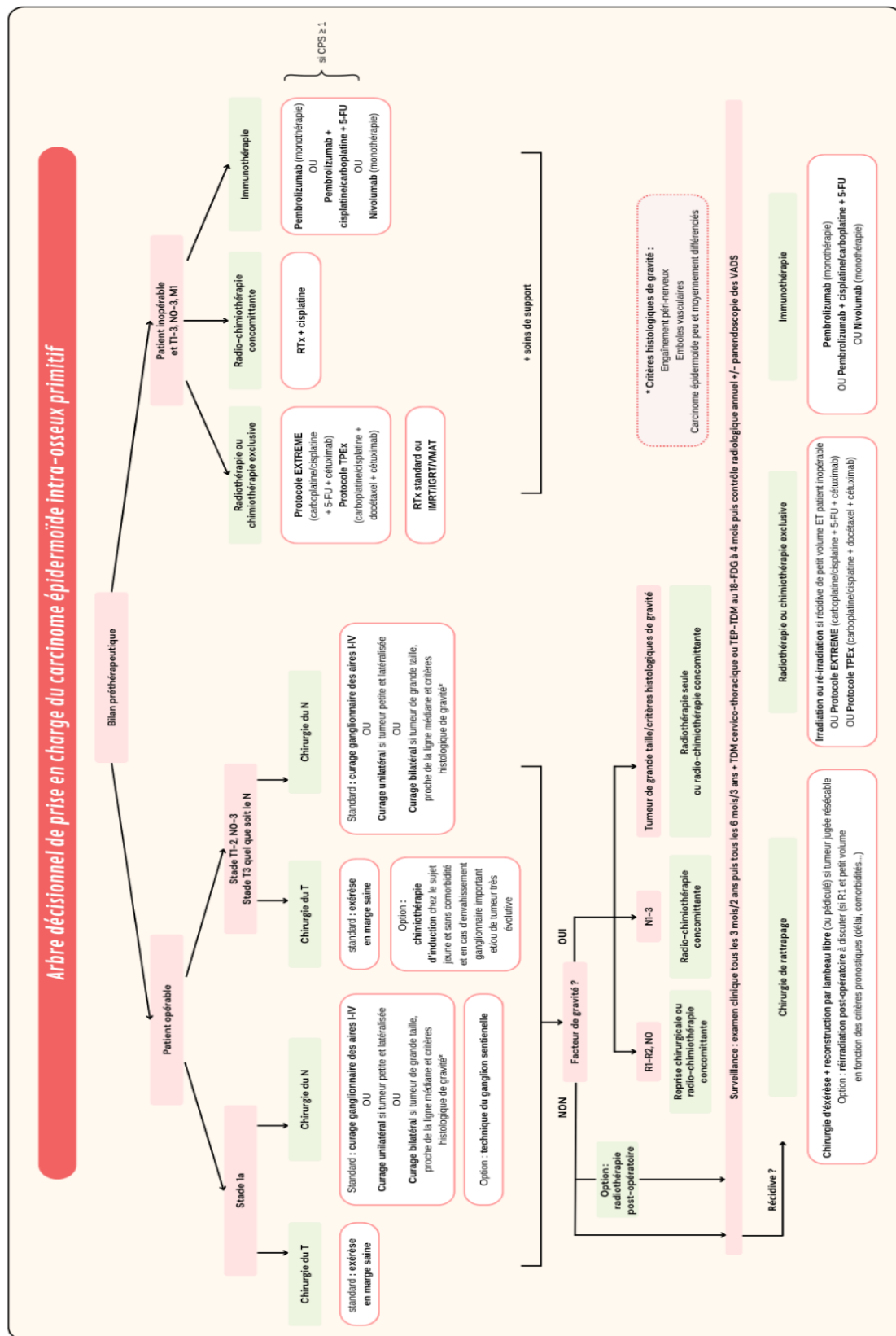


Figure 17 - Fiche de synthèse sur le CEOIP à destination des praticiens
(source : auteur)

Conclusion

Aujourd'hui encore, le carcinome épidermoïde intra-osseux primitif reste une entité rare et sous-diagnostiquée. La grande majorité des patients sont diagnostiqués de façon fortuite, ce qui démontre une méconnaissance réelle de cette pathologie et de sa présentation clinique. Il en résulte des taux de survie diminués par rapport à son homologue de localisation orale de par la non-reconnaissance des principaux signaux d'alerte à l'origine d'un retard diagnostique important.

Il existe certaines similitudes avec le carcinome épidermoïde d'origine muqueux, notamment d'un point de vue histologique. Néanmoins, le mécanisme physiopathologique initiant le processus tumoral semble être bien distinct puisque aucun facteur exogène ni aucun précurseur n'a été identifié. En particulier, un contexte d'intoxication alcool-tabagique n'est pas déterminant dans son évolution, ce qui pourtant est un élément central permettant de suspecter la nature maligne d'une lésion orale. Dans le carcinome épidermoïde de localisation primitivement intra-osseuse, trois facteurs ont été rapportés comme susceptible d'induire une transformation maligne : une réaction inflammatoire chronique exercée sur les résidus de Malassez ou les membranes kystiques, l'infection parodontale et des mécanismes oncogénétiques.

