

Cancer verruqueux des voies aéro-digestives supérieures: Etude rétrospective à propos de 35 cas

Verrucous carcinoma of upper Aero-digestive tract: retrospective study of 35 cases

M. Dhaha, A. Methnani, S. Chabchoub, S. Mnassria, E. Essefi, S. Jbali, S. Dhambri, S. Touati, S. Kedous, S. Gritli
Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale Institut Salah Azaez, Tunis

Reçu: 05 Aout 2021; Accepté: 14 septembre 2021; Publié en ligne: 31 Octobre 2021

RÉSUMÉ

Objectif: Etudier les principales caractéristiques épidémiologiques et cliniques des CV ainsi que les modalités thérapeutiques et le pronostic de la maladie.

Méthodes: Cette étude rétrospective a colligé 35 patients suivis pour carcinome verruqueux (CV) des voies aéro-digestif supérieures (VADS) entre les années (2000 et 2015). Ont été exclu les patients ayant eu un traitement initial en dehors de notre institut et les dossiers inexploitable. L'évaluation de l'extension de la maladie était basée sur une panendoscopie des VADS, une imagerie de la tumeur (TDM ou IRM), un scanner thoracique et une échographie abdominale permettant la classification de la tumeur selon le TNM de l'UICC version 2009.

Résultats: La tuméfaction verruqueuse était la principale plainte fonctionnelle (50%). Le CV était localisé au niveau du larynx (42,8%) et la cavité orale (57,2%). La taille de la lésion était comprise entre 2cm et 4cm dans 90% des cas. Seul 22,8 % avaient une ADP palpable lors de l'examen initial. La plupart des tumeurs étaient classés entre T1 et T3, N0. Vingt huit (28) patients étaient opérés. Un curage ganglionnaire était associé dans 23 cas. La radiothérapie était indiquée dans 16 cas. Vingt (20%) des patients ont présenté une poursuite évolutive. La survie globale était de 71% à 5 ans.

Conclusion: Les CV se caractérisent par une croissance lente et un comportement localement agressif. La chirurgie est le gold standard pour le traitement. Le pronostic est excellent pour les patients opérés.

Mots-cléf: Cancer verruqueux; Voies aerodigestifs supérieures; Chirurgie; Radiothérapie

SUMMARY

Objective: to study the main clinical and epidemiological features of verrucous carcinoma (VC), the basis of management and the survival rates.

Methods: it's a retrospective study between the years 2000 and 2015 including 35 patients followed for VC of upper aerodigestif tract. Patients iniatly treated outside our institute as well as none exploitable records were excluded. The loco regional and distant metastases were evaluated by cervical MRI or CT coupled to thoracic CT and abdominal ultrasonography. The TNM classification of the UICC of upper aerodigestif tract version 2009 was used.

Results: Verrucous lump was the main complaint (50%). The tumor was located in the larynx (42.8%) and the oral cavity (57.2%). The verrucous lesion measured between 2 and 4 cm in 90% of cases. Only 22.8% of patients presented a palpable lymphadenopathy during the first clinical examination. The majority of tumors were classified T1 to T3 N0. Twenty eight (28) patients were operated. Neck dissection was performed in 23 patients. Radiation therapy (RT) was indicated in 16 patients. The recurrence rate was 20%.The 5-years overall survival was 71%.

Conclusion: VC is a low-growing tumor with local aggressive behavior. Surgery is the gold standard in management of VC. The survival rate is excellent for operated patients.

Keywords: Verrucous carcinoma- Upper aero digestive tract- Surgery- Radiation therapy

INTRODUCTION:

Le carcinome verruqueux (CV) est une variante histologique rare du carcinome épidermoïde bien différencié. Il était décrit pour la 1^{ère} fois en 1948 par Lauren Ackerman [1]. Ce dernière était le 1^{er} à décrire les caractères morphologiques et histologiques de cette tumeur ce qui lui a valu le nom de tumeur d'Ackerman [1]. Dans la même période un chirurgien anglais a décrit

une tumeur cutanée se développant au niveau du pied d'un malade ayant les mêmes caractéristiques que la tumeur d'Ackerman [2]. Ces tumeurs correspondaient en fait à des CV. En effet, le CV se développe souvent au dépend du tissu épithélial de la peau, des organes génitaux et des voies aérodigestifs supérieures (VADS). Au niveau des VADS il se localise préférentiellement, en terme de fréquence, au niveau de la cavité oral puis

au niveau du larynx [3]. Ces tumeurs sont caractérisées par un aspect exophytique localement agressif sans tendance aux métastases ganglionnaires ou à distance. Histologiquement il s'agit d'une tumeur bien différenciée ne comportant ni les atypies nucléaire ni l'activité mitotique d'un carcinome épidermoïde classique [4]. Le développement superficiel exophytique et la kératose importante nécessite souvent des biopsies profondes. Ainsi cette tumeur pose un vrai problème diagnostique pour le pathologiste [5].

