

Carcinoma cuniculatum de la cavité buccale : revue de la littérature

Oral carcinoma cuniculatum: a review

JEAN-ANTOINE BERTHON, LAURENT DEVOIZE, CHRISTOPHE DESCHAUMES, JACKY SAMSON, MARTINE BAUDET-POMMEL

RÉSUMÉ

Le carcinoma cuniculatum, dont les caractères anatomocliniques ont été définis avec précision en 1954 par Aird et coll., constitue une variété rare et méconnue du carcinome verruqueux, essentiellement localisée au pied. D'autres localisations, comme la cavité buccale, ont été rapportées. Il s'agit d'une lésion papillomateuse, volumineuse, bourgeonnante, à croissance endo- et/ou exophytique, d'évolution lente mais torpide, à malignité locale, souvent accompagnée d'un écoulement chronique, creusée de cryptes ou de galeries d'où la pression peut faire sourdre un liquide puriforme, fétide, gras, contenant des débris de kératine. Il infiltre les tissus adjacents, y compris l'os, sans jamais donner de métastases ganglionnaires ou viscérales. L'examen histopathologique montre une prolifération épidermoïde bien différenciée, sans atypies nucléocytoplasmiques avec présence de galeries (cuniculi) proliférant en profondeur mais la membrane basale est toujours respectée ; l'apparition de petites zones d'effraction marque la transformation en carcinome épidermoïde. Le traitement est exclusivement chirurgical, sans curage ganglionnaire de principe, et son pronostic est bon ; la radiothérapie est contre-indiquée car elle pourrait favoriser son passage à une forme anaplasique. **Med Buccale Chir Buccale 2007; 13: 5-18).**

mots clés : carcinoma cuniculatum, carcinome épidermoïde, cavité buccale, anatomie pathologique

SUMMARY

Cuniculatum carcinoma, of which the anatomy and clinical signs were defined precisely in 1954 by Aird and coll., constitutes a rare and unknown variety of the verruquous carcinoma, essentially located on the feet. Other localisations, as in the oral cavity for example, were also reported. It consists of a papillomatous, voluminous, budding lesion, of endo and/or exophytic expansion, with a slow evolution, and local malignancy. It is often accompanied by a chronic discharge, grooved with crypts or tunnels, where the pressure could discard a puriform, greasy, fetid liquid containing keratin. It infiltrates adjacent tissues, including the bone, without giving metastases in the ganglionic or visceral regions.

The histopathological examination shows a well-differentiated epidermoid proliferation, without atypical nucleocytoplasmic manifestations, with the presence of tunnels (cuniculi) proliferating in depth, but where the basal membrane is always respected; the apparition of little zones of invasion defines the transformation into epidermoid carcinoma.

*The treatment is exclusively surgical, without ganglionic curage, and the prognosis is good; radiotherapie is contraindicated because it might encourage its transformation into the anaplastic form. **Med Buccale Chir Buccale 2007; 13: 5-18).***

key words: cuniculatum carcinoma, epidermoid carcinoma, oral cavity, pathological anatomy

Demande de tirés à part :

Jean-Antoine Berthon, Domaine de la Ribeyre, 63700 Cournon d'Auvergne jaberthon@hotmail.com

Accepté pour publication le 4 décembre 2006

Le carcinome verruqueux constitue une variété de carcinome épidermoïde et le carcinoma cuniculatum (CC) une variété rare et méconnue de carcinome verruqueux décrite pour la première fois en 1954 par Aird et coll. [2] ; ce terme a été proposé pour décrire une tumeur épidermoïde plantaire comportant de nombreuses galeries. En 1977, Flieger publie les 4 premiers cas de CC survenant en dehors du pied [49] ; ils intéressaient la muqueuse bucco-pharyngée. Ultérieurement, d'autres localisations ont été rapportées.

Les observations retrouvées dans la littérature rassemblent, sous une même dénomination, des cas dont l'aspect clinique est très protéiforme. L'analyse montre qu'en dépit de ce polymorphisme clinique important, le CC comporte des caractères spécifiques qui en font son originalité. Ce polymorphisme clinique a fait oublier la définition précise donnée par Aird et coll. [2] et a favorisé l'utilisation abusive du terme CC. Dernièrement, Steffen [44] a jugé nécessaire de rappeler ces critères diagnostiques.

Après une revue quasi exhaustive de la littérature, 2 cas de CC diagnostiqués dans la Division de Stomatologie, Chirurgie Orale et Radiologie Dento-Maxillo-Faciale (Prof. J. Samson, Faculté de Médecine de Genève) sont présentés. Pour conclure, les difficultés rencontrées et les questions soulevées par cette entité particulière sont abordées.

HISTORIQUE

La description princeps du carcinome verruqueux a été réalisée en 1948 par Ackerman [1] à partir d'une tumeur de la muqueuse buccale qui présentait un aspect particulier. Il a été également décrit sous différentes appellations: épithélioma cuniculatum plantaire, carcinome verruqueux cutané, papillomatosis cutis carcinoïdes pour les localisations cutanées, condylome acuminé géant, tumeur de Buschke-Loewenstein pour les localisations génitales, et papillomatose orale floride, kératose villeuse maligne pour les localisations buccales [24,25].

Le terme de CC a été proposé par Aird et coll. en 1954 [2] pour décrire des lésions tumorales de la

plante du pied. Comme le CC était différent cliniquement et histologiquement du carcinome épidermoïde, alors appelé épithélioma spinocellulaire, ils proposèrent initialement le terme d'épithélioma cuniculatum ; le terme d'épithélioma était utilisé à cette époque pour désigner une prolifération tumorale de cellules épithéliales et le qualificatif cuniculatum (du latin cuniculus : lapin ou/et terrier) car la prolifération comporte des boyaux remplis de lamelles de kératine. En réalité, cette tumeur avait déjà été décrite dans la littérature allemande par Gottron en 1932 sous le terme de papillomatosis cutis, puis par Stevanovic et Nikolowski sous le terme de papillomatosis cutis carcinoïdes [in 4].

En 1978, Headington [22] reprenait l'hypothèse de Brownstein et Shapiro [7] qui considéraient le carcinome verruqueux de la cavité buccale, le condylome acuminé géant ou tumeur de Buschke-Loewenstein, et le CC comme une même entité se développant sur des sites différents.

Une centaine de cas de CC, essentiellement localisés aux pieds (localisation longtemps considérée comme élective du CC), a été rapportée par plusieurs auteurs [24,25] : Thompson, Thorne, Brown, Brownstein, Reingold, Flynn, Owen, Seehafer, Kao, et leurs collaborateurs. D'autres localisations plus rares, comme la cavité buccale, le larynx, la région ano-génitale... ont été également rapportées [12]. Après Flieger [in 3], 5 nouveaux cas ayant une localisation bucco-faciale ont été publiés en 1983 par Kuffer et coll. [29]. Ces différentes localisations permettent d'étendre le concept de CC et de ne plus le considérer comme une lésion spécifique du pied.