Ce travail a permis de fournir une description détaillée et complète de la littérature publiée à ce sujet, centrée notamment sur les principales caractéristiques sémiologiques de cette pathologie. Ainsi, il est intéressant de noter que les données démographiques et les caractéristiques cliniques sont relativement similaires d'un sous-type histologique à l'autre. Toutefois, bien qu'ils soient aujourd'hui regroupés sous l'appellation « *Primary intraosseous squamous cell carcinoma, Not otherwise specified* », il semble légitime de penser que chaque forme constitue en réalité une entité distincte impliquant une physiopathologie, des caractéristiques radiologiques et un profil évolutif différents. Cette nouvelle classification proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé et datant de 2017 résulte d'une volonté de simplification d'une entité déjà méconnue du monde médical et témoigne de la faible littérature disponible à son sujet.

Ainsi, la formation des praticiens à reconnaître les différentes caractéristiques sémiologiques devant immédiatement faire suspecter la nature maligne d'une lésion intra-osseuse, pourrait jouer un rôle déterminant dans la détection précoce du CEIOP, la prise en charge adéquate de ces cas et -de fait- l'amélioration du pronostic des patients.

Références bibliographiques

- [1] Lapôtre-Ledoux B, Remontet L, Uhry Z et al. Incidence des principaux cancers en France métropolitaine en 2023 et tendances depuis 1990. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 2023, 12-13 : 188-204
- [2] Rochefort J, Radoi L, Campana F et al. Le cancer de la cavité orale : une entité spécifique ? Med Sci, 2024, 40(1) : 57-63
- [3] Ganry O, Lapôtre-Ledoux B, Caillet P et al. Lettre d'information, Registre des cancers de la Somme. Santé Publique France. 2016
- [4] Lan R., Galieri AC., Catherine JH et al. Le cancer oral : état des lieux et perspectives de santé publique. Santé Publique, 2023, HS1, 35 : 93-105.
- [5] Seoane J, Takkouche B, Varela-Centelles P et al. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas : a systematic review with meta-analysis. Clin Otolaryngol, 2012, 37 : 99-106
- [6] Loos D. Central epidermoid carcinoma of the jaws. Dtsch Monatsschr Zahnheilk, 1913, 31 : 308
- [7] Willis RA. Pathology of Tumours. Mosby, St-Louis, 1948 : 310-316
- [8] Shear M. Primary intra-alveolar epidermoid carcinoma of the jaw. J Pathol. 1969, 97 : 645-651
- [9] Pindborg JJ, Kramer IRH, Torloni H. Jaw Cysts and Allied Lesions in WHO International Histological Classification of Tumours : Histological Typing of Odontogenic Tumours, 1972 : 35-36
- [10] Eversole LR, Siar CH, Van der Waal L. Primary intraosseous squamous cell carcinomas in WHO Classification of Tumors. Barnes L, Evson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics Head and Neck Tumors. 2005 : 290-291
- [11] WHO Classification of Head and Neck Tumours, WHO Classification of Tumours, 3th Edition, Vol 9
- [12] Elzay RP. Primary intraosseous carcinoma of jaws. Review and update of Odontogenic Carcinomas. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radol Endod, 1982, 54 : 299-303
- [13] Slootweg PJ, Müller H. Malignant ameloblastoma or ameloblastic carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984, 57 : 168-176
- [14] Waldrol CA, Mustoe TA. Primary intraosseous carcinoma of the mandible with probable origin in an odontogenic cyst. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1989, 67 : 716-724
- [15] Odell EW, Allen CM, Richardson M. Primary intraosseous carcinoma, NOS in WHO Classification of Head and Neck Tumours. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T and Slootweg PJ, 2017 : 207-209
- [16] WHO Classification of Head and Neck Tumours, WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Vol 9
- [17] WHO Classification of Head and Neck Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Vol 9
- [18] Vered M, Wright JM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck tumors : odontogenic and maxillofacial bone tumours. Head Neck Pathol, 2022, 16(1) : 63-75
- [19] Suei O, Tanimoto K, Taguchi A et al. Primary intraosseous carcinoma: Review of the literature and diagnostic criteria. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1994, 52(6) : 580-583

- [20] Shambhulingappa P, Sheikh S, Puri N et al. Primary intraosseous carcinoma of mandible : An update on review of literature with a case report. *J Clin Exp Dent*, 2010, 2(2) : e91-5
- [21] Luan, X, Ito Y, Diekwisch TGH. Evolution and development of Hertwig's epithelial root sheath. *Developmental Dynamics*, 2006, 235 : 1167-1180
- [22] Sonoyama W, Seo BM, Yamaza T et al. Human Hertwig's epithelial root sheath cells play crucial roles in cementum formation. *Journal of Dental Research*, 2007, 86 : 594-599
- [23] Xiong J, Mrozik K, Gronthos S et al. Epithelial cell rests of Malassez contain unique stem cell populations capable of undergoing epithelial-mesenchymal transition. *Stem Cells Dev*, 2012, 20-21(11) : 2012-25
- [24] Reeve CM, Wentz FM. The prevalence, morphology, and distribution of epithelial rests in the human periodontal ligament. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1962, 15(7) : 785-793
- [25] Keinan D, Cohen RE. The Significance of Epithelial Rests of Malassez in the Periodontal Ligament. *Journal of Endodontics*, 2013, 39(5) : 582-587
- [26] Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1993, 423 : 137-44
- [27] Stoelinga PJW, Bronkhorst FB. The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of the jaws. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 1988, 16 : 184-195
- [28] Sulistyani LD, Iskandar L, Zairinal VN et al. Transformation of Odontogenic Cysts to Neoplasms : A Systematic Review. *Ann Maxillofac Surg*, 2023, 13(1) : 76-80
- [29] Gardner AF. A survey of odontogenic cysts and their relationship to squamous cell carcinoma. *J Can Dent Assoc*, 1975, 41 : 161-7
- [30] Faltaous AA, Leigh EC, Ray P et al. A Rare Transformation of Epidermoid Cyst into Squamous Cell Carcinoma : A Case Report with Literature Review. *Am J Case Rep*, 2019, 3;20 : 1141-1143
- [31] Argoitia X. Dégénérescence des kystes dermoïdes. À propos d'un cas de transformation maligne. *Gynécologie Obstétrique fertilité & Sénologie*, 2007, 35(10) : 1005-1008
- [32] Porter RJ, Arends MJ, Churchhouse AMD et al. Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancer : Translational Risks from Mechanisms to Medicines. *J Crohns Colitis*, 2021, 18;15(12) : 2131-2141
- [33] Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3 : 276-285
- [34] Schoppmann SF, Birner P, Stockl J et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis. *Am. J. Pathol*, 2002, 161 : 947-956
- [35] Xiao M, He J, Yin L, Chen X et al. Tumor-Associated Macrophages : Critical Players in Drug Resistance of Breast Cancer. *Front Immunol*, 2021, 17;12 : 799428
- [36] Pan Y, Yu Y, Wang X et al. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol*, 2020, 3;11 : 583084. Erratum in: *Front Immunol*, 2021, 10;12 : 775758