On se propose dans cette série rétrospective portant sur 35 cas de CV des VADS d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques du CV ainsi que les volets de sa prise en charge et son pronostic général.

METHODES:

Cette étude était réalisée sur une période de 15 ans entre les années (2000 et 2015). Les dossiers de 35 patients suivis pour CV durant la période d'étude étaient revus de façon rétrospective. Les patients traités initialement en dehors de notre institut ainsi que les dossiers inexploitable étaient exclus de l'étude. De même les tumeurs présentant histologiquement un contingent de carcinome épidermoïdes classique associé (CV hybride) au compte rendu anapath étaient aussi exclues. Le diagnostic histologique était confirmé après biopsie sous anesthésie générale ou locale. Une relecture des lames ou une nouvelle biopsie était demandé en cas de doute diagnostique. Un bilan d'extension loco régional comportant un scanner et/ou une IRM (selon la localisation du CV) était réalisé pour la majorité des patients. Un bilan d'extension à distance comportant au minimum une TDM thoracique et une échographie abdominale était systématiquement demandé. Tous les patients ont bénéficié d'une panendoscopie des VADS permettant d'évaluer localement la maladie et de chercher des tumeurs synchrones. La conduite thérapeutique était portée au sein d'un comité de concertation pluridisciplinaire tenant compte de la classification de la tumeur selon le TNM de l'UICC version 2009 des cancers des VADS et de l'état général du patient. Les données épidémiologiques et cliniques étaient recueillies et étudiés. Nous avons ensuite présenté les volets de la prise en charge que nous avons entrepris ainsi que le pronostic de la maladie en calculant la survie globale à 2 et 5 ans. Une analyse descriptive des données était assurée par le logiciel Microsoft office Excel 2013

RESULTATS:

Vingt sept (27) hommes et 8 femmes ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen était de 60.9 ans avec des extrêmes allant de 29 et 82 ans.

Le tabagisme, sous ses différentes formes, était le facteur de risque le plus retrouvé dans cette série. Soixante huit (68%) des patients fumaient la cigarette suivie du tabac à priser (24%) et du tabac à chiquer (8,5%). Douze (12%) des patients étaient

consommateurs d'alcool. Le mauvais état dentaire était noté chez 15 patients soit 42,5% des cas étudiés.

Le délai moyen de consultation était de 22,5 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 13 ans. La principale plainte fonctionnelle était la tuméfaction verruqueuse dans près de la moitié des cas, suivi par la dysphonie (31,4%). Les autres signes fonctionnels sont résumés dans le **tableau1**.

Tableau I: Les signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombre	Pourcentage (%)
Tuméfaction	16	45,7
Ulcération	2	5,7
Douleur	2	5,7
Dysphonie	11	31,4
Adénopathie+dysphonie	1	2,8
Dyspnée laryngée	2	5,7
Dysphagie+Dysphonie	1	2,8

Le larynx était le point de départ le plus fréquent dans notre série avec 42,8% des localisations suivi par les localisations labiales (lèvre inférieure et commissures) puis la gencive (inférieure puis supérieure) et enfin la lèvre supérieure et la langue avec un seul cas pour chacune (**figure1**).

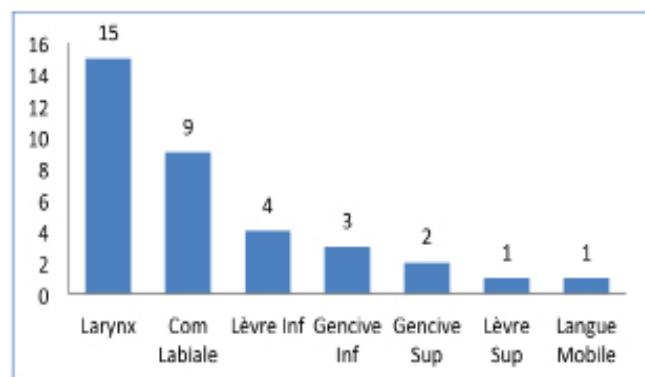


Figure 1: Localisation initiale du carcinome verruqueux

L'examen clinique de la cavité buccale a montré une lésion exophytique non ulcérée et ne saignant pas au contact dans la majorité des cas des CV de la cavité buccale. La taille de cette lésion était comprise entre 2cm et 4cm (taille moyenne 2,9cm) dans la moitié des cas et seulement 10% des lésions endobuccales avaient une taille supérieure à 4cm. Une lésion précancéreuse de type lichen plan était notée chez un patient.