EPIDEMIOLOGIE

Depuis Aird et coll. [2] en 1954 jusqu'à Steffen [44] en novembre 2006, 97 articles traitant du CC ont été publiés sous diverses appellations [49] (50 épithélioma cuniculatum, 40 carcinoma cuniculatum, 4 verrucous carcinoma of the foot, 1 kératoacanthome, 1 verrucous carcinoma of Ackerman, 1 cuniculate épithélioma). Bendelac et coll. [4], en 1984, avaient recensé 102 observations dans la

littérature française et anglo-saxonne sous la dénomination de CC. Coldiron trouva 108 cas de CC rapportés en 1986, et Miller rassembla en 2001 162 cas de CC du pied dans la littérature anglaise [in 44]. En 2006, environ 215 cas ont été rapportés. La plupart des articles comporte un cas ou des séries souvent limitées. La plus grande fut publiée par Kao et coll. [26] qui étudièrent de façon rétrospective 46 cas. McKee et coll. [33] publièrent également une série intéressante de 19 cas. Ces deux séries et l'étude de la littérature faite par Bendelac et coll. (102 cas) [4] permettent de dégager quelques données.

La fréquence maximale de survenue se situe entre 45 et 70 ans : l'âge moyen lors du diagnostic est de 57 ans pour Bendelac et coll. [4], de 60 ans pour Kao et coll. [26] et 54 ans pour McKee et coll. [33], le patient le plus jeune ayant 9 ans (Flieger [in 3]) et le plus âgé 89 ans [26]. Il n'est pas rare de retrouver un CC chez des sujets de moins de 20 ans [in 3, 12,29]. Il existe une forte prédominance masculine dans toutes les séries rapportées (77 % pour Bendelac et coll. [4], 8 % pour Kao et coll. [26] et 89 % pour McKee et coll. [33]).

Aucune étude n'a cherché à évaluer la répartition géographique et ethnique ; cependant, parmi les 33 patients dont Kao et coll. [26] connaissaient le groupe ethnique, 5 étaient Noirs et 28 Blancs. Yue [49] a rapporté 10 cas de CC en Chine et des publications ont été faites dans de nombreux pays. La répartition semble ubiquitaire et toutes les ethnies touchées de façon identique.

La localisation élective reste le pied (89 % pour Bendelac et coll. [4], 93 % pour Kao et coll. [26] et 84 % pour McKee et coll. [33]), surtout la partie antérieure de la plante du pied où la lésion peut être longtemps confondue avec une verrue. Après Flieger [in 3], de nombreux auteurs ont publié des cas ayant une autre localisation : genou [33], fesse [15,26,35], main [8,26,33], jambe [4,12,26,39], poignet [33], paroi abdominale [30], sacrum [10], appareil génital masculin ou féminin [15,15,27], œsophage [14], larynx [12,47], ongle [33]. La majorité des patients ont une seule lésion ; un cas rapporté par Kao et coll. [26] avait 3 lésions sur le pied gauche. Un cas avec une localisation bilatérale et simultanée aux pieds a été décrit par Seehafer et coll. [43] en 1979. Dans la plupart des cas rapportés dans la litté-

ture, il s'est écoulé un délai important entre l'apparition de la tumeur et le diagnostic ; ces écarts sont estimés à 7.5 ans par Bendelac et coll. [4], 4 ans par Kao et coll. [26] (6 semaines à 30 ans) et 13 ans par McKee et coll. [33] (2 mois à 44 ans). La taille du CC varie de 1 à 15 cm dans sa plus grande dimension, la moyenne étant de 4,5 cm [26]. Kao et coll. [26], qui ont également étudié en détail les 30 premiers cas de CC publiés, obtiennent des résultats similaires.

DESCRIPTION

Histoire de la maladie et aspect clinique

Pour le clinicien, la difficulté du diagnostic réside dans le polymorphisme clinique du CC ; de plus, son aspect varie selon le stade évolutif. La lésion survient le plus souvent sur une peau ou une muqueuse saine, parfois sur une lésion préexistante. Au stade initial, la lésion est longtemps confondue avec une verrue, notamment sur la plante du pied [4].

Dans les motifs qui ont conduit à la consultation, on retrouve fréquemment la notion de :

- récurrences multiples d'une lésion verruqueuse après curetage ou exérèse superficielle [25] ;
- fistulisation chronique après traitement d'une lésion initialement considérée comme bénigne [25] ;
- augmentation brutale du volume tumoral après une longue phase de latence ;
- apparition récente de douleurs dans la masse tumorale ;
- cicatrisation difficile d'une lésion initialement bourgeonnante et ulcérée [21].

Puis l'aspect devient plus caractéristique [4,12,17,21] : le CC se présente comme une lésion verruqueuse, exophytique, de grande taille (de 2 à 20 cm dans la plus grande dimension), bourgeonnante, ulcérée ou hémorragique, kératosique, fissuraire, sphacélique, d'évolution lente mais torpide, à malignité locale, souvent accompagnée d'une suppuration chronique. Sa surface qui est irrégulière, mamelonnée, en « chou-fleur », présente des orifices fistuleux d'où la pression peut faire sourdre un liquide blanchâtre ou jaunâtre, puriforme, fétide, souvent un peu gras,

contenant des débris de kératine en grande quantité. Elle est souvent associée à un œdème et une inflammation chronique du type hypodermite péritumorale. La consistance du liquide exprimé est variable ; elle tend à diminuer avec l'inflammation car l'exsudat qui se mêle aux débris de kératine est plus abondant. En général, la tumeur devient douloureuse, ce qui amène le patient à consulter [12].

A un stade plus évolué, les structures adjacentes sont infiltrées. Le CC est une variété de carcinome verruqueux, qui envahit lentement mais inexorablement les tissus adjacents, y compris les structures osseuses (érosion, puis invasion). L'atteinte osseuse est cependant peu fréquente (10 %) et les métastases ganglionnaires (5 %) ou viscérales exceptionnelles (1 cas) [4, 34].

L'évolution et l'extension du CC sont caractéristiques d'une tumeur de faible malignité.

Aspect histologique

Macroscopiquement [12,24,25], l'aspect est celui d'une tumeur verruqueuse, exo- et/ou endophytique, composée de lobules et de massifs épithéliaux, d'aspect blanc-grisâtre à la coupe, avec des limites nettes par rapport à la peau ou à la muqueuse saine environnante. Sur une tranche de section, les zones bourgeonnantes sont formées d'un tissu creusé de galeries anastomosées, caractéristiques du CC.

La biopsie d'une lésion évoquant un CC doit être suffisamment volumineuse et profonde si l'on veut éviter un diagnostic erroné. Il est d'ailleurs souhaitable que le pathologiste ait vu la lésion ou au moins qu'il ait une connaissance précise de son histoire et de son aspect clinique. L'aspect histologique est très monomorphe sur l'ensemble du prélèvement. L'aspect anatomopathologique, souvent rassurant, contraste avec l'aspect clinique souvent impressionnant [4,33,44,47].

Le CC est composé de massifs tumoraux irréguliers, constitués par une prolifération de cellules tumorales kératinocytaires bien différenciées, refoulant, puis envahissant les tissus mous sous-jacents, éventuellement l'os, sous forme de larges boyaux cellulaires, dont le centre ressemble à une galerie. Ces cavités cryptiques sont profondément invaginées (terrier de lapin),

étroites et remplies de kératine, plus ou moins macérée.

