

Cancer et mycoses et revue de la littérature

Cancer and Mycoses and Literature Review

M. Develoux

Reçu le 4 mars 2016 ; accepté le 25 mai 2016

© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2017

Résumé Plusieurs agents infectieux sont connus comme facteurs de risque de cancers, incluant des bactéries, des virus et des parasites. L'implication des agents fongiques dans la carcinogénèse est plus hypothétique et a été peu étudiée. Le rôle des infections chroniques à *Candida* dans les carcinomes épidermoïdes oraux est soupçonné depuis des années. Les *Candida* ont une prévalence plus élevée dans les désordres potentiellement malins et les cancers de la muqueuse orale. Un autre lien épidémiologique entre infection à *Candida* et cancer est ce que l'on observe chez les patients atteints de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (ou syndrome APECED - Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy). Les carcinomes oraux et œsophagiens sont plus fréquents dans cette population ayant une candidose cutanéomuqueuse chronique. La production de nitrosamine et le métabolisme de procacino-gènes sont les principaux mécanismes qui expliqueraient l'intervention de *Candida* sp dans le développement de cancers oraux. Dans les chromomycoses et la lobomycose, les lésions chroniques présentent un risque de dégénérescence maligne. Un diagnostic de paracoccidioïdomycose semble augmenter le risque de cancer du poumon.

Mots clés Mycoses · Cancer · *Candida* sp · *Candida albicans* · *Candida dubliniensis* · *Candida glabrata* · Leucoplasies · Candidose hyperplasique chronique · Carcinomes oraux · œsophagiens et pulmonaires · Polyendocrinopathie auto-immune de type 1 · Chromomycoses · *Fonsecae pedrosoi* · *Cladophialophora carionii* · Lobomycose · *Lacazia loboï* · Paracoccidioïdomycose · *Paracoccidioïdomyces brasiliensis* · *Paracoccidioïdomyces lutzi* · Alcool · Tabac · État bucco-dentaire

Summary Various infectious agents are classical risk factors for cancer including bacteria, viruses and parasites. There is

less evidence concerning the implication of fungal infection in carcinogenesis. The role of chronic *Candida* infection in the development of squamous cell carcinoma has been suspected for years. *Candida* sp are more prevalent in potentially malignant disorder and cancer of the oral mucosa. Other epidemiological evidence of a link between *Candida* infection and cancer is what is observed in patients with Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (APECED). Oral and oesophageal carcinoma are frequent in these patients with chronic mucocutaneous candidiasis. Production of nitrosamine and metabolism of pro-carcinogen are mechanisms in which *Candida* sp may be involved in oral cancer development. In chromomycosis and lobomycosis chronic lesions may have a risk of malignant transformation. A diagnosis of paracoccidioïdomycosis appears to increase the risk of lung cancer.

Keywords Mycosis · Cancer · *Candida* sp · *Candida albicans* · *Candida dubliniensis* · *Candida glabrata* · Leukoplakias · Chronic hyperplasic candidiasis · Oral · esophagus and pulmonary cancers · Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (APCED) · Chromoblastomycosis · *Fonsecae pedrosoi* · *Cladophialophora carionii* · Lobomycose · *Lacazia loboï* · Paracoccidioïdomycose · *Paracoccidioïdomyces brasiliensis* · *Paracoccidioïdomyces lutzi* · Alcohol · Tobacco · Oral health status

Introduction

On estime qu'environ un cinquième des cancers sont d'origine infectieuse. La proportion de décès attribuable à ces cancers est de 20 à 25 % dans les pays en voie de développement alors qu'elle n'est que de 7 à 10 % dans les pays industrialisés [21]. Le rôle des agents infectieux est bien établi pour certaines infections virales (virus des hépatites B et C), bactériennes (*Helicobacter pylori*) ou parasitaires (schistosomoses, douves asiatiques). Celui des champignons dans

M. Develoux (✉)

Service de parasitologie-mycologie, Hôpital Saint Antoine,
184 rue du Faubourg Saint Antoine, 75012 Paris, France
e-mail : Michel.develoux@sat.aphp.fr

la genèse de cancers reste par contre plus hypothétique. Le plus documenté concerne la transformation de lésions de la muqueuse buccale et œsophagienne de sujets ayant une infection locale à *Candida* spp.