Pour les atteintes laryngées, la nasofibroscopie a montré une lésion blanchâtre exophytique chez tous les patients. Les plis vocaux étaient le siège de prédilection.

Huit patients (22,8 %) avaient une ADP palpable lors de l'examen initial. Ces adénopathies étaient constatées chez des patients présentant des CV (2cas), la commissure labiale (3cas), de la gencive (2cas) et de



la lèvre inférieure (1cas). Les secteurs II et III étaient les plus concernés par cette atteinte ganglionnaire. Les figures 1A et 1B montre quelques aspects cliniques des CV.

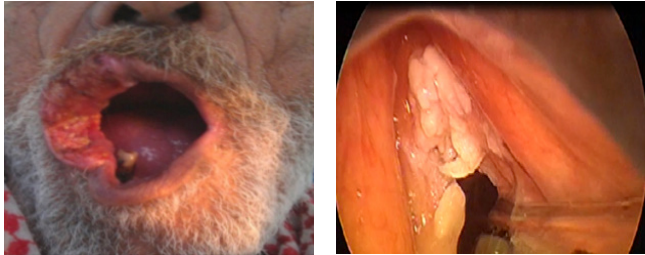


Figure1: A: lésion verruqueuse de la commissure labiale droite correspondant à un CV. B: Aspect endoscopique d'une lésion blanchâtre correspondant à un CV Glotto sus glottique touchant les 2 cordes vocales

Concernant les cancers laryngés, La panendoscopie des VADS a montré une prédominance des localisations glottiques et glotto-sus glottiques (glotte-ventricule, glotte-bande ventriculaire) (10 cas). **La figure 2** illustre la répartition des patients en fonction de la localisation au niveau des carcinomes verruqueux laryngés.

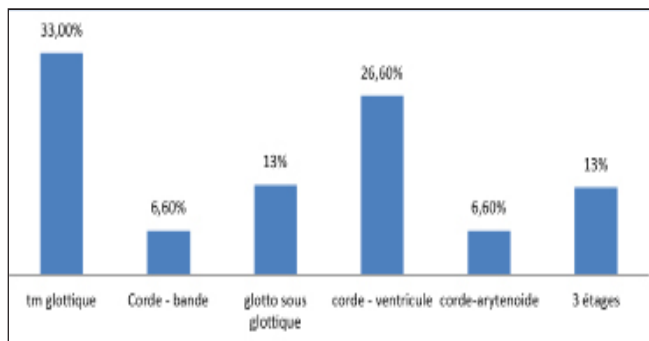


Figure 2: Localisation laryngée des carcinomes verruqueux

La plupart des patients étaient classés entre T1 et T3, N0 alors qu'on n'a noté aucune métastase à distance (**tableau II**).

Tableau II:
Classification TNM des tumeurs suivant la l'UICC 2009

Stade	Nombre	Pourcentage
Stade T		
T1	10	28,5
T2	12	36,2
T3	8	22,7
T4	5	14,3
Stade N		
N0	27	77,4
N1	2	5,7
N2a	1	2,9
N2b	4	11,4
N2c	1	2,9
N3	0	0

La chirurgie était indiquée chez 28 patients (quelque soit la localisation du CV). Un curage ganglionnaire était associé dans 23 cas même en absence d'ADP palpable (tableau III).

Tableau III: Indications opératoires et curages ganglionnaires

Localisation	N opéré*/total	N curage**	N clinique***
Larynx	8/15	6	2
Commissure labiale	9/9	9	3
Lèvre inférieure	4/4	2	1
Gencive	5/5	5	2
Lèvre supérieure	1/1	0	0
Langue	1/1	1	0

* nombre de patients opérés, **nombre de curages, ***nombre de patients avec ADP palpables

Pour les 8 carcinomes verruqueux du larynx pris en charge chirurgicalement, cinq étaient opérés d'une laryngectomie totale et un patient a bénéficié d'une laryngectomie partielle. Pour les deux autres patients une chirurgie endoscopique par laser était réalisée.