- [37] Bruns H, Büttner M, Fabri M et al. Vitamin D-dependent induction of cathelicidin in human macrophages results in cytotoxicity against high-grade B cell lymphoma. *Sci Transl Med*, 2015, 7(282) : 282ra47
- [38] Kimura S, Noguchi H, Nanbu U et al. Macrophage CCL22 expression promotes lymphangiogenesis in patients with tongue squamous cell carcinoma via IL-4/STAT6 in the tumor microenvironment. *Oncol Lett*, 2021, 21(5) : 383
- [39] Wang S, Wang J, Chen Z et al. Targeting M2-like tumor-associated macrophages is a potential therapeutic approach to overcome antitumor drug resistance. *npj Precis Onc*, 2024, 8 : 31
- [40] Hold G, El-Omar ME. Genetic aspects of inflammation and cancer. *Biochem J*, 2008, 410(2) : 225-35
- [41] Kundu N, Zhang S, Fulton AM. Sublethal oxidative stress inhibits tumor cell adhesion and enhances experimental metastasis of murine mammary carcinoma. *Clin Exp Metastasis*, 1995, 13 : 16-22
- [42] Pannone G, Bufo P, Caiaffa MF et al. Cyclooxygenase-2 expression in oral squamous cell carcinoma. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2004, 17(3) : 273-82
- [43] Tsujii M, Kawano S, Dubois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, 94 : 3336-3340
- [44] Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1470 : 69-78
- [45] Yang WL, Frucht H. Activation of the PPAR pathway induces apoptosis and COX-2 inhibition in HT-29 human colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 2001, 22 : 1379-1383
- [46] Sharma RA, Gescher A, Plataras JP et al. Cyclooxygenase-2, malondialdehyde and pyrimidopurinone adducts of deoxyguanosine in human colon cells. *Carcinogenesis*, 2001, 22(9) : 1557-1560
- [47] Leung WK, To KF, Ng YP et al. Association between cyclo-oxygenase-2 overexpression and missense p53 mutations in gastric cancer. *Br J Cancer*, 2001, 84(3) : 335-9
- [48] Jana D, Sarkar DK, Ganguly S et al. Role of Cyclooxygenase 2 (COX-2) in Prognosis of Breast Cancer. *Indian J Surg Oncol*, 2014, 5(1) : 59-65
- [49] Gupta RA, Dubois RN. Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(1) : 11-21
- [50] Xia L, Tan S, Zhou Y et al. Role of the NFκB-signaling pathway in cancer. *Onco Targets Ther*, 2018, 11 : 2063-2073
- [51] Karin M, Cao Y, Greten FR et al. (2002). NF-κB in cancer : from innocent bystander to major culprit. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(4) : 301-310
- [52] Furuta H, Osawa K, Shin M et al. Selective inhibition of NF-κB suppresses bone invasion by oral squamous cell carcinoma in vivo. *Int J Cancer*, 2012, 131(5) : 625-35
- [53] Okada F. Inflammation-related carcinogenesis : current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms. *Yonago Acta Med*, 2014, 57(2) : 65-72
- [54] Abbayya K, Puthanakar NY, Naduwinmani S et al. Association between Periodontitis and Alzheimer's Disease. *N Am J Med Sci*, 2015, 7(6) : 241-6

