

## CARCINOME CUNICULATUM : ETUDE DE CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE

## CARCINOMA CUNICULATUM: CASE STUDY WITH LITERATURE REVIEW

S. MAKNI<sup>1,2,\*</sup>; I. BAHRI<sup>1,2</sup>; CH. KAMMOUN<sup>1,2</sup>; CH. CHAARI<sup>1,2</sup>; R. KALLEL<sup>1,2</sup>;  
T. SALLEMI BOUDAWARA<sup>1,2</sup> ET M. BOUHAMED<sup>1,2</sup>

1 : Département de pathologie, Hôpital Habib Bourguiba, 3029 Sfax-Tunisie .

2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie.

\*E-mail de l'auteur correspondant : olfa\_saadia@yahoo.fr

**Résumé**

Le carcinome cuniculatum (CC) est une variante histologique distincte, rare, de bas grade de malignité du carcinome épidermoïde bien différencié (CE). Il est confondu cliniquement et histologiquement avec le carcinome verruqueux (VC) et est souvent diagnostiqué à tort comme étant un VC ou un CE. Dans cet article, nous rapportons cinq cas de CC nous permettant de décrire les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives de cette entité. Il s'agissait de 4 hommes et une femme d'âge moyen de 57 ans. Deux patients ont présenté des lésions prédisposantes tel que la maladie de Verneuil et des lésions fistulisantes chroniques. Les différentes localisations notées étaient : le pied gauche, la lèvre inférieure, la fesse, et la région sacro-coccygienne. L'examen histologique du CC était fait sur des pièces d'exérèse chirurgicale dans tous les cas. Une récurrence tumorale a été rapportée dans trois cas.

**Mots - Clés :** Carcinome cuniculatum ; Carcinome épidermoïde ; Histologie ; Diagnostic différentiel.

**Abstract**

Carcinoma cuniculatum (CC) is a distinct, rare and low-grade clinicopathological variant of well-differentiated Squamous Cell Carcinoma (SCC). It is confused clinically and histologically with Verrucous Carcinoma (VC) and is often misdiagnosed as either VC or SCC. In the present report, five cases of CC were investigated, in order to describe the clinical characteristics, pathological findings, treatment and outcome of this entity. There were 4 men and a woman with an average age of 57 years. Two patients presented with predisposing lesions such as Verneuil's disease and chronic fistulizing lesions. The different locations noted were: the left foot, the lower lip, the buttock, and the sacrococcygeal region. Histological examination of the CC was carried out on surgical excision specimens in all cases. During the following up, three patients presented local recurrence.

**Key – Words:** Carcinoma cuniculatum; Squamous cell carcinoma; Pathology; Differential diagnosis.

**ملخص**

سرطان الكونيكولاتيوم أو السرطان التاجي هو نوع نادر وتميز من الأورام الخبيثة منخفضة الخطورة من سرطان الخلايا الحرشفية المتميز بشكل جيد. غالبًا ما يتم الخلط بينه وبين السرطان الثولولي سريريًا ونسجيًا، وغالبًا ما يتم تشخيصه بشكل خاطئ. في هذه المقالة، نقدم خمسة حالات من سرطان الكونيكولاتيوم لوصف الخصائص السريرية، النسيجية، العلاجية والتطورية لهذه الورم. كانت الحالات تتعلق بأربعة رجال وامرأة واحدة بمتوسط عمر 57 عامًا. اثنان من المرضى يعانون من آفات مسببة مثل مرض فيرنويل والآفات الناسورية المزمنة. تم تسجيل مواقع مختلفة مثل: القدم اليسرى، الشفة السفلى، الأرداف، ومنطقة العجز والعصعص. تم إجراء الفحص النسيجي على عينات استئصال جراحي في جميع الحالات. لاحظنا أثناء فترة المتابعة عودة الورم لثلاثة مرضى.