La radiothérapie (RT) (70 Gy avec fractionnement et étalement classique 2Gy/séance et cinq séances par semaine) était indiquée chez 16 patients; exclusive dans 5 cas, concomitante à la chimiothérapie (CT) dans deux cas et en post opératoire dans 9 cas. Deux patients ont eu une RT- CT concomitantes pour des carcinomes verruqueux laryngés inopérables. Ces deux patients sont décédés par complications loco régionale de leur maladie.

Le contrôle local de la maladie n'a pas été obtenu chez deux patients présentant des CV laryngée localement avancés traités par RT-CT concomitante. Ces deux patients sont décédés dans la 1ère année d'évolution de leur maladie. Sept patients ont présenté une poursuite évolutive soit un pourcentage de 20% tableau IV. Cette poursuite était ganglionnaire dans deux cas. Les poursuites évolutives ont bien répondu au traitement sauf pour un patient présentant un carcinomes verruqueux de la langue qui a présenté une poursuite ganglionnaire inopérable (traités par RT exclusive palliative) et un patient qui a présenté une poursuite évolutive locale au niveau de la gencive qui s'est compliquée d'une infection suivi du décès du patient. Six autres patients (6) étaient décédés de comorbidités associés. La survie globale était de 82% à 2 ans et de 71% à 5 ans.

Tableau IV:
Poursuites évolutives des patients et leurs délais par rapport au traitement initial

Tumeur initiale	Traitement initial	Délais de poursuite
Commissure labiale G	Chirurgie	1 mois
Gencive	Chirurgie	5 mois (ganglionnaire)
Larynx	RT exclusive	5 mois
Larynx	Laser	4 mois
Gencive	Chirurgie	5 mois
Langue	Chirurgie	6 mois (ganglionnaire)
Lèvre supérieure	Chirurgie	1 mois



DISCUSSION:

Cette étude a permis d'avoir une idée sur le profil épidémiologique, les aspects cliniques et le pronostic général des patients suivi pour carcinomes verruqueux des VADS dans notre institut. Toutefois le nombre faible des patients reste sa principale faiblesse. L'échantillon étudié était homogène. Les patients ayant un carcinome verruqueux hybride ainsi que les patients pris en charge initialement en dehors de notre institut étaient exclu de l'étude. Ceci donne plus de forces à cette étude.

Le CV est une variante de tumeur maligne épithéliale bien différenciée caractérisée par une croissance lente et un comportement localement agressif. Son incidence était de 0,075 par 100.000 habitants entre les années 2000 et 2015 avec une chute annuelle estimé à -1,855 ($p < 0,001$) [6]. Selon la même étude, cette incidence en baisse est en contradiction avec l'incidence relativement stable des autres tumeurs de la tête et du cou [6].

Comme on a trouvé dans cette étude, l'homme âgé de 60 à 70 ans est le plus touché [4]. Toutefois, les CV de la cavité orale semble être prédominants chez les femmes dans certains rapports [7, 8].

Il est admis actuellement que le tabagisme, sous ses différentes formes, est le facteur de risque le plus incriminé dans le développement des CV de la tête et du cou. La consommation d'alcool est considérée comme cofacteur à effet synergique avec le tabac. Le mauvais état bucco dentaire était noté dans cette série dans 42,5% des cas. Un cas de lichen plan était noté chez un seul patient. En effet, le mauvais état bucco-dentaire ainsi que certaines lésions précancéreuses tel que le lichen plan était incriminés comme étant facteurs de risque de développement des CV [9, 10].

Le lien entre le CV et l'infection par l'HPV n'était pas étudié dans cette série. Odar et al ont essayé d'investiguer le lien de causalité entre le CV et l'HPV en étudiant l'ADN viral et l'expression immunohistochimique du marqueur P16 dans les cellules cancéreuses et normales chez 30 patients présentant des CV [11]. Bien que l'expression de P16 était significativement plus importante dans les cellules cancéreuses, aucun lien de causalité n'a été retenu vu que cette réaction était majoritairement cytoplasmique avec un contingent positif ne dépassent pas 75% des cellules [11]. En effet, ce seuil de 75% était exigé pour parler d'association cancers épidermoïdes et HPV [12]. Pour d'autres auteurs le lien entre HPV et VC était plus évident [13, 14].