- [55] Aguiar FJN, Menezes FDS, Fagundes MA et al. Gastric adenocarcinoma and periodontal disease : A systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*, 2024, 31;79 : 100321
- [56] Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi M et al. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 84 : 552-558
- [57] Mao S, Park Y, Hasegawa Y et al. Intrinsic apoptotic pathways of gingival epithelial cells modulated by *Porphyromonas gingivalis*. *Cell Microbiol.* 2007, 9(8) : 1997-2007
- [58] Moffatt CE, Lamont RJ. *Porphyromonas gingivalis* induction of microRNA-203 expression controls suppressor of cytokine signaling 3 in gingival epithelial cells. *Infect Immun*, 2011, 79(7) : 2632-7
- [59] Kuboniwa M, Hasegawa Y, Mao S et al. *P. gingivalis* accelerates gingival epithelial cell progression through the cell cycle. *Microbes Infect*, 2008, 10(2) : 122-8
- [60] Whitmore SE, Lamont RJ. Oral bacteria and cancer. *PLoS Pathog*, 2014, 27;10(3) : e1003933
- [61] Rubinstein MR, Wang X, Liu W et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*, 2013, 14;14(2):195-206
- [62] Elebyary O, Barbour A, Fine N et al. The Crossroads of Periodontitis and Oral Squamous Cell Carcinoma : Immune Implications and Tumor Promoting Capacities. *Front Oral Health*, 2021, 20;1 : 584705
- [63] Leusink FK, Koudounarakis E, Frank MH et al. Cathepsin K associates with lymph node metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 2018, 18 : 385
- [64] Morimura S, Sugaya M, Oka T et al. Increased Regulatory T Cells and Decreased Myeloid-Derived Suppressor Cells Induced by High CCL17 Levels May Account for Normal Incidence of Cancers among Patients with Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*, 2021, 18;22(4) : 2025
- [65] Silva BSE, Fagundes NCF, Nogueira BCL et al. Epithelial rests of Malassez: from latent cells to active participation in orthodontic movement. *Dental Press J Orthod*, 2017, 22(3) : 119-125
- [66] Sojod B, Château D, Mueller CG et al. RANK/RANKL/OPG Signalization Implication in Periodontitis : New Evidence from a RANK Transgenic Mouse Model. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8 : 338
- [67] Kurppa KJ, Caton J, Morgan PR et al. High frequency of BRAF V600E mutations in ameloblastoma. *J Pathol*, 2014, 232 : 492–8
- [68] Yukimori A, Oikawa Y, Morita KI et al. Genetic basis of calcifying cystic odontogenic tumors. *PLoS One*. 2017, 12 : e0180224
- [69] Alevizos I, Blaeser B, Gallagher G et al. Odontogenic carcinoma: a functional genomic comparison with oral mucosal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 2002, 38(5) : 504-507
- [70] Yukimori A, Tsuchiya M, Wada A et al. Genetic and histopathological analysis of a case of primary intraosseous carcinoma, NOS with features of both ameloblastic carcinoma and squamous cell carcinoma. *World J Surg Onc*, 2020, 18 : 45
- [71] Russell-Swetek A, West AN, Mintern JE et al. Identification of a novel TP53 germline mutation E285V in a rare case of paediatric adrenocortical carcinoma and choroid plexus carcinoma. *J Med Genet*, 2008, 45(9) : 603-6

- [72] Nakagaki T, Tamura M, Kobashi K et al. Profiling cancer-related gene mutations in oral squamous cell carcinoma from Japanese patients by targeted amplicon sequencing. *Oncotarget*, 2017, 8 : 59113-22
- [73] Lo Iacono M, Buttiglierio C, Monica V et al. Retrospective study testing next generation sequencing of selected cancer-associated genes in resected prostate cancer. *Oncotarget*, 2016, 7 : 14394-404
- [74] Masago K, Fujita S, Muraki M et al. Next-generation sequencing of tyrosine kinase inhibitor-resistant non-small-cell lung cancers in patients harboring epidermal growth factor-activating mutations. *BMC Cancer*, 2015, 15 : 908
- [75] Fiorentino M, Gruppioni E, Massari F et al. Wide spetcrum mutational analysis of metastatic renal cell cancer: a retrospective next generation sequencing approach. *Oncotarget*, 2017, 8 : 7328-35
- [76] Choi YJ, Oh SH, Kang JH et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma mimicking periapical disease : a case report. *Imaging Sci Dent*, 2012, 42(4) : 265-70
- [77] Abdelkarim AZ, Elzayat AM, Syed AZ et al. Delayed diagnosis of a primary intraosseous squamous cell carcinoma : A case report. *Imaging Sci Dent*, 2019, 49(1) : 71-77
- [78] Kapali AS, Raju L, Haragannavar VC et al. Need for Panel of Immunohistochemical Markers in Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma Ex Odontogenic Keratocyst. *World Journal of Dentistry*, 2022, 3 : 283-288
- [79] Metgud R, Rai BA, Bulgannawar BA et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from keratocystic odontogenic tumor : CK 17 evaluation. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, 2015, 4 : 275
- [80] Elbarrawy SA, Elbarrawy MA. *Potential prognostic implication of α -smooth muscle actin (A-SMA) in oral squamous cell carcinoma compared with basaloid squamous carcinoma*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2021, 131(4) : e118
- [81] Tousi F, Johannessen AC, Ljøkjel B et al. Primary intraosseous carcinoma arising in a dentigerous cyst : A case report. *Oral Surgery*. 2023, 17(1) : 48-52
- [82] Zhang L, Liu SL, Ye WM et al. STAT3 is a key pathway in primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from an odontogenic keratocyst. *Am J Transl Res*, 2015, 7(10) : 1860-9
- [83] Yang CF, Tseng CH, Chen YK et al. Primary intraosseous carcinoma of the mandible. *J Dent Sci*, 2020, 15(2) : 236-238
- [84] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3) : 209-249
- [85] <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-la-cavite-buccale-orale/>
- [86] Mneimneh WS, Xu B, Ghossein C et al. Clinicopathologic Characteristics of Young Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol*, 2021, 15 : 1099-108
- [87] Rivera C. Essentials of oral cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9) : 11884-94
- [88] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer eds. Smokeless tobacco and some tobacco-specific N-nitrosamines. Lyon, France : Geneva : World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; distributed by WHO Press, 2007 : 626