**الكلمات المفتاحية :** سرطان الكونيكولاتيوم ; سرطان الخلايا الحرشفية; علم الأمراض; تشخيص متباين.

## INTRODUCTION

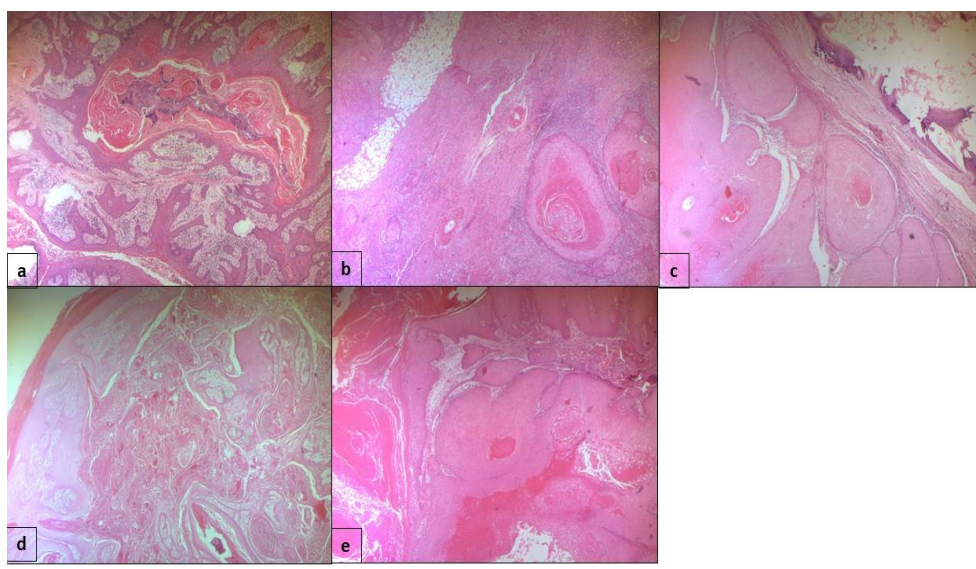
Le carcinome cuniculatum(CC) est une tumeur rare, de faible risque de malignité, considéré comme une variante ou un pattern du carcinome épidermoïde bien différencié [1, 2]. Il est actuellement une entité bien définie dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs de la tête et du cou dans sa 5<sup>ème</sup> édition de 2022 [3]. Elle touche principalement les hommes âgés. Sa pathogénie demeure inconnue. La présentation clinique est suggestive, mais le diagnostic histologique reste problématique et nécessite souvent des biopsies multiples et profondes. Il est fait souvent sur pièce d'exérèse [4]. Nous rapportons, à travers cet article, cinq cas de carcinome cuniculatum diagnostiqués dans notre laboratoire sur une période de 13 ans (2010-2022) afin de détailler les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives de cette entité.

## PRESENTATION DE CAS:

### Cas 1

Un homme âgé de 71 ans suivi pour maladie de Verneuil qui s'est présenté pour une masse de la

fesse droite, focalement ulcérée mesurant 10 cm de grand axe. L'exérèse de cette masse a montré sur le plan macroscopique, une lésion mamelonnée focalement ulcérée mesurant 10 cm de grand axe. A la coupe, la tumeur est de couleur blanchâtre, nécrosée par endroit et située à 1 mm de la limite profonde. A l'examen histologique : La masse était formée par une prolifération carcinomateuse assez bien limitée d'architecture papillaire qui s'invagine dans le derme en doigts de gant donnant des images de pseudo-kystes et de sinus remplis de kératine ou par un matériel purulent en profondeur (Fig. 1a). Ces structures sont tapissées par un épithélium malpighien acanthosique focalement acantholytique surmonté en surface par une hyperkératose orthokératosique. Les kératinocytes sont augmentés de taille présentant des atypies nucléaires légères à modérées et de rares mitoses (Fig. 2b). Le stroma est fibro-inflammatoire. Il n'a pas été vu ni d'angio-invasion ni d'engainement péri-nerveux. La tumeur infiltre le muscle strié en regard. Les limites d'exérèse chirurgicale étaient saines. L'évolution était marquée par une récurrence de la lésion au bout de 2 ans traitée par une exérèse chirurgicale avec des limites saines.