Infection à *Candida* sp et cancers oraux

Les lésions épithéliales orales précancéreuses sont des pathologies communes connaissant de nombreux facteurs étiologiques. L'OMS a recommandé dorénavant d'utiliser le terme de « désordres potentiellement malins » à ce niveau, en arrêtant de distinguer lésions potentiellement malignes et conditions potentiellement malignes [23]. Parmi ces désordres, les plus répandues sont les leucoplasies. Elles se définissent comme « une plaque blanche ayant un risque possible de cancérisation après avoir exclu les maladies ou désordres n'en présentant pas ». Du point de vue histologique, les deux aspects fondamentaux sont une hyperplasie épithéliale et une dysplasie. La leucoplasie due au *Candida* est nommée « candidose hyperplasique chronique », terme ayant été préféré à leucoplasie candidosique. Elles sont difficiles à distinguer cliniquement de celles d'autres origines. Elles sont caractérisées par la présence de pseudo-filaments de *Candida* à la couche supérieure de l'épithélium avec infiltration par des neutrophiles et hyperkératose en surface à l'examen anatomopathologique. *C. albicans* est le principal en cause, mais on a également isolé *C. dubliniensis*, ou *C. glabrata*. La prévalence des leucoplasies orales dans le monde est de 2 %, leur prévalence annuelle de transformation maligne est un peu inférieure à 0,5 %. Les autres désordres potentiellement malins comportent le lichen plan oral et les lésions lichenoïdes, mais leur potentiel de malignité est beaucoup plus controversé que celui des candidoses hyperplasiques chroniques.

Les cancers oraux sont parmi les dix cancers les plus fréquents dans le monde. Ce sont des carcinomes épidermoïdes dans 90 % des cas. Leur mortalité reste globalement la même depuis un demi-siècle [9]. C'est un cancer prédominant chez l'homme survenant majoritairement dans les classes d'âge 50 et 60 ans. Le tabac, l'alcool et une mauvaise hygiène buccale sont les principaux facteurs favorisants. D'autres ont été impliqués comme certaines infections virales et à *Candida* sp. Ces derniers, avant tout *C. albicans*, sont isolés de prélèvements buccaux chez 3 à 70 % de sujets sains asymptomatiques.

L'hypothèse d'une relation entre *Candida* et cancers oraux a été soulevée il y a plus d'un demi-siècle et a été renforcée par les résultats d'études ultérieures.

Les arguments qui plaident en faveur de cette relation sont surtout indirects. On sait que les cancers oraux surviennent dans 9 à 40 % des leucoplasies d'origine candidosiques alors que le pourcentage varie de 2 à 6 % dans les leucoplasies en général. *C. albicans* a été trouvé à un niveau élevé dans les

biofilms présents à la surface des cancers carcinoïdes, à l'inverse des sites sains de contrôle [14]. Des biopsies successives ont pu montrer la transformation de candidoses hyperplasiques chroniques en lésions malignes : à l'inverse, celles-ci peuvent guérir grâce à un traitement antifongique. Chez des rats dont la langue avait été inoculée par *C. albicans*, une infection chronique a été obtenue. On a observé à long terme une hyperplasie et une dysplasie de l'épithélium.

Un autre argument indirect est apporté par ce que l'on observe dans la polyendocrinopathie auto-immune de type 1 : PEA 1 (APECED pour les Anglo-saxons : Autoimmune-Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy) [10]. C'est une maladie exceptionnelle, présente que dans certaines communautés celles des Juifs iraniens et des Finnois. C'est un syndrome monogénique à transmission autosomique récessive déterminée par des mutations du gène régulateur de l'auto-immunité AIRE [14]. Elle apparaît dans l'enfance, les trois manifestations majeures les plus fréquentes étant une maladie d'Addison, une hypoparathyroïdie et une candidose cutanéomuqueuse chronique. Elle frappe surtout la muqueuse buccale. En Finlande, les dossiers de 92 patients ayant une PEA 1 ont été analysés [16]. Six d'entre eux avaient un carcinome épidermoïde oral ou œsophagien. Ils représentaient 10 % des patients âgés de plus de 25 ans, prévalence particulièrement élevée pour ce type de cancer. L'âge du diagnostic variait de 29 à 44 ans, bien inférieur à celui observé habituellement. Cinq de ces six sujets avaient une candidose chronique orale. Une survie a été observée dans un seul cas : il s'agissait du seul patient ayant eu une prise en charge correcte de la candidose et le seul n'ayant pas de facteurs de risque associés (alcool et/ou tabac).