- [89] Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*, 2010, 1;39(7) : 513-7
- [90] Barthélémy JP, Sannajust PR, Mondié JM. Cancers de la cavité buccale. Préambule, épidémiologie, étude clinique. *EMC – Stomatologie*, 2005, 1(4) : 277-294
- [91] Paré A, Joly A. Cancers de la cavité buccale : facteurs de risque et prise en charge. *Presse Med*, 2017, 46(3) : 320-330
- [92] Rutkowska M et al. Oral cancer : The first symptoms and reasons for delaying correct diagnosis and appropriate treatment. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2020, 29(6) : 735-743
- [93] Listl S, Jansen L, Stenzinger A et al. Survival of Patients with Oral Cavity Cancer in Germany. *PLOS One*, 2013, 18;8(1) : e53415
- [94] Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. *Canadian Cancer Statistics 2019*. Toronto, ON : Canadian Cancer Society, 2019
- [95] Baujat B et al. Cavité buccale, Catégorie : voies aéro-digestives supérieures, *Oncologik, SFORL*, 2023
- [96] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J et al. Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2016, 375 : 1856-1867
- [97] Li Y, Li LJ, Huang J et al. Central malignant salivary gland tumors of the jaw : retrospective clinical analysis of 22 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 66 : 2247-53
- [98] Lakouichmi M, Mliha Touati M, Zrara I et al. Carcinome muco-épidermoïde intra-osseux des mâchoires. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*, 2013, 114(5) : 334-337
- [99] Woo VI, Chi AC, Neville BW. Odontogenic Cysts and Tumors. *Gnepp's Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck*, 2021, 3 : 827-880
- [100] Alexander RW, Dupuis RH, Holton H. Central mucoepidermoid tumor (carcinoma) of the mandible. *J. Oral Surg*, 1974, 32(7) : 541-557
- [101] Browand BC, Waldron CA. Central mucoepidermoid tumors of the jaws. Report of nine cases and review of the literature. *Surg. Oral Med. Oral Pathol*, 1975, 40(5) : 631-643
- [102] Mahad C, Kissi L, Mahtar M. La localisation intra-osseuse du carcinome mucoépidermoïde : rapport d'un cas clinique. *African journal of dentistry & implantology*, 2019, 15 : 6-11
- [103] Freije JE, Campbell BH, Yousif NJ et al. Central mucoepidermoid carcinoma of the mandible. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995, 112 : 453-456
- [104] Brookstone MS, Huvos AG. Central salivary gland tumors of the maxilla and mandible: a clinicopathologic study of 11 cases with an analysis of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*, 1992, 50(3) : 229-36
- [105] Namin AK, Moshref M, Shahoon H et al. Intraosseous mucoepidermoid carcinoma of the maxilla in a teenager: a case report and review of literature. *Oral Surg Ora. Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 108 : 641
- [106] Tucci R, Matizonkas-Antonio LF, De Carvalhosa AA et al. Central mucoepidermoid carcinoma : report of a case with 11 years evolution and peculiar macroscopical and clinical characteristics. *Med. Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2009, 14 : e283-286

- [107] Guastaldi, F, Faquin W, Gootkind F et al. Clear cell odontogenic carcinoma : A rare jaw tumor. A summary of 107 reported cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 48 : 1405-1410
- [108] Loyola AM, Cardoso SV, De Faria PR et al. Clear cell odontogenic carcinoma: report of 7 new cases and systematic review of the current knowledge. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015, 120 : 483-496
- [109] Eversole LR. Malignant epithelial odontogenic tumors. *Semin Diagn Pathol*, 1999, 16 : 317-324
- [110] Mosqueda-Taylor A, Neville BW, Tatemoto Y et al. Odontogenic Carcinoma with Dentinoid : A New Odontogenic Carcinoma. *Head Neck Pathol*, 2014, 8 : 421-431
- [111] Liu L, Zhang JW, Zhu NS et al. Clear Cell Odontogenic Carcinoma : A Clinicopathological and Immunocytochemical Analysis. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26 : 1559-1564
- [113] Bilodeau E, Weinreb I, Antonescu CR et al. Clear Cell Odontogenic Carcinomas Show EWSR1 Rearrangements : A Novel Finding and a Biological Link to Salivary Clear Cell Carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 2013, 37 : 1001-1005
- [114] Ferreira S, Faverani LP, Dos Santos GM et al. Clear cell odontogenic carcinoma of the mandible : A treatment strategy. *J Appl Oral*, 2018, 26 : e20160645
- [115] Nazaretian SP, Schenberg ME, Simpson I et al. Ghost cell odontogenic carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 36 : 455-8
- [115] Sun ZJ, Zhao YF, Zhang L et al. Odontogenic ghost cell carcinoma in the maxilla : A case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 65 : 1820-4
- [116] Slama A, Boujelbène N, Ben Yacoub L et al. Carcinome odontogénique à cellules fantômes de la mandibule. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 2010, 111(3) : 158-161
- [117] Ohata Y, Kayamori K, Yukimori A et al. A lesion categorized between ghost cell odontogenic carcinoma and dentinogenic ghost cell tumor with CTNNB1 mutation. *Pathol Int*, 2018, 68(5) : 307-312
- [118] Vijayakumar G, Kamboj M, Narwal A et al. Ghost cell odontogenic carcinoma of anterior mandible : A rare case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2021, 25(Suppl 1) : S99-S108
- [119] Saxena S, Kumar S, Rawat S et al. An indolent swelling of the parasymphiseal area. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 116 : 528-533
- [120] Hanisch M, Baumhoer D, Elges S et al. Sclerosing odontogenic carcinoma : current diagnostic and management considerations concerning a most unusual neoplasm. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(12) : 1641-1649
- [121] O'Connor RC, Khurram SA, Singh T et al. Sclerosing odontogenic carcinoma - what we know so far. *Oral Surg*, 2019, 12 : 133-138
- [122] Hussain O, Rendon AT, Orr RL et al. Sclerosing odontogenic carcinoma in the maxilla : a rare primary intraosseous carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2013, 116(4) : e283-e286
- [123] Soh HY, Zhang WB, Yu Y et al. Sclerosing odontogenic carcinoma of maxilla : A case report. *World J Clin Cases*, 2023, 16;11(8) : 1878-1887
- [124] Darouassi Y, Touati MM, Chihani M et al. Les tumeurs malignes naso-sinusiennes : à propos de 32 cas et revues de la littérature [Nasosinusal malignant tumors : about 32 cases and literature reviews]. *Pan Afr Med J*, 2015, 22 : 342