**Figure 1 (a-e) :** Aspect histologique au faible grossissement : prolifération tumorale essentiellement endophytique, avec des kystes remplis de kératine branchés de façon complexe en « terrier de lapin » (H&E×25)

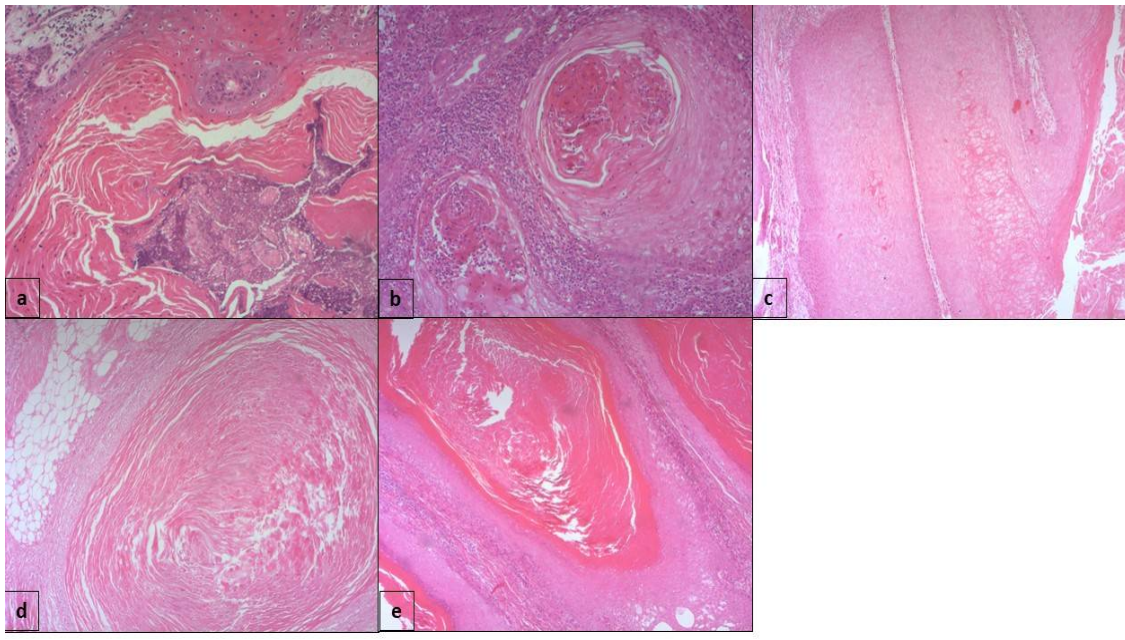
### Cas 2

Une femme âgée de 50 ans, sans antécédents pathologiques notables qui a consulté pour une lésion plantaire du pied gauche évoluant depuis 4 ans. A l'examen, il s'agit d'un nodule induré de 3 cm de grand axe qui est fistulisé à la peau. Cette lésion a été excisée et adressée pour examen anatomopathologique. La pièce d'exérèse cutanée mesurait 9×5×2 cm, siège d'une tumeur blanchâtre comportant des orifices de fistule en surface. A l'histologie : La tumeur est faite par une prolifération malpighienne focalement verruqueuse hyperkératosique réalisant souvent des invaginations cryptiques endophytiques, ramifiées en « terrier de lapin » et comblées par de la kératine (Fig. 1b), en profondeur la tumeur réalise des massifs de différente taille formant des images d'enroulement et de kératinisation centrale. Les cellules malpighiennes présentaient des atypies légères et quelques mitoses (Fig. 2b). Le stroma est fibro-inflammatoire. Il existe des images d'engainement périnerveux. Les limites d'exérèse chirurgicale étaient saines. L'évolution était favorable.

### Cas 3

Un homme âgé de 38 ans sans antécédents pathologiques notables qui a consulté pour une lésion ulcéro-bourgeonnante plantaire infectée du pied gauche mesurant 5 cm de grand axe qui était traitée par une amputation partielle de la partie postérieure du pied gauche.

Une pièce d'amputation partielle était adressée, mesurant 11×8×6 cm. La peau plantaire est centrée par une lésion ulcéro-bourgeonnante mesurant 5 cm de grand axe. A la coupe la tumeur est de couleur blanchâtre infiltrant le tissu sous cutané, le plan musculaire et affleure l'os sus jacent. L'examen histologique, montrait une prolifération tumorale malpighienne papillomateuse exo et endophytique, cytologiquement régulière formant de larges bourgeons bulbiformes infiltrant l'os sus jacent (Fig. 1c), à ce niveau, les kératinocytes sont pâles et vitreux, formant des amas profonds souvent creusés par des foyers de suppuration, ces kératinocytes sont réguliers (Fig. 2c). Il n'a pas été vu de mitoses. Les limites d'exérèse étaient saines. L'évolution était marquée par une récurrence locale au bout de 2 ans, traitée chirurgicalement avec des marges saines.