Des cancers œsophagiens ont été également rapportés chez des patients ayant une candidose cutanéomuqueuse chronique n'entrant pas dans le cadre de PEA-1 [19].

La mise en évidence de *Candida* spp dans des lésions orales précancéreuses ou cancéreuses a été mise en évidence par de nombreux auteurs.

Parmi ces études, l'une des plus démonstratives est celle publiée par McCoullough et al en 2002 [11]. Une biopsie de la muqueuse buccale a été pratiquée chez 223 sujets ayant une lésion de la muqueuse buccale. Chacun a eu un lavage buccal avec culture sur gélose de Sabouraud, le nombre de colonies étant noté. Un diagnostic histologique soit de dysplasie, soit de carcinome épidermoïde buccal a été porté chez 103 (44,6 %) d'entre eux. Le pourcentage de sujets ayant du *Candida* isolé localement était significativement plus élevé chez ces patients, comparativement à ceux ayant des lésions d'autre nature ($p < 0,001$). De plus, les auteurs retrouvaient une forte corrélation entre le degré de dysplasie épithéliale et la concentration de levures retrouvées dans la cavité orale. Elle confirmait l'association de dysplasies ou de cancers buccaux avec la présence de levures du genre *Candida* dans la cavité buccale.

Une étude plus récente [1] s'est intéressée également au portage de *Candida* spp chez 55 patients ayant un cancer oral, comparativement à 104 appariés par âge, sexe et état dentaire. Là encore la fréquence de portage oral des levures et l'importance de la colonisation était significativement plus élevées chez les patients ayant un cancer. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les espèces isolées ; exception faite de *C. parapsilosis* plus fréquent dans le groupe exempt de cancer. En ce qui concerne les souches de *C. albicans*, le génotype A était isolé plus fréquemment de manière significative chez les patients ayant un cancer alors qu'il en était de même pour ceux du génotype B dans l'autre groupe. Une analyse de régression multiple a montré une association significative des cancers oraux avec un alcoolisme, la présence de *Candida* et une colonisation élevée. Tous ces résultats confirment qu'il y a une association significative entre cancers oraux et colonisation orale par *Candida* spp. La diversité des génotypes de *C. albicans* pourrait intervenir dans la carcinogénèse.

Plusieurs mécanismes ont été invoqués dans le rôle probable des *Candida* dans la transformation néoplasique de certaines lésions buccales [9,12].

L'un de ses mécanismes est la production de carcinogènes par *Candida* spp. Cette production pourrait activer des protooncogènes spécifiques et donc initier le développement de lésions malignes. Le N-nitroso-benzylméthylamine (NBMA) est un composé capable d'induire des carcinomes de la cavité orale et de l'œsophage chez le rat [6]. Ce sont les *Candida* isolés de leucoplasies ayant les modifications précancéreuses les plus avancées qui ont le plus fréquemment la capacité de produire de la nitrosamine.

Un autre mécanisme invoqué est la possibilité pour les levures de métaboliser des pro-carcinogènes [8]. L'alcool n'est pas un carcinogène, mais ses métabolites le sont. L'acétaldéhyde est l'un d'entre eux. Des *C. albicans* isolés de patients ayant une PEA 1 produisaient des taux potentiellement mutagènes d'acétaldéhyde lorsqu'ils étaient incubés avec du glucose [22]. Les taux étaient plus élevés que ceux obtenus avec des souches isolées de patients ayant un cancer oral ou de sujets contrôles. En cas d'incubation avec l'éthanol, les premiers produisaient moins d'acétaldéhyde, mais les différences n'étaient pas significatives et dans tous les cas les taux étaient élevés. Le principal résultat de cette étude c'est que *C. albicans* peut métaboliser le glucose en acétaldéhyde carcinogène dans la cavité orale et donc pourrait induire un cancer oral chez des sujets non alcooliques. Ceci peut expliquer également la survenue de cancer chez des patients ayant un PEA 1.