Le CV se présente cliniquement sous forme d'une lésion exophytique à surface mamelonnée verruqueuse à développement lent. Dans cette série la localisation du CV était divisée entre la cavité orale (57,2%) et le larynx (42,8%). Ces 2 sites sont les plus concernés par le CV de la tête et du cou [6]. Rarement cette tumeurs peut toucher les sinus de la face [15]. Le CV représente 2 à 16% des cancers de la cavité orale et touche essentiellement la muqueuse buccale [16]. La

participation du CV dans les cancers laryngés varie de 1 à 3,4% et se développe essentiellement au niveau des cordes vocales (comme point de départ) [17].

Histologiquement, il existe peu d'atypies cellulaires avec l'aspect d'un épithélium bien différencié faussement rassurant, une membrane basale intacte et une architecture modifiée très épaisse, rendant le diagnostic des CV parfois difficile [4]. Des biopsies multiples, répétées et profondes sont nécessaires. Le pathologiste doit examiner de façon minutieuse la pièce d'anapath à la recherche d'un carcinome épidermoïde associé au CV. Cette forme appelé carcinome hybride est fréquentes et représente 10 % des CV laryngés et 20% des CV oraux [5]. Les CV hybrides étaient exclus de cette série.

Soixante quatre virgule sept (64,7%) des tumeurs dans cette série était classés T1 et T2 au moment du diagnostic. L'envahissement ganglionnaire était faible. En effet, 77,4% des tumeurs étaient classés N0. Dans une méta-analyse récente par Wang et al [6], 57,5% des CV étaient classés stade I contre 33,9% pour les autres tumeurs diagnostiqué au même stade ($p < 0,01$). Les mêmes auteurs ont rapporté que 62,7% des CV étaient classés T1 et T2 au moment du diagnostic contre 48,8% pour les autres types histologiques diagnostiqués au même stade ($p < 0,01$) [6]. Concernant l'envahissement ganglionnaire les pourcentages des N0 étaient respectivement 84,9% pour le CV et 47,2% pour les autres types histologiques ($p < 0,05$) [6]. Les métastases à distance dans les CV sont exceptionnelles et leur présence doit faire évoquer un CV hybride [5, 6, 17].

Quatre vingt (80%) de nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical. En effet, la chirurgie est le Gold standard dans le traitement des CV pour la plupart des auteurs [4, 16, 17]. Notre attitude était plutôt maximaliste pour le traitement des aires ganglionnaires vu que 65,7% de nos patients ont eu un curage ganglionnaire. Franklyn et al ont opéré 30 patients pour CV de la cavité orale, le curage ganglionnaire était réalisé dans 7 cas (23,3%) et préconisé dans la plupart des cas pour les patients ayant des arguments cliniques et radiologiques d'envahissement ganglionnaire [16]. Comme dans notre esprit, la méconnaissance d'un CV hybride peut justifier le curage ganglionnaire et l'attitude maximaliste du traitement [5].

Selon Wang et al, les patients ayant bénéficié d'un traitement chirurgical avaient une survie globale et une survie sans récurrence significativement plus élevée que les patients ayant eu d'autres modalités thérapeutiques [6].

La place de la RT dans la prise en charge des CV est controversée. La hantise de transformation du CV en tumeur de grade supérieur a limité le recours à la RT pour certains auteurs [4]. Pour d'autres la RT est une bonne alternative au traitement chirurgical pour les patients inopérables [6]. Elle garde aussi une place comme traitement adjuvant pour les CV avancé avec atteinte osseuse, envahissement ganglionnaire ou limites positives après la chirurgie [16, 17].



Devant une tumeur à croissance lente, la place de la chimiothérapie (CT) reste très limitée. La chimiothérapie intra artérielle à base de Methotrexate semble avoir donné des résultats prometteur dans le contrôle local de la maladie [9]. Dans notre série, la CT était indiquée de façon concomitante à la RT chez 2 patients.

La survie globale à 5ans dans cette série était de 71%. En effet, Le pronostic des CV est généralement bon et dépend essentiellement du traitement initial entrepris, l'extension locale et de la localisation de la maladie. Pour les localisations laryngées la survie était estimée à 80.3% quelque soit le stade [17]. Ceci peut être attribuable à l'absence d'atteinte ganglionnaire. Les CV laryngées, à un stade localement avancé, ont une survie significativement meilleure comparée aux autres types de tumeurs malignes laryngées, alors qu'à des stades précoces la différence de survie n'est pas significative [18].

Pour les localisations orales le taux de survie varie selon les séries entre 77.6 et 94.7% avec un taux de récurrence à 5 ans variant de 0 à 66.7% [19, 20].