**Figure 2 (a-e):** Aspect histologique au fort grossissement : cellules tumorales bien différenciées avec des atypies minimales (H&E×100)

**Cas 4**

Un homme âgé de 46 ans suivi pour maladie de Verneuil, qui s'est présenté pour une lésion fistulisante de la région sacro-coccygienne. Il a été traité par une excision chirurgicale.

L'examen macroscopique montrait un fragment cutané et sous cutané mesurant 7 cm de grand axe, centré par une lésion ulcéro-bourgeonnante de 5 cm de grand axe, recouverte de fausses membranes. A la coupe, la lésion est de couleur blanchâtre infiltrant le tissu sous cutané sous-jacent et qui est fistulisée à la peau. A l'histologie, Le derme est le siège d'une prolifération carcinomateuse endophytique, en continuité avec l'épiderme (Fig. 1d). Elle est formée de kystes remplis de kératine lamellaire et tapissée par un épithélium malpighien acanthosique d'aspect verruqueux avec des prolongements papillaires faisant saillie dans la lumière de ces kystes. Il est formé par des kératinocytes souvent augmentés de taille présentant des atypies légères et de rares mitoses (Fig. 2d). Le stroma est fibro-inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles formant focalement des abcès péri-tumoraux. Absence d'images d'angio-invasion et d'engainement péri-nerveux. La tumeur infiltre le muscle strié en profondeur. Les limites d'exérèse chirurgicale étaient saines.

Le patient n'a pas présenté de récurrence locale ni de métastase, au cours de l'évolution.

**Cas 5**

Un homme âgé de 80 ans, sans antécédents particuliers qui s'est présenté pour une lésion verruqueuse de la lèvre inférieure. L'examen clinique a objectivé une lésion bourgeonnante focalement ulcérée de mesurant 2 cm de grand axe, sans adénopathies cervicales palpables. L'examen macroscopique de la pièce d'exérèse révélait une lésion ulcérée de 2 cm de grand axe, bien limitée, indurée de couleur blanchâtre.

A l'examen histologique, la tumeur est formée par une prolifération malpighienne légèrement verruqueuse en surface avec une hyperkératose orthokératosique, ayant une extension endophytique en « terrier de lapin » (Fig. 1e). Les cellules malpighiennes présentant des atypies modérées. Les mitoses sont rares (Fig. 2e). Le stroma est assez abondant riche en lymphocytes. La tumeur infiltre le muscle sous-jacent. Les limites d'exérèses chirurgicales sont saines. L'évolution était marquée par une récurrence de la lésion au bout de 6 ans.

La conduite était une exérèse chirurgicale avec des limites saines.

**DISCUSSION**

Le carcinome cuniculatum a été initialement décrit en 1954 par Aird et Coll[5] au niveau de la plante du pied. Il touche surtout les hommes entre 50 et 60 ans[5-7], ce qui est concordant avec notre série qui comportait 4 hommes et une femme avec un âge moyen de 57 ans. Il se localise préférentiellement sur le membre inférieur, principalement sur la plante du pied (89%). D'autres sites ont été rapportés dans la littérature à savoir les jambes, les genoux, les fesses, les mains, les doigts, les orteils, le visage, la mâchoire et l'œsophage[8-11]. Sa pathogénie reste inconnue. Divers facteurs ont été impliqués tels que les processus inflammatoires chroniques, l'infection par le HPV (Human Papilloma Virus), les microtraumatismes répétés, le tabac, les agents mutagènes chimiques et le lichen scléreux pour la localisation vulvaire.

La présentation clinique est évocatrice sous forme de lésion papillomateuse, bourgeonnante à croissance endo et/ou exophytique d'évolution lente avec tendance à l'ulcération, la fistulisation et la surinfection avec issue de pus pour les stades avancés[4, 6, 12]. L'imagerie n'a pas de rôle dans le diagnostic mais elle permet d'étudier le degré d'infiltration des tissus de voisinage, surtout le tissu osseux ainsi que les ganglions lymphatiques. La confirmation diagnostique se fait par l'examen histologique nécessitant souvent des biopsies multiples et profondes voire une analyse de toute la pièce opératoire.