Le revêtement épithélial, bien différencié, ne comporte pas ou peu d'atypies nucléocytoplasmiques. Les cellules ont un cytoplasme clair (œdème intracellulaire), avec des ponts d'union intercellulaires, une maturation cornée discrète ortho- ou para-kératosique, sans globe corné, et forment des galeries. Les noyaux sont réguliers, dépourvus d'atypies et d'anomalies mitotiques. L'activité mitotique est peu intense [22]. Pour Kahn et coll. [25], certaines images observées ressemblent à celles présentées dans les infections gynécologiques à HPV (Human Papilloma Virus) comportant des atypies koilocytaires (vacuolisation cytoplasmique, binucléation...) [25].

L'épithélium de surface est papillomateux et acanthosique, avec une hyperkératose (ortho- ou parakératose) et des formations polypôides fibro-épithéliales [25]. Cette prolifération est en continuité avec le revêtement épithélial de surface et borde en profondeur les cavités cryptiques. La présence de petits boyaux malpighiens en profondeur permet de faire le diagnostic lorsque la partie superficielle n'est pas caractéristique. Une biopsie trop superficielle révélerait simplement une papillomatose sans mettre en évidence de prolifération tumorale épithéliale. Initialement, la membrane basale est respectée avec parfois de petites zones d'effraction, associées ou non à des foyers micro-invasifs.

Enfin, des remaniements inflammatoires importants dermo-épidermiques sont toujours associés, avec des images de micro-abcès dans les travées épithéliales. Le derme est le siège d'une stroma-réaction fibrosante avec un infiltrat inflammatoire polymorphe, essentiellement lymphoplasmocytaire, et parfois des abcès en relation avec les galeries tumorales.

A un stade plus évolué, la prolifération tumorale infiltre inexorablement les tissus adjacents [4]. En profondeur, on observe alors des boyaux invasifs constitués de cellules malpighiennes présentant quelques atypies et une activité mitotique modérée [17,26], laissant présager une transformation prochaine en carcinome épidermoïde.

DIAGNOSTIC

Eléments cliniques

L'interrogatoire recherche la notion d'évolution tumorale prolongée avant l'apparition des complications. Dans sa localisation bucco-pharyngée, la connaissance du terrain sur lequel évolue la tumeur peut quelquefois constituer un argument supplémentaire pour permettre d'évoquer un CC. Certains caractères sont spécifiques du CC de la cavité buccale [24] :

- dans la plupart des cas, on ne retrouve pas la triade étiologique classique du carcinome épidermoïde de la cavité buccale, associant tabagisme, éthyliisme et mauvaise hygiène bucco-dentaire ;
- initialement l'erreur diagnostique est fréquente car les premières biopsies sont souvent trop superficielles ;
- l'évolution se fait sur une longue période avec des récives multiples, une invasion lente et une fistulisation chronique cutanée et/ou muqueuse.

Le CC est une tumeur cutanée ou muqueuse, volumineuse, verruqueuse comportant des reliefs anfractueux, laissant sourdre un matériel puriforme, fétide, et des débris de kératine. Il n'existe pas réellement de critères cliniques spécifiques du CC ; le profil évolutif de la lésion et, pour les localisations buccales, l'absence de terrain favorisant sont les seuls arguments pertinents pour son diagnostic. La mise en évidence d'une infection ne doit pas faire écarter le diagnostic de CC.

Eléments paracliniques

Devant un CC, l'examen clinique aboutit très rarement à une orientation diagnostique précise. Les examens radiologiques apportent parfois des éléments intéressants mais jamais concluants. C'est l'examen anatomopathologique qui fournit les éléments décisifs pour le diagnostic. Le diagnostic positif est établi par l'examen de la totalité de la pièce opératoire. L'examen de fragments trop petits ou trop superficiels ne permet pas d'analyser l'ensemble du processus pathologique et aboutit souvent à un diagnostic erroné.

L'aspect macroscopique caractéristique est celui d'un tissu blanchâtre, ferme, bordant des sinus ou des cavités cryptiques.

L'aspect microscopique décrit par Aird et coll. [2], puis McKee et coll. [33], et repris récemment par Steffen [44], est celui d'une prolifération malpighienne très bien différenciée, avec présence d'une hyperkératose, dont les caractéristiques les plus remarquables sont l'hyperplasie épithéliale due à une papillomatose et/ou à une acanthose, la régularité des travées cellulaires, la présence de galeries et l'absence d'atypies cellulaires.

Le même aspect histologique s'observe sur tous les niveaux de coupe, aussi bien en surface qu'en profondeur, dans l'envahissement des plans sous-cutanés ou sous-muqueux, musculo-aponévrotiques et éventuellement osseux (10 %). La malignité est évoquée devant le caractère très invasif des travées épithéliales, surtout en profondeur. Il n'existe ni coloration ni immunomarquage susceptibles de constituer une aide au diagnostic positif.

L'imagerie (radiologie, TDM, IRM) [5,9] n'apporte pas d'élément diagnostique précis mais elle permet d'évaluer l'éventuel envahissement locorégional des tissus sous-jacents et notamment de l'os ; il s'agit d'un stade déjà avancé. L'envahissement des parties molles, sous-cutanées ou sous-muqueuses, est constant, tandis que l'atteinte osseuse est peu fréquente et les métastases ganglionnaires ou viscérales normalement absentes. Ainsi, théoriquement, aucune exploration ganglionnaire et viscérale n'est nécessaire ; cependant, le risque métastatique ayant été rapporté par quelques auteurs (cf. chapitre évolution), de nombreuses équipes font systématiquement un bilan complet d'extension.

Diagnostic différentiel

Le CC est rare, peu connu et son concept a évolué au cours du temps, ce qui est à l'origine d'erreurs et de retards diagnostiques fréquents. L'extrapolation des critères diagnostiques est source d'une confusion nosologique dans la littérature.

De nombreuses affections doivent être évoquées dans le diagnostic différentiel. Devant une lésion

verruqueuse, cutanée ou muqueuse, il y a 3 types d'affections qui sont souvent discutés [4, 12] :

- Les proliférations épidermoïdes bénignes, verruqueuses et hyperkératosiques: les verrues et surtout le kérato-acanthome géant.

Le CC prend souvent l'aspect clinique de verrue au stade initial, et leur origine virale (HPV) est peut-être commune ; le traitement local des verrues, en créant un état inflammatoire prolongé, pourrait également favoriser la survenue d'un CC, d'où la réalisation d'une biopsie large et profonde devant toute verrue atypique ou résistant aux traitements habituels.

Le kérato-acanthome géant est caractérisé par son évolution courte : croissance extrêmement rapide, puis phase de stabilité, suivie souvent d'une involution spontanée. Histologiquement, c'est une lésion dont la symétrie architecturale est quasi parfaite : présence d'éperons latéraux cernant un bouchon de kératine. De plus, il possède un index mitotique bien plus élevé que le CC.

- L'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse, essentiellement la pyodermite végétante.