- [125] Meyer I, Shklar G. Malignant tumors metastatic to mouth and jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1965, 20 : 350-62
- [126] Hirshberg A, Leibovich P, Buchner A. Metastases to the oral mucosa: analysis of 157 cases. *J Oral Pathol Med*, 1993, 22 : 385-90
- [127] Hirshberg A, Leibovich P, Buchner A. Metastatic tumors to the jaws: analysis of 390 cases. *J Oral Pathol Med*, 1994, 23 : 337-41
- [128] Irani S, Moshref M, Lotfi A. Metastasis of a gastric adenocarcinoma to the mandible. *Oral Oncol Extra*, 2004, 40 : 85-7
- [129] Fukuda M, Miyata M, Okabe K et al. A case series of 9 tumors metastatic to the oral and maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg*, 2002, 60 : 942-4
- [130] Bouslama S, Omezzine M, Khochtali H. Métastases mandibulaires : présentation de 8 cas. *Med Buccale Chir Buccale*, 2010, 16 : 247-253
- [131] De Raucourt et al. Bilan pré-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS, Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou, 2012
- [132] Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. The TNM classification of malignant tumours, 8th edition, Wiley Blackwell 2024
- [133] Zwetyenga N, Broly E, Guillier D et al. Classification proposed of malignant intraosseous odontogenic tumors (MIOT). *Journal of Stomatology oral and Maxillofacial Surgery*, 2017, 118(3) : 143-146
- [134] Park H. Surgical margins for the extirpation of oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2016, 42(6) : 325-326
- [135] Genden EM, Ferlito A, Silver CE et al. Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2010, 267(7) : 1001-17
- [136] Mair M, Nair D, Nair S et al. Intraoperative gross examination vs frozen section for achievement of adequate margin in oral cancer surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2017, 123 : 544-9
- [137] Bulbul MG, Zenga J, Puram SV et al. Understanding approaches to measurement and impact of depth of invasion of oral cavity cancers : A survey of American Head and Neck Society Membership. *Oral Oncol*, 2019, 99 : 104461
- [138] Ottie van Zyl, Johan Fagan. Atlas d'accès libre en chirurgie ORL et cervico-faciale : le lambeau libre de fibula en reconstruction cervico-faciale
- [139] Guo CB, Feng Z, Zhang JG et al. Supraomohyoid neck dissection and modified radical neck dissection for clinically node-negative oral squamous cell carcinoma : a prospective study of prognosis, complications and quality of life. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014, 42(8) : 1885-1890
- [140] Warshavsky A, Rosen R, Nard-Carmel N et al. Assessment of the Rate of Skip Metastasis to Neck Level IV in Patients With Clinically Node-Negative Neck Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145 : 542-8
- [141] Fan S, Tang QL, Lin YJ et al. A review of clinical and histological parameters associated with contralateral neck metastases in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Sci*, 2011, 3 : 180-91
- [142] Feng Z, Gao Y, Niu LX et al. Selective versus comprehensive neck dissection in the treatment of patients with a pathologically node-positive neck with or without microscopic extracapsular spread in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014, 43 : 1182-8