Parmi les autres facteurs par lesquels *Candida* sp pourrait influencer le développement de cancers oraux est invoquée la possibilité que le champignon colonise, pénètre et altère l'épithélium [13]. Cette colonisation se fait par sécrétion d'enzymes par les levures et induction d'une endocytose

par les cellules épithéliales. Par ailleurs, *Candida* sp peut modifier le microenvironnement et induire une inflammation chronique qui est un facteur important et commun dans la pathogénèse des néoplasies [21].

Pour certains auteurs, il n'est pas réaliste de considérer que *C. albicans* est à lui seul capable d'induire des cancers oraux [20]. Son rôle serait très indirectement associé à d'autres facteurs. Ainsi la consommation d'alcool et le portage de *C. albicans* ont un effet additif. Un état d'immunosuppression local, général ou d'autres facteurs pourraient entraîner l'activation de biotypes de *C. albicans* ayant la capacité de produire des nitrosamines à partir de précurseurs. Les levures du genre *Candida* et l'usage du tabac ont tous deux cette possibilité. Les nitrosamines vont agir sur l'épithélium normal en le modifiant et en intervenant dans le processus de carcinogénèse.

Chromomycoses et cancer

Les chromomycoses sont des mycoses sous-cutanées tropicales d'évolution chronique [2]. Elles sont dues à des champignons dématés, les deux principales espèces étant *Fonsecaea pedrosoi* et *Cladophialophora carionii* qui sont inoculés à la suite de traumatismes. L'atteinte prédomine aux membres et les aspects cliniques sont nombreux. Les principales complications sont la surinfection, le lymphoedème et la transformation maligne. Cette mycose est l'une des plus difficiles à traiter, surtout les formes chroniques.

La transformation maligne des lésions de chromomycose est une complication rare, probablement sous-estimée. Elle a été signalée pour la première fois en 1968. Depuis, des cas isolés ont été rapportés. En 2014, une observation a été présentée en provenance du Venezuela [18]. Les auteurs faisant une revue de la littérature relèvent un total de 14 cas, le leur inclus. Peu après, la première série a été publiée incluant sept patients, tous provenant d'Amazonie brésilienne [3]. Ces auteurs révisent 19 cas, les leurs compris. On note une prédominance masculine nette, 17/19, habituelle dans les chromomycoses, les âges variant de 39 à 88 avec un âge moyen de 64,5. La durée de l'évolution des lésions est précisée 18 fois : elle varie de 11 à 36 ans avec une moyenne de 19,2. Les espèces, lorsqu'elles étaient identifiées, étaient soit *Fonsecaea* spp, soit *Cladophialophora* spp. Les lésions malignes étaient des cancers malpighiens, sauf dans un cas où il s'agissait d'un mélanome. Le pronostic de ces cancers est relativement sévère avec quatre décès sur 18 malades dont l'évolution était connue, deux par métastases. Il y a eu 14 guérisons, mais au prix de 9 amputations. Trois patients ont eu une récurrence de leur chromomycose. D'après les données cliniques des différentes observations, il apparaît que la durée de l'évolution des lésions, leur sévérité et le

caractère végétant peuvent accroître le risque de transformation maligne des chromomycoses.

Lobomycose et cancer

La lobomycose est une mycose sous-cutanée, rare, d'évolution chronique, due à *Lacazia loboi* [7]. Elle frappe l'homme et les dauphins. L'épidémiologie est mal connue. Les cas humains ont été décrits en Amérique du Sud, principalement au Brésil. Les lésions siègent aux parties découvertes : elles ont un aspect nodulaire ou chéloïdien, pouvant simuler d'autres infections. Les traitements médicaux sont décevants.