L'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse est une réaction épidermique hyperplasique liée à une inflammation chronique, observée généralement sur les berges d'une ulcération ancienne. L'aspect histologique est plus évocateur d'un carcinome épidermoïde que d'un CC : les travées épithéliales sont irrégulières, les expansions volumineuses, les globes cornés nombreux, l'activité mitotique importante mais les anomalies nucléocytoplasmiques absentes. Pour Lever et Schaumburg-Lever [in 4], l'aspect pointu et étiré des expansions épithéliales en profondeur, et l'importance des atypies nucléocytoplasmiques devraient permettre de distinguer le CC de l'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse. C'est surtout la découverte de l'étiologie de la réaction inflammatoire chronique qui représente l'argument déterminant. L'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse peut être secondaire à une mycose végétante (candidose, blastomycose, cryptococcose, histoplasmose, chromomycose, coccidioïdomycose), une mycobactériose, une syphilide ou une piannide végétante, une iodide ou une bromide végétante...

Le diagnostic d'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse est parfois difficile surtout si l'étiologie n'apparaît pas évidente. Par exemple, selon Bendelac et coll. [4], les lésions rapportées en 1973 par Civatte, sous le terme d'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse du dos des mains, ne semblent pas réactionnelles à une affection dermique. Le passage entre hyperplasie, dysplasie et néoplasie reste flou et la frontière précise entre tumeur et pseudotumeur, tumeur bénigne et tumeur maligne, parfois difficile à apprécier.

Une pyodermite végétante développée sur la berge d'un ulcère de jambe doit conduire à des biopsies profondes et répétées, sous peine de méconnaître un CC ou un carcinome épidermoïde.

- Les proliférations tumorales malignes

- Carcinome épidermoïde « classique » de bas grade

C'est le premier diagnostic différentiel à évoquer, notamment pour les lésions de la cavité buccale. Sur le plan clinique, seuls le terrain et l'évolution sont des arguments pertinents. L'évolution du carcinome épidermoïde, même bien différencié, se caractérise par un envahissement local et une extension métastatique ganglionnaire et viscérale plus rapide, surtout dans les formes touchant les extrémités, même si cette notion reste discutée par quelques auteurs (Snider et Delmuth, 1976) [in 25].

Histologiquement, certains CC présentent des caractères de transition avec le carcinome épidermoïde bien différencié : par exemple, la présence en profondeur de boyaux invasifs constitués de cellules malpighiennes nettement atypiques et une activité mitotique plus intense (2 cas de Kuffer et coll. [29]).

Comme la radiothérapie peut transformer le CC [41], il se peut que certains CC méconnus aient récidivé sous la forme d'un carcinome épidermoïde après radiothérapie.

- Autres lésions épidermoïdes

Sur le plan nosologique, plusieurs lésions tumorales malignes cutanéomuqueuses ont des caractères anatomocliniques et évolutifs qui se rapprochent du CC. Regroupés sous le terme de carcinome verruqueux, ces affections cutanées sont pour bon nombre d'auteurs [6,7,22,27,40,43] assi-

milables au CC mais pour d'autres, comme Kuffer et coll. [29], il s'agit d'entités distinctes. La principale différence est d'ordre clinique : le carcinome verruqueux a une extension longtemps uniquement superficielle alors que le CC s'accompagne d'emblée d'un envahissement en profondeur.

- le condylome acuminé géant ou tumeur de Buschke-Loewenstein et le carcinome verruqueux, qui intéressent respectivement la région ano-génitale et la cavité buccale surtout, sont constitués par des proliférations épithéliales, histologiquement comparables au CC ; elles ont également un aspect régulier, un développement exophytique, local, prolongé, évoluant tardivement vers un envahissement profond de type carcinomateux [1,4,11].

- des tumeurs végétantes similaires ont été décrites sur d'autres muqueuses : laryngée et nasale (Kraus et Perez-Mesa, 1966 [28] ; Biller, 1971 ; Van Nostrand et Olofsson, 1972), oesophagienne (Minielly, 1967), cervicale et utérine (Gilbert et Palladino, 1966) [in 4].

- les 13 cas de tumeurs cutanées en « chou-fleur » rapportés par Srinivasan et Desikan (1971) possèdent toutes les caractéristiques du CC mais ils présentent la particularité de s'être développés sur des maux perforants plantaires dus à une lèpre [in 4].

- la papillomatosis cutis carcinoïdes de Gottron (1932) est encore considérée par de nombreux auteurs, en particulier allemands et italiens, comme une forme caricaturale d'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse. En réalité, les cas colligés par Schimpf et Seller (1963), Stevanovic (1963), Guarneri (1969), Riboldi (1976), Barba (1977), sont très superposables au CC, bien que la localisation préférentielle soit, dans ce cas, la cheville [in 4].

○ De nombreuses autres affections peuvent aussi simuler un CC

- le mélanome achromique à son stade initial, mais son évolution agressive permet de corriger rapidement le diagnostic ;

- le porome eccrine, qui correspond à une hyperplasie de la partie intra-épidermique du pore excréteur d'une glande sudoripare, se traduit par une tumeur bourgeonnante, d'évolution

lente, mais sa surface n'est pas kératosique, ni creusée de sillons ;

- on peut aussi évoquer une kératose actinique, une verrue séborrhéique, une maladie de Bowen, une mycose profonde, une blastomycose nord-américaine...

Une confrontation anatomoclinique, la réalisation de biopsies profondes et l'examen en totalité de la pièce opératoire représentent souvent le seul moyen de parvenir à un diagnostic de certitude.

ETIOPATHOGENIE

Elle reste incertaine et discutée. En 1954, Aird et coll. [2] considéraient que l'épithélioma cuniculatum est un épithélioma spinocellulaire apparu de novo mais modifié par la nature hyperkératosique de la voûte plantaire. En 1978, Owen et coll. [37] insistent sur le rôle de l'inflammation chronique. En réalité, la lésion apparaît le plus souvent sur une peau ou une muqueuse saine, mais de nombreux auteurs ont publié la survenue d'un CC sur des lésions préexistantes, notamment sur des zones soumises à des phénomènes traumatiques ou inflammatoires (15 % des cas) [4].

Selon Bendelac et coll. [4], la pathogénie des proliférations épidermoïdes de faible malignité ferait intervenir les mêmes facteurs favorisants, principalement un processus inflammatoire chronique. Ce processus peut éventuellement être provoqué ou entretenu par des agents infectieux : ils sont retrouvés dans 15 % des cas de CC. Sur 46 cas, Kao et coll. [26] notaient que 6 patients avaient des antécédents de fracture osseuse, compliquée par une ostéomyélite avec fistules, un autre avait développé une tumeur sur un moignon d'amputation, un autre sur la cicatrice d'une plaie sur la jambe, un autre sur une escarre. Constant-Desportes [in 12] a rapporté un cas sur mal perforant plantaire dans la lèpre, d'autres sur nécrobiose lipoïdique [39], sur hydrosadénite suppurée [27] ou sur ulcère de jambe [4]. Le rôle des micro-traumatismes répétés pourrait expliquer la fréquence élevée de la localisation plantaire.

On retrouve parfois la notion de survenue sur un ulcère [4] ou après une radiothérapie à faibles doses fréquemment utilisée jadis pour le traite-

ment des verrues plantaires ^[37] ; il s'agit de facteurs carcinogènes bien connus intervenant dans le développement du carcinome épidermoïde. En 1976, l'hypothèse de l'étiologie virale du CC a été controversée après les observations faites par Brownstein et Shapiro ^[7]. Elle l'est encore actuellement.