- [143] Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S et al. Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers : A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18) : 2025-2036
- [144] Dujoncq J, Rojare C, Chemli H et al. Carcinome intra-osseux primitif des maxillaires traités par exérèse large et radiothérapie [Extended resection and radiotherapy for primary intraosseous maxillary carcinoma]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*, 2013, 114(6) : 349-55
- [145] Naruse T, Yanamoto S, Sakamoto Y et al. Clinicopathological Study of Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma of the Jaw and a Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg*, 2016, 74(12) : 2420-2427
- [146] Spinelli G, Arcuri F, Rocchetta D et al. Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma of the Mandible. Is Adjuvant Therapy Still Necessary to Improve a 5-Year Survival Rate ? *Journal of Craniofacial Surgery*, 2014, 25(3) : 1137-1139
- [147] Guigay J, Fayette J, Dillies AF et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma : a multicenter, phase II GORTEC study. *Ann Oncol*, 2015, 26(9) : 1941-1947
- [148] Huguet F, Schick U, Pointreau Y. Place de la chimiothérapie d'induction dans le traitement des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : contre. *Cancer/Radiothérapie*, 2017, 21(6-7) : 510-514
- [149] Harrington KJ, Burtneess B, Greil R et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma : Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4) : 790-802
- [150] Haute Autorité de Santé. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC). Saint-Denis La Plaine : HAS, 2020
- [151] Haute Autorité de Santé. OPDIVO (nivolumab), anticorps anti-PD1. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2018
- [152] Tao Y, Sun XS, Pointreau Y, et al. Long-term results from a clinical study of xevinapant plus chemoradiotherapy in people with high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a plain language summary. *Future Oncol*, 2023, 19(26) : 1769-1776
- [153] Pujo P, Philouze A, Scalabre P et al. La chirurgie de rattrapage dans les récurrences de carcinomes épidermoïdes du larynx et de l'hypopharynx : étude rétrospective de 2005 à 2013, *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 2018, 135(2) : 111-117
- [154] Barry B et al. Recommandation pour la pratique clinique : actualisation de la recommandation de 2005 sur le suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS de l'adulte, SFORL, 2015
- [155] Suenaga Y, Kitajima K, Ishihara T et al. FDG-PET/contrast-enhanced CT as a post-treatment tool in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT. *Eur Radiol*, 2016, 26(4) : 1018-30
- [156] Fukumoto C, Oshima R, Sawatani Y et al. Surveillance for Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma after Complete Surgical Resection as Primary Treatment : A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22) : 5843
- [157] Identifier et prévenir les risques de second cancer primitif chez l'adulte, collection état des lieux et des connaissances ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, 2013
- [158] Li K, Yang L, Qiao YJ et al. Risk factors and prognosis for the primary intraosseous carcinoma of the jaw. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018, 48(2) : 157-162

- [159] Shen Q, Chen Y, Gokavarapu S et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the mandible : locoregional control and survival is significantly reduced if the tumour is more than 4 cm in size. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018, 56(1) : 48-53
- [160] Wenguang X, Hao S, Xiaofeng Q et al. Prognostic Factors of Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma (PIOSCC) : A Retrospective Review. *Plos One*, 2016, 11(4) : e0153646
- [161] Huang JW, Luo HY, Li Q et al. Primary Intraosseous Squamous Cell Carcinoma of the Jaws : Clinicopathologic Presentation and Prognostic Factors. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133 (11) : 1834-1840
- [162] Ye P, Wei T, Gao Y et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from an odontogenic keratocyst : case series and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2021, 26(1) : e49-e55
- [163] Tamgadge S, Tamgadge A, Modak N et al. Primary intraosseous squamous cell carcinoma arising from an odontogenic keratocyst : a case report and literature review. *E-cancermedicalscience*, 2013, 7 : 316
- [164] Choi YS, Kim MG, Lee JH et al. Analysis of prognostic factors through survival rate analysis of oral squamous cell carcinoma patients treated at the National Cancer Center : 20 years of experience. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 2022, 48(5) : 284-291
- [165] Kovalski LNS, Zanella VG, Jardim LC et al. Prognostic factors from squamous cell carcinoma of the hard palate, gingiva and upper alveolar ridge. *Braz Oral Res*, 2022, 36 : e058
- [166] Tan Y, Wang Z, Xu M et al. Oral squamous cell carcinomas : state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci*, 2023, 15 : 44

Annexes

Table des illustrations

Figure 1 - Coupes histologiques issues de l'article « Über ein zentrales Unterkieferkarzinom » (Loos, 1913) ..	10
Figure 2 - Critères diagnostiques du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires	13
Figure 3 - Conséquences génomiques de l'activation du NF-kB (Karin M, 2022).....	18
Figure 4 - Voies de signalisation intra-cellulaire du NF-kB (Karin M, 2005).....	19
Figure 5 - Modifications parodontales dans la parodontite (Elebyary O, 2021)	21
Figure 6 - Synthèse des mécanismes physiopathologiques putatifs du CEIOP (auteur, d'après Aravind S. Kapali, 2022)	23
Figure 7 - A. Aspect microscopique d'un CEIOP de l'angle mandibulaire gauche après tumorectomie. B. Aspect microscopique d'un CEIOP de novo avec des travées de cellules carcinomateuses, des atypies cyto-nucléaires et un stroma fibro-inflammatoire. (Calvin et al, 2024)	24
Figure 8 - A. Aspect histologique d'un CEIOP avec signes de dysplasie B. Aspect immunohistochimique d'un CEIOP avec marquage CD34 (A), AE1/AE3 (B), CK5/6 (C), p63 (D), S100 (E) et une coupe en coloration H&E montrant des cellules tumorales disposées en feuillets (F) (Aravind S. Kapali, 2022)	25
Figure 9 - Carcinome épidermoïde du bord latéral de langue gauche (Chammas C, 2014).....	27
Figure 10 - TDM en coupe axiale d'un carcinome épidermoïde pelvi-glosso-gingivale gauche (Paré A, 2017)	27
Figure 11 - Imageries TDM d'un carcinome muco-épidermoïde maxillaire. A. TDM en coupe axiale et en fenêtre osseuse objectivant une lésion ostéolytique du maxillaire droit et de l'os palatin avec atteinte de la ligne médiane. B. TDM en coupe coronale et en fenêtre osseuse montrant une image ostéolytique multiloculaire atteignant la paroi latérale et le plancher de la fosse nasale droite	28
Figure 12 - TDM en coupe axiale objectivant un carcinome odontogénique à cellules claires de la région symphysaire (Walia C, 2015)	31
Figure 13 - TDM en coupe axiale objectivant un carcinome odontogénique à cellules fantômes du corps mandibulaire (Slama A, 2010)	31
Figure 14 - TDM en coupe axiale objectivant un carcinome odontogénique sclérosant mandibulaire (Seyiti P, 2020)	31
Figure 15 - Imagerie panoramique (gauche) et TDM (droite) d'une métastase osseuse de l'angle mandibulaire et de la branche montante droites chez une patiente traitée pour un carcinome canalaire du sein (Bousslama S, 2010)	33
Figure 16 - Panoramique et reconstruction volumétrique tridimensionnelle d'un TDM illustrant le traitement chirurgical d'un CEIOP de l'angle mandibulaire gauche, s'étant présenté initialement sous la forme d'une fracture pathologique avec l'hypothèse d'un kyste dentigère puis reconstruit avec un lambeau libre de fibula une fois le diagnostic carcinologique établi (Calvin et al, 2024).....	38
Figure 17 - Fiche de synthèse sur le CEOIP à destination des praticiens	76