A l'examen macroscopique, la tumeur est de couleur blanchâtre, le plus souvent sessile, papillaire et ulcérée comme dans nos cas. Elle est souvent unique mais des cas multiples ont été rapportés dans la littérature [13].

A l'examen histologique, au faible grossissement, la tumeur ressemble à une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse ou à une verrue vulgaire. Elle est faite de cellules malpighiennes bien différenciées avec peu d'atypies cytonucléaires, ces cellules prennent naissance de l'épithélium de surface et infiltrent profondément le derme, ce qui confirme l'invasion et la malignité de la tumeur, d'où l'intérêt de la réalisation de biopsie profonde[14]. Le CC se développe de façon endo et/ou exophytique « en terrier de lapin » (cuniculus = lapin). Il peut envahir le muscle et l'os sous-jacent.

L'architecture est faite de travées et d'amas creusés de cavités ou de cryptes remplies de kératine, de cellules para et dyskératosiques desquamées ou de cellules inflammatoires. Le stroma est inflammatoire, riche en lymphocytes. Cette discordance entre l'aspect bénin de l'examen microscopique et le caractère localement agressif, caractérise le CC[13]. C'est pourquoi les biopsies initiales sont souvent négatives, conduisant à des modifications réactionnelles de l'épithélium de surface. Le CC est d'incidence faible avec une cytologie rassurante, d'où il est souvent sous diagnostiqué.

La confirmation diagnostique nécessite une confrontation anatomo-clinique avec la réalisation de biopsies profondes [15].

Le diagnostic différentiel histologique se pose essentiellement avec le carcinome verruqueux, les principales différences sont résumés dans le tableau I (tableau I), la distinction entre ces deux entités est basée sur l'analyse morphologique, le recours à l'étude immunohistochimique est exceptionnel [16].

**Tableau I: Diagnostic différentiel entre le carcinome cuniculatum et le carcinome verruqueux**

	<b>Carcinome cuniculatum</b>	<b>Carcinome verruqueux</b>
<b>Histologie</b>	-Cellules tumorales bien différenciées avec atypies cellulaires minimales ; -Architecture : croissance principalement endophytique ; des cryptes remplies de kératine présentant un motif de ramification complexe en « terrier de lapin »	-Cellules tumorales bien différenciées avec atypies cellulaires minimales ; -Architecture : croissance principalement exophytique et endophytique, en clocher d'église, rempli de kératine en surface
<b>Immunohistochimie</b>	-Expression moins fréquente de p53, Ki67 et p63 -Forte expression de l'E-cadhérine, intégrine $\alpha 6$ Laminine 5 $\gamma$ 2	-Forte expression de p53, Ki67 et p63 -Négatif pour E-cadhérine, intégrine $\alpha 6$ et expression moins fréquente de Laminine 5 $\gamma$ 2
<b>Pronostic</b>	Meilleur que le carcinome épidermoïde bien différencié, moins bon que le carcinome verruqueux	Meilleur que le carcinome épidermoïde bien différencié et le carcinome cuniculatum

La tumeur évolue lentement avec une agressivité locale par infiltration du tissu musculaire puis osseux tardivement. Les récurrences locales ne sont pas communes [3, 6]. Les métastases sont rares, souvent de nature ganglionnaire locorégionale (5% des cas dans la littérature). Les métastases viscérales sont extrêmement rares, et sont liées à une transformation anaplasique post irradiation [17].

Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale complète et large avec des limites saines. Le curage ganglionnaire n'est pas indiqué, l'apport de la radiothérapie et/ou la chimiothérapie est controversé, même en cas de récurrence tumorale ; en effet la récurrence tumorale semble avoir un comportement plus agressif et plus résistant en la comparant à une récurrence d'un carcinome épidermoïde bien différencié [17, 18].