L'étiologie virale a été principalement évoquée devant des CC ressemblant à une verrue, un papillome ou un condylome ^[4]. Des altérations cellulaires évocatrices d'infection à HPV en microscopie optique (vacuolisation cytoplasmique des cellules granuleuses et grains de kératohyaline dans les couches superficielles de la prolifération) ont été retrouvées par plusieurs auteurs mais la présence de particules virales en microscopie électronique reste controversée car elle est inconstante : positive pour McKee et coll. ^[33] dans 5 cas, négative pour Kao et coll. ^[26] dans 8 cas. Le rôle des HPV dans la genèse du CC reste controversé ^[4].

Pour Eisenberg et coll. ^[16], les modifications histologiques évocatrices d'une infection virale peuvent signifier soit que le virus a colonisé l'épithélium au stade néoplasique, soit que le virus constitue l'agent causal du développement du CC, à l'image des HPV impliqués dans la transformation maligne des lésions de l'épidermodysplasie verruciforme ou du condylome du col de l'utérus. Dans l'épidermodysplasie, les atypies koïlocytaires présentes en périphérie des lésions disparaissent lorsque ces dernières deviennent malignes ; Wilkinson ^[48] pense qu'il en est de même pour le CC.

Il est donc possible que certains virus soient à l'origine du développement des CC, directement ou comme carcinogène. Certaines études sur les virus HPV ^[31] soulignent leur rôle carcinogène dans les carcinomes verruqueux : par exemple, le HPV6 a été retrouvé dans la tumeur de Buschke-Loewenstein ^[20] sous forme de génome viral alors qu'il est sous forme de virus entier dans les condylomes acuminés ^[12]. L'hypothèse séduisante de l'origine virale du CC n'a pas été confirmée par les études virologiques cherchant à trouver chez les malades les stigmates d'une infection à HPV. Le CC de la cavité buccale n'est pas associé aux facteurs carcinogènes habituels (tabagisme, éthy-

lisme, mauvaise hygiène bucco-dentaire). Par exemple, dans les 4 cas observés par Kahn et coll. ^[25], la triade que l'on retrouve habituellement dans presque tous les carcinomes épidermoïdes de la cavité buccale était absente dans 3 cas.

EVOLUTION

Dans la plupart des cas rapportés dans la littérature, il existe un délai prolongé entre l'apparition du CC et le diagnostic définitif. Cet élément doit être pris en compte pour diagnostiquer un CC devant une lésion évocatrice.

Le CC est une tumeur de malignité atténuée, caractérisée par une évolution locale lentement progressive, envahissant de façon constante et précoce les tissus mous avoisinants, plus rarement l'os sous-jacent (10 %) ^[4].

Fonts et coll. ^[18] ont noté la présence constante de foyers épithéliaux multiples avec des cellules atypiques dans la muqueuse au voisinage des carcinomes verruqueux de la cavité buccale, expliquant les multiples récurrences ^[24]. Par contre, il peut y avoir différentes localisations : par exemple dans la cavité buccale, Delahaye et coll. ^[12] ont observé 8 foyers différents survenant sur une période de 7 ans.

L'évolution après une exérèse large est variable d'un cas à l'autre. Sur les quelques malades ayant bénéficié de ce traitement et dont la surveillance put être réalisée, il a été constaté qu'il n'y avait pas de récurrence sur une période allant de 6 mois à 10 ans ^[37].

Le développement de métastases ganglionnaires à distance du traitement initial est rare : dans une étude portant sur 26 CC, Kao et coll. ^[26] en ont observé 3 cas. Le CC est donc une tumeur de bon pronostic après traitement adéquat. Moins de 5 % des cas publiés présentent des localisations secondaires ^[4,33]. Une seule observation signale une métastase pulmonaire sans confirmation histologique ^[37]. Cette évolution métastatique, exceptionnelle, est à comparer à celle du carcinome épidermoïde bien différencié ^[4]. Kraus et Perez-Mesa ^[28], dans leur série de 105 cas, ne rapportent aucune métastase, exception faite des cas de transformation anaplasique après radiothéra-

pie. Owen et coll. [37] ont rapporté pour la première fois un cas de métastases ganglionnaires chez un patient qui aurait été traité auparavant par radiothérapie pour une tumeur de la plante du pied. Un cas de métastases cutanées régionales, histologiquement moins bien différenciées que la tumeur primitive et avec métastase ganglionnaire, a été rapporté [34].

THERAPEUTIQUE

Même si son évolution est lente, sa malignité atténuée, le CC constitue une tumeur maligne qui doit être traitée comme telle.

En 1965, Thompson [45] affirmait que la guérison de cette tumeur pouvait être obtenue par une exérèse chirurgicale large respectant une marge de sécurité de 2 cm. En 1979, Mohs et Sahl [36] utilisaient pour la première fois une technique chirurgicale d'exérèse combinée à un examen microscopique extemporané de la totalité de la pièce opératoire. Il n'existe pas toutefois actuellement de protocole bien codifié pour le traitement du CC.

Fréquemment le clinicien pense traiter une tumeur bénigne, surtout lorsque l'examen anatomopathologique pré-opératoire a abouti au diagnostic de tumeur bénigne. Le traitement chirurgical économique est suivi de récurrences, souvent multiples, obligeant à pratiquer des interventions plus agressives, allant de l'exérèse large à l'amputation.

Le traitement du CC, quelle que soit sa localisation, est si possible exclusivement chirurgical [4,25] : l'exérèse tumorale représente le geste nécessaire et suffisant, à condition que les tranches de section chirurgicale passent en tissu sain et emportent la totalité des tissus mous et/ou osseux envahis par le processus néoplasique. De plus, l'exérèse doit être suffisamment large car il existe de façon constante des foyers multicentriques de lésions épithéliales atypiques en périphérie d'un carcinome verruqueux [18]. Faute de précision, il est alors difficile de différencier les récurrences des deuxièmes localisations ; l'existence très probable de deuxièmes, troisièmes localisations suggère qu'il pourrait s'agir d'une véritable maladie cancéreuse ou d'un état cancéreux. La nécessité

d'une exérèse élargie doit donc être discutée car elle n'empêche nullement l'apparition d'autres foyers de transformation carcinomateuse (nouvelles localisations). Pour prévenir ce risque, il faut exercer une surveillance rapprochée et prolongée [9].

Parmi les techniques chirurgicales d'exérèse utilisées actuellement, celle préconisée par Mohs et Sahl [36] (contrôle histologique extemporané sur des coupes sériées en congélation après repérage in vivo des limites d'exérèse), est souvent présentée, dans la littérature anglo-saxonne, comme la seule qui soit adaptée au traitement du carcinome verruqueux et du CC. Avec cette méthode, les résultats carcinologiques semblent plus satisfaisants : elle permet de réaliser une exérèse efficace, modulée et économe, mais augmente de façon conséquente le temps opératoire qui peut atteindre plusieurs heures. Cette technique a été utilisée la première fois chez un patient porteur d'un CC au pied. Elle consiste à exciser la tumeur sans marges importantes ; la pièce d'exérèse, si possible de forme arrondie, est orientée de façon à établir une cartographie de la lésion tout en précisant ses relations avec les tissus du voisinage. L'exérèse doit être faite de telle manière que l'ensemble des marges, latérales et profonde, de la tumeur puissent être examinées et que la localisation exacte d'une éventuelle prolifération résiduelle puisse être bien identifiée. En possession de ces données, le chirurgien peut compléter son exérèse et la nouvelle pièce opératoire sera de nouveau contrôlée par la même méthode.