Table des Tableaux

Tableau 1 - Récapitulatif des évolutions apportées à la classification du CEIOP depuis sa 1ère description	11
Tableau 2 - Récapitulatif des évolutions de la classification des tumeurs malignes odontogéniques (OMS)	12
Tableau 3 - Récapitulatif des principaux diagnostics différentiels du CEIOP des mâchoires	33
Tableau 4 - Bilan pré-thérapeutique d'un cancer des VADS (recommandations de la SFORL)	35
Tableau 5 - Classification TNM du CEIOP selon Zwentyenga et al	36
Tableau 6 - Stratégies thérapeutiques de prise en charge du CEIOP	41
Tableau 7 - Facteurs pronostiques du CEIOP des mâchoires	44

Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.
Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.
Je ne tromperai jamais leur confiance.*

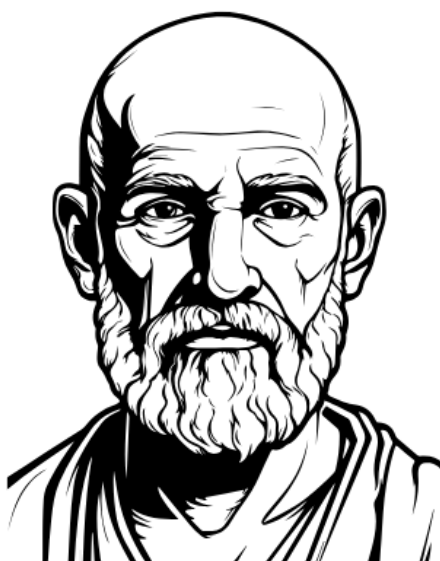
Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés
et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie
ni ne provoquerai délibérément la mort.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.
Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque*



Résumé et indexation

Titre :

**Spécificités sémiologiques du carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires :
revue de littérature et analyse des répercussions diagnostiques et thérapeutiques en chirurgie orale**

Résumé :

Le carcinome épidermoïde intra-osseux primitif des mâchoires est une entité décrite pour la première fois par Loos en 1913. Malgré plus d'un siècle de recul, cette maladie reste largement méconnue des praticiens, de même que ses principales caractéristiques sémiologiques. La dangerosité de ce cancer réside dans la variabilité de ses présentations cliniques et radiologiques, qui peuvent imiter une pathologie bénigne voire se développer à partir d'une lésion initialement bénigne. Par conséquent, la découverte de ce cancer est fortuite dans l'immense majorité des cas, ce qui entraîne de nombreux retards diagnostiques et une perte de chance pour les patients. Ce travail de thèse a eu pour objectif de faire un état des lieux sur l'ensemble des données disponibles sur cette pathologie au travers d'une revue systématique de la littérature scientifique afin d'identifier des caractéristiques sémiologiques cliniques et radiologiques pouvant contribuer à un diagnostic plus précoce. Des fiches de synthèses ont été élaborées afin de guider les praticiens confrontés à cette pathologie.

Discipline : Chirurgie orale

Mots clés français : Carcinome épidermoïde intra-osseux primitif, carcinome odontogénique, néoplasie intra-osseuse, sémiologie, étude clinico-pathologique, revue systématique

Title:

**Semiological characteristics of primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws:
literature review and analysis of diagnostic and therapeutic implications in oral surgery**

Summary:

Primary intraosseous squamous cell carcinoma of the jaws was described for the first time by Loos in 1913. Despite more than a century of data, this disease remains largely unknown, as do its main semiological characteristics. The dangerousness of this cancer lies in the variability of its clinical and radiological presentations, which can mimic a benign disease or even develop from an initially benign lesion. Consequently, the discovery of this cancer is fortuitous in the majority of cases, which leads to significant diagnostic delay and a loss of chance for the patients. This thesis aimed to synthesize all available data on this disease through a systematic review of the scientific literature so as to identify clinical and radiological semiological characteristics that could contribute to an early diagnosis. Facts sheets on this disease were developed to guide practitioners confronted with this pathology.

Discipline: Oral Surgery

English keywords: Primary intraosseous squamous cell carcinoma, odontogenic carcinoma, intra-osseous neoplasm, semiology, clinico-pathological study, systematic scoping review