## CONCLUSION

Le CC est désormais une entité bien définie dans la classification de l'OMS des tumeurs de la tête et du cou dans sa 5<sup>ème</sup> édition de 2022, qui mérite d'être connu et distingué du carcinome épidermoïde bien différencié et du carcinome verruqueux, du fait de son caractère indolent. Son diagnostic sur biopsie constitue un défi pour le pathologiste, d'où la confrontation avec les données cliniques est indispensable. Le diagnostic histologique définitif se fait souvent sur pièce d'exérèse chirurgicale. Cette tumeur est localement agressive, son traitement repose sur l'exérèse chirurgicale large avec des limites saines. Le curage ganglionnaire n'est pas indiqué. Malgré son bon pronostic, un suivi clinique des patients, même après une chirurgie large est indispensable pour détecter les récurrences.

**RÉFÉRENCES**

- [1] Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Volume 11: IARC Press; 2018.
- [2] Zielonka E, Goldschmidt D, de Fontaine S. Verrucous carcinoma or epithelioma cuniculatum plantare. *Eur J Surg Oncol.* févr 1997;23(1):86-87.
- [3] Muller S, Tilakaratne WM. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. *Head Neck Pathol.* mars 2022;16(1):54- 62.
- [4] Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Carcinoma cuniculatum (verrucous carcinoma of the skin): a clinicopathologic study of 46 cases with ultrastructural observations. *Cancer.* 1 juin 1982;49(11):2395-2403.
- [5] Aird I, Johnson HD, Lennox B, Stansfeld AG. A Variety of Squamous Carcinoma Peculiar To the Foot. *Br J Surg.* 1954;42:245-250.
- [6] SharmaP, JainP, GargA, SharmaS. Carcinoma Cuniculatum Masquerading as Eumycetoma: An Unacquainted Entity Posing a Diagnostic Dilemma. *Turk Patoloji Derg.* Jul 10. 2024. Online ahead of print. doi: 10.5146/tjpath.2024.13373.
- [7] Delahaye JF, Janser JC, Rodier JF, Auge B. [Cuniculatum carcinoma. 6 cases and review of the literature]. *J Chir (Paris).* févr 1994;131(2):73-78.
- [8] Brownstein MH, Shapiro L. Verrucous carcinoma of skin: epithelioma cuniculatum plantare. *Cancer.* oct 1976;38(4):1710-1716.
- [9] Marcotullio D, Zoccali F, Gilardi A, Messineo D, Riminucci M, D'Angeli G, et al. Carcinoma Cuniculatum of the Larynx. *Head Neck Pathol.* déc 2021;15(4):1308-1312.
- [10] Janardhanan M, Rakesh S, Savithri V, Aravind T, Mohan M. Carcinoma Cuniculatum of Mandible Masquerading as Odontogenic Keratocyst: Challenges in the Histopathological Diagnosis. *Head Neck Pathol.* déc 2021;15(4):1313-1321.
- [11] Neilson D, Dundas S, Page RE. Carcinoma cuniculatum of the hand. *J Hand Surg Br.* mai 1988;13(2):218-220.
- [12] McKee PH, Wilkinson JD, Black MM, Whimster IW. Carcinoma (epithelioma) cuniculatum: a clinico-pathological study of nineteen cases and review of the literature. *Histopathology.* juill 1981;5(4):425-436.
- [13] Nagai M, Pastwik B, Aguirre A, Burke M, Campbell J. Carcinoma Cuniculatum: A Rare Malignancy With Unique Diagnostic Dilemmas. *Cureus.* avr 2023;15(4):e37453.
- [14] Burkhardt A. [Verrucous carcinoma and carcinoma cuniculatum--forms of squamous cell carcinoma?]. *Hautarzt.* juill 1986;37(7):373-383.
- [15] Elangovan E, Banerjee A, Abhinandan null, Roy B. Oral carcinoma cuniculatum. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2021;25(1):163-166.
- [16] Datar UV, Kale A, Mane D. Oral Carcinoma Cuniculatum: A New Entity in the Clinicopathological Spectrum of Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Diagn Res.* janv 2017;11(1):ZD37-39.
- [17] Ben Arfia K, Marchal A, Hafianb H, Boulagnon-RombiC. Carcinoma cuniculatum: An unusual oral tumor. *Annales de pathologie* (2019) 39, 369-373.
- [18] Mourouzis C, Toursounidis I, Eftychiadis C, Rallis G. Management and treatment of four cases of oral carcinoma cuniculatum. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2024; 50(1): 35-40.