Pour les membres, une amputation doit être envisagée dans deux cas précis : l'exérèse large ne suffit pas à exciser toute la tumeur [7] ou la tumeur envahit l'os sous-jacent [26].

Un curage ganglionnaire systématique n'est jamais réalisé. Il convient néanmoins de discuter l'opportunité d'une exploration chirurgicale des aires ganglionnaires dans au moins deux cas [25] : lorsqu'il existe une adénopathie palpable dont il ne serait pas prudent d'affirmer le caractère purement inflammatoire, et lorsqu'il persiste le moindre doute sur le diagnostic de CC. La chimiothérapie peut précéder l'intervention chirurgicale afin de réduire la taille du CC ; dans les cas très évolués,

elle devient la seule possibilité thérapeutique. D'après Kahn et coll. [25], la grande similitude existant entre le CC et le carcinome verruqueux devrait imposer une attitude prudente. Quoiqu'il en soit, une surveillance ultérieure, régulière et prolongée est indispensable.

La radiothérapie est contre-indiquée car elle peut induire une transformation anaplasique. Elle a été suspectée d'aggraver le profil évolutif du CC et d'induire une transformation anaplasique [13,18,38,41,47]. Toutefois, il n'y a aucune observation précise d'une telle transformation dans la littérature. En revanche, pour le carcinome verruqueux de la cavité buccale, il est maintenant admis qu'une telle évolution est possible après irradiation et plusieurs cas, avec dissémination ganglionnaire, ont été rapportés [13,18,38,41] ; le pronostic devient alors souvent dramatique avec extension locale rapide et métastases à distance. Sur 17 cas de carcinome verruqueux irradié, Kraus et Perez-Mesa [28] ont observé 4 cas de transformation anaplasique : ils ont tous eu une issue fatale en moins d'un an (3 concernaient la cavité buccale, et un les fosses nasales). Le mécanisme exact de cette évolution reste mal expliqué. La présence des zones d'atypies cellulaires de type viral dans l'épithélium au voisinage du carcinome verruqueux et l'évolution carcinomateuse anaplasique que peut induire l'irradiation sur ces lésions pourraient constituer un facteur favorisant, et expliquer notamment la transformation anaplasique des tumeurs traitées par exérèse chirurgicale et radiothérapie [18]. Il existe maintenant un consensus bien établi pour contre-indiquer la radiothérapie dans le traitement du CC [25].

Pour le CC de la région bucco-faciale, les observations indiscutables de transformation anaplasique de lésions apparentées et le caractère curatif de l'exérèse chirurgicale large, isolée, bien conduite, paraissent être des arguments suffisants pour justifier cette attitude. Certains auteurs, comme Porneuf et coll. [39], préconisent une surveillance locorégionale attentive, semestrielle ou annuelle, pendant une durée minimum de deux ans [9].

LOCALISATION BUCCALE

La localisation buccale du CC est rapportée pour la première fois par Flieger en 1977 [49], à propos de 4 cas. Comme il s'agissait des premières localisations extra-plantaires, ceci a fait évoluer le concept de cette affection, considérée pendant longtemps comme électivement plantaire. Peu de cas ayant une localisation bucco-faciale ont été publiés à ce jour (au total, 22 cas rapportés dans 10 publications) [49].

A travers les 20 cas décrits en détails (tableau 1), on peut constater que le CC de la cavité buccale touche plus souvent les hommes que les femmes (65 %). Si l'âge moyen est de 48,4 ans, il n'est pas rare de le retrouver chez de très jeunes patients (9 ans pour Flieger [in 3], 16 ans pour Kuffer et coll. [29]) ; l'âge maximal est de 69 ans.

La répartition des localisations est équilibrée entre maxillaire et mandibule, et une double localisation maxillaire, supérieure et inférieure, a été décrite par Gallo et coll. [19]. Les principales localisations sont la gencive (45 %), la langue et/ou le plancher buccal (25 %). Des CC ont été également décrits sur le palais dur (2 cas), le trigone rétromolaire (2 cas), l'épiglotte (1 cas), les lèvres et la joue (1 cas). Dans 2 cas, le patient avait des localisations buccales multiples. La taille moyenne de la lésion est d'environ 5,5 cm avec un maximum de 14 cm pour le cas de Gallo et coll. [19]. Dans 8 cas (40 %) [3,25,29], l'examen clinique révélait la présence de fistules, simples ou multiples.

La consommation de tabac, associée ou non à celle d'alcool, présentée par certains auteurs comme un facteur favorisant la survenue d'un CC, est retrouvée dans 4 cas (20 %) [3,19,23,25]. En l'absence de la triade classique (alcool, tabac, mauvaise hygiène bucco-dentaire), la survenue d'une tumeur bourgeonnante de la cavité buccale doit attirer l'attention du clinicien et lui faire évoquer le diagnostic de CC.

Le CC apparaît le plus souvent sur une muqueuse saine mais il peut également survenir sur une muqueuse altérée ; cela apparaît exceptionnel pour la localisation buccale. L'étude des facteurs favorisant le développement du CC et celui des précancérose éventuellement impliquées dans la survenue d'un CC n'est guère possible car il

n'en est que très rarement fait mention dans les publications. D'autres facteurs pourraient également intervenir : un cas est apparu après des extractions dentaires [24], un autre après radio-

thérapie pour un carcinome épidermoïde bien différencié [25], un autre sur une candidose chronique chez un patient sous corticothérapie au long cours [23].

Tableau 1 : CC intéressant la cavité buccale retrouvés dans la littérature

N/D : données non disponible ; CEBD : carcinome épidermoïde bien différencié ; CV : carcinome verruqueux

Auteur	Sexe/âge	Localisation	Atteinte osseuse	Délai diagnostique	Diagnostic initial	Récidive	Suivi
Flieger [in 3]	H / 50	gencive	oui	8 ans	ostéomyélite	N/D	8 ans
Flieger	H / 60	gencive	oui	8 ans	tuberculose	N/D	8 ans
Flieger	H / 9	gencive	oui	N/D	N/D	N/D	N/D
Flieger	F / 69	palais dur	oui	N/D	N/D	N/D	3 ans
Kuffer [29]	3H- / 16- 2F 68	trigone rétromolaire langue, épiglotte gencive x 2	3 oui 2 non	N/D	N/D	N/D	N/D
Kahn [25]	H / 62	gencive	oui	20 ans	kyste	oui (3)	6 ans
Kahn	F / 49	sillon alvéolo-lingual	oui	5 ans	CEBD ostéoradionécrose	non	6 ans
Kahn	H / 52	plancher buccal	oui	N/D	CEBD	non	6 ans
Kahn	F / 54	sillon alvéolo-lingual	oui	N/D	non	non	2 ans
Delahaye [12]	H / 51	trigone rétromolaire	N/D	22 ans	CEBD	oui	16 mois
Delahaye	H / 55	langue + plancher buccal	N/D	3 ans	CV	oui	4 ans
Delahaye	H / 31	palais dur	non	N/D	CEBD	non	4 ans
Huault [24]	F / 55	gencive	oui	N/D	papillome hyperkératosique	non	4 ans
Allon [3]	H / 56	gencive	oui	6 mois	non	non	20 mois
Gallo [19]	H / 47	lèvres et joue	oui	4 ans	non	oui	8 mois
Heasman [23]	F / 44	gencive	oui	43 mois	ostéomyélite	oui	non

