

Cancers de la langue mobile des patients jeunes (moins de 40 ans)

Ph Céruse, C Fuchsmann, F.Virard, S Deneuve.

Introduction/rationnel :

L'incidence mondiale des cancers de la langue mobile (CLM) est en nette augmentation, elle est plus marquée chez les patients jeunes mais de façon variable selon les régions et les pays, et elle se confirme au cours du temps^{1-4 5}. En France, en l'absence de registre national nous n'avons que peu de données sur cette évolution.

En l'absence de définition du patient « jeune », l'âge seuil est variable selon les études, en général moins de 40 ans parfois moins 30 ans⁶. Les femmes semblent plus touchées que les hommes même si il est parfois trouvée une équivalence⁵ et l'intoxication tabagique et alcoolique est moins présente voire absente même si cette variable n'est pas toujours nettement analysée dans les études^{7,8}. Les facteurs de risque habituels des cancers des voies aéro-digestives supérieures HPV inclus^{9,10}, n'étant pas retrouvés, cette augmentation de l'incidence est à ce jour inexpliquée.

Le rôle de la consommation de cannabis a été évoqué pour tenter d'expliquer cette évolution¹, mais son rôle dans la survenue des carcinomes épidermoïdes des VADS est controversé¹¹. Les études génomiques réalisées à ce jours n'ont pas non plus réussies à mettre en évidence de différence nettes entre patients jeunes et patients plus âgés avec un CLM^{12 13}, la charge mutationnelle pourrait être diminuée chez les non-fumeurs¹⁵ la fréquence des mutations p53 est controversée^{14 13}, l'infection par HPV n'a pu être démontrée de façon formelle^{14,16}, enfin le rôle du microbiote a été envisagé¹³. Ces études aux conclusions discordantes souffrent toutes d'un manque d'effectif.

Les CLM du patient jeune sont réputées de mauvais pronostic avec un risque de rechute loco régional plus élevé que celles de patient plus âgés fumeurs et buveurs¹⁷⁻¹⁹. Cependant, les études récentes sont divergentes à ce sujet, le pronostic étant rapporté moins bon^{20 21-24}, équivalent²⁵⁻²⁸ et parfois meilleur^{2,29,30} en fonction des études. Toutes souffrent d'un caractère rétrospectif, du faible nombre de patients, et la seule méta analyse ancienne, conclue à n pronostic equivalent³¹.

La majorité des auteurs s'accordent cependant pour conclure que les CLM HPV-, des patients jeunes, non-fumeurs, non buveurs sont une entité particulière d'étiologie inconnue, dont l'identification pourrait aider à la prévention³².

Nous proposons dans un premier temps une étude multicentrique rétrospective, dont l'objectif principal est une évaluation de la survie sans rechute des patients de 40 ans ou moins, non-fumeurs non buveurs ayant un CLM, comparée au patients jeune avec facteur de risque, et à une population équivalente de patients de plus de 45 ans fumeurs et buveurs.

Objectifs de l'étude :

Objectif principal : comparaison de la survie sans récurrence des patients avec carcinome épidermoïde de la langue mobile jeune avec et sans facteur de risque – avec la survie dans la population de sujets avec intoxication.

Objectifs secondaires : vérifier l'augmentation de la localisation à la langue chez les NFNB, de la part des localisations à la langue en augmentation dans la cavité orale, comparaison des modalités de rechutes en fonction de l'âge et des habitudes, des survies globales en fonction des facteurs de risque par rapport aux survies habituellement observées,

Etude biologique : des profils génomiques avec statut HPV (séquençage de nouvelle génération (NGS)³³ équipes HCL), validation de marqueurs (équipes CLB).

Patients et méthodes :

Partie 1 : Etude rétrospective multicentrique : base de donnée

Sur 10 ans (2005_ 2015)

Patients de 40 ans ou moins

Donner le chiffre global de toutes les localisations de la cavité orale dans le centre par année sur ces dix ans (obtenu par le codage)

+ Cibler sur la langue mobile pour remplir la base de données / « tumorothèque multicentrique » prévue jointe.

Partie 2 : Etude biologie (+ détail en juin quand la base de données aura un peu avancé) :

- HCL :

NGIS → déjà réalisé pour 15 tumeurs aux HCL / tumeurs CLB en disussion/ financement cohorte nationale ?

- CLB :

Validation marqueurs en cours sur tumeurs CLB, souhait étendre les cohortes en multicentrique, independamment d'HNPACT. Désarchivage/stockage/ lame OK.

1. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128:268-274.
2. Annertz K, Anderson H, Björklund A et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. Int J Cancer 2002; 101:95-99.
3. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S et al. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. J Clin Oncol 2011; 29:1488-1494.
4. Ng JH, Iyer NG, Tan MH, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. Head Neck 2017; 39:297-304.
5. Tota JE, Anderson WF, Coffey C et al. Rising incidence of oral tongue cancer among white men and women in the United States, 1973-2012. Oral Oncol 2017; 67:146-152.
6. Morris LG, Patel SG, Shah JP, Ganly I. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in the pediatric age group: a matched-pair analysis of survival. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 136:697-701.
7. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England. J Oral Pathol Med 2004; 33:525-532.

8. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study. *Oral Oncol* 2004; 40:304-313.
9. Kabeya M, Furuta R, Kawabata K, Takahashi S, Ishikawa Y. Prevalence of human papillomavirus in mobile tongue cancer with particular reference to young patients. *Cancer Sci* 2012; 103:161-168.
10. Troeltsch M, Knosel T, Eichinger C et al. Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups? *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1291-1300.
11. Marks MA, Chaturvedi AK, Kelsey K et al. Association of marijuana smoking with oropharyngeal and oral tongue cancers: pooled analysis from the INHANCE consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23:160-171.
12. Rentoft M, Laurell G, Coates PJ, Sjoström B, Nylander K. Gene expression profiling of archival tongue squamous cell carcinomas provides sub-classification based on DNA repair genes. *Int J Oncol* 2009; 35:1321-1330.
13. Pickering CR, Zhang J, Neskey DM et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young non-smokers is genomically similar to tumors in older smokers. *Clin Cancer Res* 2014; 20:3842-3848.
14. Li R, Faden DL, Fakhry C et al. Clinical, genomic, and metagenomic characterization of oral tongue squamous cell carcinoma in patients who do not smoke. *Head Neck* 2015; 37:1642-1649.
15. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering C et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 2011; 333:1154-1157.
16. Bragelmann J, Dagogo-Jack I, El Dinali M et al. Oral cavity tumors in younger patients show a poor prognosis and do not contain viral RNA. *Oral Oncol* 2013; 49:525-533.
17. Randall CJ, Shaw HJ. Malignant tumours of the tongue in young adults. Experience of a secondary referral centre. *J Laryngol Otol* 1986; 100:1295-1298.
18. Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, Yu G, Shah JP. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Head Neck* 1998; 20:363-368.
19. Goldstein DP, Irish JC. Head and neck squamous cell carcinoma in the young patient. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13:207-211.
20. Garavello W, Spreafico R, Gaini RM. Oral tongue cancer in young patients: a matched analysis. *Oral Oncol* 2007; 43:894-897.
21. Park JO, Sun DI, Cho KJ, Joo YH, Yoo HJ, Kim MS. Clinical outcome of squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a stage-matched comparative analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010; 3:161-165.
22. Bachar G, Hod R, Goldstein DP et al. Outcome of oral tongue squamous cell carcinoma in patients with and without known risk factors. *Oral Oncol* 2011; 47:45-50.
23. Hilly O, Shkedy Y, Hod R et al. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncol* 2013; 49:987-990.
24. Zhang YY, Wang DC, Su JZ, Jia LF, Peng X, Yu GY. Clinicopathological characteristics and outcomes of squamous cell carcinoma of the tongue in different age groups. *Head Neck* 2017; 39:2276-2282.
25. Popovtzer A, Shpitzer T, Bahar G, Marshak G, Ulanovski D, Feinmesser R. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients. *Laryngoscope* 2004; 114:915-917.

26. Soudry E, Preis M, Hod Ret al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. *Clin Otolaryngol* 2010; 35:307-312.
27. Fang QG, Shi S, Liu FY, Sun CF. Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old. *Oncol Lett* 2014; 7:2099-2102.
28. Blanchard P, Belkhir F, Temam Set al. Outcomes and prognostic factors for squamous cell carcinoma of the oral tongue in young adults: a single-institution case-matched analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274:1683-1690.
29. Davidson BJ, Root WA, Trock BJ. Age and survival from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 2001; 23:273-279.
30. Lee CC, Ho HC, Chen HL, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Acta Otolaryngol* 2007; 127:1214-1217.
31. Pitman KT, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. Cancer of the tongue in patients less than forty. *Head Neck* 2000; 22:297-302.
32. van Monsjou HS, Wreesmann VB, van den Brekel MW, Balm AJ. Head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oral Oncol* 2013; 49:1097-1102.
33. Lim SM, Cho SH, Hwang IGet al. Investigating the Feasibility of Targeted Next-Generation Sequencing to Guide the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Res Treat* 2018.