CONCLUSION:

Les carcinomes verruqueux sont des tumeurs caractérisées par une croissance lente et un comportement localement agressif sans tendance aux métastases ganglionnaires et à distance. Il se localise préférentiellement au niveau de la cavité orale et le larynx avec une incidence à la baisse comparativement aux autres carcinomes de la tête du cou. Comme pour les carcinomes épidermoïdes classiques l'alcool tabagisme est le principal facteur de risque pour le développement des CV. L'association entre CV des VADS et le virus HPV n'est pas bien élucidé. La chirurgie est le gold standard pour le traitement. Le pronostic est excellent pour les patients opérés.

Considérations éthiques:

Déclaration d'intérêts: Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Déclaration de financement: Les auteurs déclarent ne pas avoir reçu de financement particulier pour ce travail.

REFERENCES:

1. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery*. 1948;23(4): 670-8.
2. Aird I, Johnson HD, Lennox B, Stansfeld AG. Epithelioma cuniculatum: a variety of squamous carcinoma peculiar to the foot. *Br J Surg*. 1954;42(173): 245-50.
3. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, et al. National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer*. 2001;92(1): 110-20.
4. Devaney KO, Ferlito A, Rinaldo A, El-Naggar AK, Barnes L. Verrucous carcinoma (carcinoma cuniculatum) of the head and neck: what do we know now that we did not know a decade ago? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(4): 477-80.
5. Kolokythas A, Rogers TM, Miloro M. Hybrid verrucous squamous carcinoma of the oral cavity: treatment considerations based on a critical review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(9): 2320-4.
6. Wang N, Huang M, Lv H. Head and neck verrucous carcinoma: A population-based analysis of incidence, treatment, and prognosis. *Medicine*. 2020;99(2): e18660.
7. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck*. 2002;24(2): 165-80.
8. Terada T. Verrucous carcinoma of the oral cavity: a histopathologic study of 10 Japanese cases. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011;10(2): 148-51.
9. d'Elbée J-M, Fricain J-C. Carcinome verruqueux buccal traité par méthotrexate. *Med Buccal Chir Buccal*. 2014;20(1): 21-5.
10. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(4): 195-215.
11. Odar K, Kocjan BJ, Hošnjak L, Gale N, Poljak M, Zidar N. Verrucous carcinoma of the head and neck - not a human papillomavirus-related tumour? *J Cell Mol Med*. 2014;18(4): 635-45.
12. Lewis JS, Jr., Chernock RD, Ma XJ, Flanagan JJ, Luo Y, Gao G, et al. Partial p16 staining in oropharyngeal squamous cell carcinoma: extent and pattern correlate with human papillomavirus RNA status. *Mod Pathol*. 2012;25(9): 1212-20.



13. Fujita S, Senba M, Kumatori A, Hayashi T, Ikeda T, Toriyama K. Human papillomavirus infection in oral verrucous carcinoma: genotyping analysis and inverse correlation with p53 expression. *Pathobiology*. 2008;75(4): 257-64.
 14. González JV, Gutiérrez RA, Keszler A, Colacino Mdel C, Alonio LV, Teyssie AR, et al. Human papillomavirus in oral lesions. *Medicina*. 2007;67(4): 363-8.
 15. Alonso JE, Han AY. Epidemiology and survival outcomes of sinonasal verrucous carcinoma in the United States. *Laryngoscope*. 2018;128(3): 651-6.
 16. Franklyn J, Janakiraman R, Tirkey AJ, Thankachan C, Muthusami J. Oral Verrucous Carcinoma: Ten Year Experience from a Tertiary Care Hospital in India. *Indian J Medl Paediatr Oncol*. 2017;38(4): 452-5.
 17. Echanique KA, Desai SV, Marchiano E, Spinazzi EF, Strojan P, Baredes S, et al. Laryngeal Verrucous Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(1): 38-45.
 18. Dubal PM, Svider PF, Kam D, Dutta R, Baredes S, Eloy JA. Laryngeal Verrucous Carcinoma: A Population-Based Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;153(5): 799-805.
 19. Candau-Alvarez A, Dean-Ferrer A, Alamillos-Granados FJ, Heredero-Jung S, García-García B, Ruiz-Masera JJ, et al. Verrucous carcinoma of the oral mucosa: an epidemiological and follow-up study of patients treated with surgery in 5 last years. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(5): e506-11.
 20. Walvekar RR, Chaukar DA, Deshpande MS, Pai PS, Chaturvedi P, Kakade A, et al. Verrucous carcinoma of the oral cavity: A clinical and pathological study of 101 cases. *Oral Oncol*. 2009;45(1): 47-51.
-