L'aspect clinique et histologique et l'évolution du CC de la cavité buccale sont les mêmes que pour les CC ayant une autre localisation. Pour la localisation buccale, le retard diagnostique peut être consécutif à des difficultés techniques : les biopsies profondes et répétées, nécessaires au diagnostic, sont en pratique plus difficilement réalisables que pour les autres localisations. Le principal diagnostic différentiel reste le carcinome épidermoïde de bas grade (qui comprend le carcinome verruqueux), ce qui ne modifie pas la prise en charge initiale. Le diagnostic clinique d'infection buccale chronique, évoqué devant l'aspect

fortement inflammatoire et l'écoulement puriforme, représente une source fréquente de retard pour une prise en charge adéquate. La durée d'évolution de la tumeur (temps écoulé entre l'apparition du CC et le diagnostic définitif) est en moyenne de 6,8 ans, avec des extrêmes allant de quelques semaines [24] à 22 ans [12].

Dans 10 cas sur les 20 retenus, le diagnostic préliminaire était erroné et le diagnostic initial était le suivant : 4 carcinomes épidermoïdes bien différenciés, 2 ostéomyélites, 1 kyste, 1 carcinome verruqueux, 1 tuberculose et 1 papillome hyperkératosique sans signe de malignité. Trois des

4 carcinomes épidermoïdes n'ont pas récidivé car, du fait de la nature agressive de cette tumeur, la résection chirurgicale ayant été « carcinologique », elle était suffisamment large. Les autres cas ont tous été suivis de récidives parfois multiples, les errances diagnostiques obligeant à pratiquer des biopsies itératives (jusqu'à 8 pour le cas de Heasman et coll. [23]). Sur ces 20 cas, 3 seulement ont été correctement diagnostiqués sur la biopsie préopératoire [3,19,25].

Un auteur [19] a pu évoquer d'emblée le diagnostic devant une masse exophytique, mamelonnée, verruqueuse et ulcérée, avec des zones de nécrose au centre, et un matériel fétide, purulent et gras s'écoulant à la pression. Pour les 19 autres cas (95 %), le diagnostic a été émis seulement après l'examen histopathologique d'une biopsie profonde.

L'imagerie (radiographie, TDM, IRM) est très contributive dans les localisations buccales, non pas pour le diagnostic, mais préciser les rapports anatomiques locorégionaux de la tumeur et des tissus adjacents (tractus aérodigestif, base du crâne...) : les CC de la cavité buccale sont souvent de plus mauvais pronostic en raison de l'invasion précoce des tissus du voisinage et des structures vitales. Pour Kahn et coll. [25], l'envahissement osseux est beaucoup plus fréquent dans les localisations bucco-faciales que pour celles du membre inférieur où l'on observe une atteinte métatarsienne dans seulement 5 à 10 % des cas. En conséquence, l'exérèse chirurgicale est souvent beaucoup plus délabrante.

Aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire. Bien qu'il n'y ait pas d'indication à faire un bilan d'extension, il a été réalisé pour 8 patients (Flieger [in 3], Kahn et coll. [25]). Dans la localisation buccale, l'atteinte osseuse, objectivée par les examens radiologiques et histologiques, est beaucoup plus fréquente que dans les autres localisations (75 %), entraînant (en fonction de la localisation) souvent l'apparition d'une mobilité des dents.

Deux cas de métastase ont été retrouvés (10 %), l'une ganglionnaire (Kuffer et coll. [29]), l'autre pulmonaire (Flieger [in 3]). Dans 2 cas de Kuffer et coll. [29] – dont celui où il y avait une métastase ganglionnaire – le CC comporte des zones ressem-

blant à un carcinome épidermoïde. Dans 6 cas [12,24,25], un curage ganglionnaire a été réalisé et aucune métastase n'a été retrouvée à l'examen histopathologique.

Lorsque le diagnostic de CC semble définitif, la résection chirurgicale a été considérée comme le traitement de choix dans tous les cas, sauf pour un cas traité par radiothérapie (Flieger [in 3]) ; il ne semble pas y avoir eu de transformation anaplasique, mais la durée du suivi n'est pas précisée. A noter un cas de Delahaye et coll. [12] où, après un diagnostic de carcinome épidermoïde bien différencié, il a été retrouvé 8 nouvelles localisations tumorales dont la dernière a été diagnostiquée comme étant un CC.

Dans les 20 cas retenus, le recul après traitement adéquat est de 4 ans en moyenne (0 à 96 mois), aucune récurrence n'a été rapportée. Par contre, 2 patients sont décédés ; l'un est rapporté par Kuffer et coll. [29], l'autre par Allon et coll. [3], celui-ci, qui a présenté une récurrence après exérèse incomplète, a refusé tout geste complémentaire. Pour 5 cas [3,25], il y a eu des investigations pour HPV se révélant à chaque fois négatives.

CONCLUSION

Le CC est une entité originale qui a été individualisée au sein des carcinomes épidermoïdes. Ses caractères ont été définis avec précision en 1954. Dans une revue récente de la littérature, Steffen [44] a insisté afin que seules les lésions répondant à ces critères histologiques soient considérées comme un CC. Ceci permettra d'éliminer les erreurs diagnostiques et la publication de cas de CC « atypiques » qui faussent les données épidémiologiques.

Le CC est une lésion rare, peu connue, donc de diagnostic difficile : c'est pourquoi le diagnostic devrait être confié à un anatomopathologiste spécialisé et expérimenté. La prise en charge optimale, notamment pour les localisations buccales, nécessite une étroite collaboration entre cliniciens, chirurgiens et anatomopathologistes. Malgré les difficultés spécifiques à la localisation buccale, il faut insister sur l'obligation de réaliser une biopsie large et profonde. Le diagnostic définitif est

établi seulement après examen de la totalité de la pièce opératoire. Le pronostic du CC est relativement bon puisqu'il n'y a jamais de métastases. En l'absence de doute sur le diagnostic, il n'y a pas lieu de réaliser des examens complémentaires, excepté l'imagerie qui permet d'évaluer

l'atteinte des tissus adjacents et donc pour préciser les limites de l'exérèse chirurgicale. La technique de Mohs paraît la plus appropriée mais elle est peu utilisée en raison de la complexité de sa réalisation.