Seules trois observations de transformation maligne de lobomycose ont été rapportées [15]. Là encore, vu la rareté de cette infection frappant des populations isolées dans des forêts tropicales, on peut supposer que cette complication est sous-estimée. Les deux premières publiées en 1989 [4] concernent deux Indiens Cayabi de la région centrale du Brésil. Leur infection évoluait depuis une quarantaine d'années. Une cancérisation des lésions a été rapidement diagnostiquée et traitée chirurgicalement. Il y a eu récurrence dans les deux cas, un des deux patients est décédé de métastases pulmonaires. La dernière observation, également brésilienne, concerne un homme de 87 ans ayant une lobomycose connue depuis trente ans. Elle se manifestait par des nodules disséminés. Une ulcération végétante était apparue récemment au mollet gauche. La biopsie a révélé un carcinome malpighien traité par chirurgie. Le patient a été perdu de vue ensuite.

La possibilité de transformation maligne de plaies ou de cicatrices chronique est bien connue. Elle est fréquente en milieu tropical, représentée par le carcinome malpighien épidermoïde développé sur un ulcère de jambe chronique. En dehors de l'ulcère phagédénique tropical, d'autres étiologies peuvent être relevées : brûlures anciennes, maux perforants lépreux, lupus érythémateux chronique, etc. Des lésions d'infections chroniques comme les chromomycoses ou la lobomycose entreraient dans ce cadre. L'inflammation chronique qui caractérise ces différentes affections pourrait induire, promouvoir ou influencer une susceptibilité à la carcinogénèse (*causing*), des altérations de l'ADN (*inacting*), une prolifération réparatrice des tissus et ou en créant un « stroma soil » enrichi par des cytokines et des facteurs de croissance [21].

Paracoccidioidomycose

La paracoccidioidomycose est une mycose profonde endémique due à deux champignons dimorphiques : *Paracoccidioidomyces brasiliensis* et *Paracoccidioidomyces lutzii* [5]. Elle sévit en Amérique latine, la majorité des cas provenant

du Brésil. La contamination se fait par voie aérienne. Les patients sont principalement des ruraux. La forme aiguë s'observe chez l'adulte jeune : elle est caractérisée par une atteinte du système réticulo-endothélial avec adénopathies diffuses. La forme chronique, de loin la plus commune, frappe l'adulte, la prédominance masculine étant marquée. L'atteinte dans ce cas est surtout pulmonaire, associée ou non à des atteintes cutané-muqueuses et ganglionnaires. Les diagnostics différentiels sont nombreux et le diagnostic biologique est difficile. Le traitement repose sur les sulfamides, l'amphotéricine B ou les azolés. Même avec la mise en route d'un traitement adapté, le pronostic des formes chroniques est réservé, les séquelles possibles, la mortalité élevée.

L'association paracoccidioidomycose-cancer a été signalée par des observations isolées ou par l'analyse de quelques rares séries hospitalières. La plus récente a été publiée en 2010 [17]. Il s'agit d'une revue rétrospective de 25 cas provenant d'un hôpital universitaire de Porto-Alegre au Brésil. Elle porte sur 808 patients ayant eu un diagnostic de paracoccidioidomycose porté entre 1972 et 2007. Vingt-cinq d'entre eux (3,1 %) avaient un cancer associé, confirmé par un examen anatomo-pathologique, 24 étant des carcinomes. Douze fois le diagnostic de la mycose a été posé en premier : trois fois, il s'agissait de l'inverse ; 10 fois, la découverte des deux pathologies a été simultanée. La principale localisation était le poumon dans 15 cas, devant les six cas de carcinomes épidermoïdes cutanés ou muqueux. Chez 16 patients, le siège de la tumeur et celui de la lésion mycosique étaient identiques. Tous les sujets de la série étaient des fumeurs âgés de plus de 40 ans. La prévalence du cancer du poumon chez les fumeurs ayant une paracoccidioidomycose était significativement plus élevée que chez les fumeurs n'en ayant pas. La conclusion des auteurs est que la paracoccidioidomycose augmente le risque de cancer en général et celui de cancer du poumon en particulier.

Conclusion

Même si le rôle de certaines mycoses dans la genèse de cancers n'est pas formellement établi, les données que l'on possède actuellement débouchent sur des attitudes pratiques. Il est par exemple recommandé de traiter de façon radicale (chirurgie ou laser) les candidoses hyperplasiques chroniques qui ne répondent pas à un traitement antifongique bien conduit. De même, les lésions de chromomycose devraient être dépistées et traitées avec un délai raisonnable, la cancérisation ayant toujours été constatée dans des évolutions inflammatoires chroniques.

Liens d'intérêts : l'auteur n'a pas précisé ses liens d'intérêts.

Références

- Alnuaimi AD, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson NM, et al (2015) Oral *Candida* colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: A matched case-control study. *Oral Onc* 51(2):139–45
- Ameen M (2009) Chromoblastomycosis: clinical presentation and management. *Clin Exp Dermatol* 34(8):849–54
- Azevedo CM, Marques SG, Santos DW, et al (2015) Squamous cell carcinoma derived from chronic chromoblastomycosis in Brazil. *Clin Infect Dis* 60(10):1500–4
- Baruzzi RG, Rodrigues DA, Michalany NS, Salomão R (1989) Squamous-cell carcinoma and lobomycosis (Jorge Lobo's disease). *Int J Dermatol* 28(3):183–5
- Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, et al (2013) Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol* 8(9):1177–91
- Fong LY, Lui CP, NG WL, Newberne PM (1986) The effect of N-nitrosodimethylamine and N-nitroso-N-benzylmethylamine on [3H]thymidine incorporation into the DNA of target and non-target tissues in the zinc-deficient rat. *Cancer Lett* 30(1):61–71
- Francesconi VA, Klein AP, Santos AP, et al (2014) Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Ther Clin Risk Manag* 10:851–60
- Gainza-Cirauqui ML, Nieminen MT, Novak Frazer L, et al (2013) Production of carcinogenic acetaldehyde by *Candida albicans* from patients with potentially *malignant* oral mucosal disorders. *J Oral Pathol Med* 42(3):243–9
- Hooper SJ, Wilson MJ, Crean SJ (2009) Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature. *Head Neck* 31(9):1228–39
- Maréchaud R (2005) Polyendocrinopathies auto-immunes. *Ann Endocrinol* 66(1):77–9
- McCullough M, Jaber M, Barrett AW, et al (2002) Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol* 38(4):391–3
- Meurman JH (2010) Infectious and dietary risk factors of oral cancer. *Oral Onc* 46:411–3
- Mohd Bakri M, Mohd Hussaini H, Rachel Holmes A, et al (2010) Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma. *J Oral Microbiol* 2
- Nagy KN, Sonkodi I, Szöke I, et al (1983) The microflora associated with human carcinomas. *Oral Oncol* 34(4):304–8
- Nogueira L, Mendes L, Rodrigues CA, et al (2013) Lobomycosis and squamous cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 88(2):293–5
- Rautemaa R, Hietanen J, Niissalo S, et al (2007) Oral and oesophageal squamous cell carcinoma—a complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I). *Oral Oncol* 43(6):607–13
- Rodrigues Gda S, Severo CB, Oliveira Fde M, et al (2010) Association between paracoccidioidomycosis and cancer. *J Bras Pneumol* 36(3):356–62
- Rojas OC1, González GM, Moreno-Treviño M, Salas-Alanis J (2015) Chromoblastomycosis by *Cladophialophora carrionii* associated with squamous cell carcinoma and review of published reports. *Mycopathologia* 179(1-2):153–7
- Rosa DD, Pasqualotto AC, Denning DW (2008) Chronic mucocutaneous candidiasis and oesophageal cancer. *Med Mycol* 46(1):85–91
- Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj Patil B, Raju R (2011) *Candida* in oral pre-cancer and oral cancer. *Medical Hypothesis* 77(6):1125–8
- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J (2006) Chronic inflammation: a common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *CA Cancer J Clin* 56(2):69–83
- Uittamo J, Siikala E, Kaihovaara P, et al (2009) Chronic candidosis and oral cancer in APECED-patients: production of carcinogenic acetaldehyde from glucose and ethanol by *Candida albicans*. *Int J Cancer* 124(3):754–6
- Van der Waal I (2009). Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 45(4-5):317–23