RÉFÉRENCES

- 1 - Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1948 ; 23 : 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 : 245-50.
- 3 - Allon D, Kaplan I, Manor R, Calderon S. Carcinoma cuniculatum of the jaw: a rare variant of oral carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002 ; 94 : 601-8.
- 4 - Bendelac A, Grossin M, Sigal M, Crickx B, Godeau MJ, Bocquet L, Belaich S. L'épithélioma cuniculatum. A propos d'un cas, avec revue de la littérature. *Ann Pathol* 1984 ; 4 : 223-9.
- 5 - Bhushan M, Ferguson JE, Hutchinson CE, Muston HL. Carcinoma cuniculatum of the foot assessed by magnetic resonance scanning. *Clin Exp Dermatol* 2001 ; 26 : 419-22.
- 6 - Brown SM, Freeman RG. Epithelioma cuniculatum. *Arch Dermatol* 1976 ; 112 : 1295-6.
- 7 - Brownstein MH, Shapiro L. Verrucous carcinoma of skin: epithelioma cuniculatum plantare. *Cancer* 1976 ; 38 : 1710-6.
- 8 - Collison DW, Mikhail GR. Carcinoma cuniculatum of the hand. *Arch Dermatol* 1989 ; 125 : 1335-6.
- 9 - Corbin V, Vidal M, Souteyrand P, D'Incan M, Amarger S, Laurichesse H, Terver S, Nohra O, Lesens O. Le carcinome cuniculatum, un diagnostic difficile à évoquer devant une ostéite chronique d'évolution défavorable sous traitement. *Rev Med Interne* 2006; 27: 713-6.
- 10 - D'Aniello C, Grimaldi L, Meschino N, Brandi C, Andreassi A, Bosi B. Verrucous "cuniculatum" carcinoma of the sacral region. *Br J Dermatol* 2000 ; 143 : 459-60.
- 11 - Dawson D, Duckworth J, Bernhardt H. Giant condyloma and verrucous carcinoma of the genital area. *Arch Path* 1965 ; 79 : 225-31.
- 12 - Delahaye JF, Janser JC, Rodier JF, Auge B. Le carcinome cuniculatum. 6 observations et revue de la littérature. *J Chir (Paris)* 1994 ; 131 : 73-8.
- 13 - Demian SD, Bushkin FL, Echevarria RA. Perineural invasion and anaplastic transformation of verrucous carcinoma. *Cancer* 1973 ; 32 : 395-401.
- 14 - De Petris G, Lewin M, Shoji T. Carcinoma cuniculatum of the esophagus. *Ann Diagn Pathol* 2005 ; 9 : 134-8.
- 15 - Dogan G, Oram Y, Hazneci E, Ozen S, Karıncaoglu Y, Ciralik H. Three cases of verrucous carcinoma. *Australas J Dermatol* 1998 ; 39 : 251-4.
- 16 - Eisenberg E, Rosenberg B, Krutchkoff DJ. Verrucous carcinoma: a possible viral pathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985 ; 59 : 52-7.
- 17 - Faure M, Hermier C, Thivolet J. Epithélioma cuniculatum. *Ann Dermatol Venereol* 1980 ; 107 : 183-7.
- 18 - Fonts EA, Greenlaw RH, Rush BF. Verrucous squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1969 ; 23 : 152-60.
- 19 - Gallo A, Fiorella ML, Simonelli M, Rocca CD, de Vincentiis M. Carcinoma cuniculatum: verrucous carcinoma of the skin of the face. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 ; 133 : 640.
- 20 - <http://www.entnet.org/journal/casereports/OTO-05.pdf/>
- 21 - Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnurch HG, zur Hausen H. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983 ; 80 : 560-3.
- 22 - Grenier JM, Barrière I, Rouffy J. Transformation maligne des ulcères des membres inférieurs. *Rev Med Interne* 1993 ; 14 : 51-3.
- 23 - Headington JT. Verrucous carcinoma. *Cutis* 1978 ; 21 : 207-11.
- 24 - Heasman P, Smith D, Martin I. Carcinoma cuniculatum presenting as a gingival lesion. *Perio* 2005 ; 2 : 199-203.
- 25 - Huault M, Laroche C, Levy J, Laxenaire A, Roucayrol AM, Scheffer P. Epithélioma cuniculatum. A propos d'un cas gingival antérieur avec extension osseuse mandibulaire symphysaire et reconstruction par lambeau ostéo-cutané fibulaire et pose d'implants. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998 ; 99 : 143-8.
- 26 - Kahn JL, Blez P, Gasser B, Weill-Bousson M, Vetter JM, Champy M. Epithélioma cuniculatum. A propos de 4 cas de localisation oro-faciale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1991 ; 92 : 27-33.
- 27 - Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Carcinoma cuniculatum (verrucous carcinoma of the skin): a clinicopathologic study of 46 cases with ultrastructural observations. *Cancer* 1982 ; 49 : 2395-403.
- 28 - Klima M, Kurtis B, Jordan PH Jr. Verrucous carcinoma of skin. *J Cutan Pathol* 1980 ; 7 : 88-98.

- 29** - Kraus FT, Perez-Mesa C. Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer* 1966 ; 19 : 26-38.
- 30** - Kuffer R, Brocheriou C, Rougier M, Lesbros F, Bouton C, Marche C. Localisations bucco-pharyngées du "carcinoma cuniculatum". A propos de cinq observations. *Arch Anat Cytol Pathol* 1984 ; 32 : 184.
- 31** - Lawrence-Brown MM, Gollow IJ, Lam TP, Frost FA. Carcinoma cuniculatum of the abdominal wall. *Med J Aust* 1984 ; 140 : 668-9.
- 32** - Lutzner MA. The human papillomaviruses. A review. *Arch Dermatol* 1983 ; 119 : 631-5.
- 33** - Martin F, Dalac S, Lambert D. Le carcinome verruqueux. Situation nosologique, à propos de quatre cas. *Ann Dermatol Venereol* 1995 ; 122 : 399-403.
- 34** - McKee PH, Wilkinson JD, Black MM, Whimster IW. Carcinoma (epithelioma) cuniculatum: a clinico-pathological study of nineteen cases and review of the literature. *Histopathology* 1981 ; 5 : 425-36.
- 35** - McKee PH, Wilkinson JD, Corbett MF, Davey A, Sauven P, Black MM. Carcinoma cuniculatum: a cast metastasizing to skin and lymph nodes. *Clin Exp Dermatol* 1981 ; 6 : 613-8.
- 36** - Melo CR, Melo IS. Carcinoma cuniculatum of the buttock. An unusual case with an inverted growth. *Dermatologica* 1989 ; 179 : 38-41.
- 37** - Mohs FE, Sahl WJ. Chemosurgery for verrucous carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1979 ; 5 : 302-6.
- 38** - Owen WR, Wolfe ID, Burnett JW, Bruce WG. Epithelioma cuniculatum. *South Med J* 1978 ; 71 : 477-9.
- 39** - Perez CA, Kraus FT, Evans JC, Powers WE. Anaplastic transformation in verrucous carcinoma of the oral cavity after radiation therapy. *Radiology* 1966 ; 86 : 108-15.
- 40** - Porneuf M, Monpoint S, Barneon G, Alirezai M, Guillot B, Guilhou JJ. Carcinome cuniculatum sur nécrobiose lipoidique. *Ann Dermatol Venereol* 1991 ; 118 : 461-4.
- 41** - Prioleau PG, Santa Cruz DJ, Meyer JS, Bauer WC. Verrucous carcinoma: a light and electron microscopic, autoradiographic, and immunofluorescence study. *Cancer* 1980 ; 45 : 2849-57.
- 42** - Proffitt SD, Spooner TR, Kosek JC. Origin of undifferentiated neoplasm from verrucous epidermal carcinoma of oral cavity following irradiation. *Cancer* 1970 ; 26 : 389-93.
- 43** - Samson J, Duran D, Carrel JP. Lésions précancéreuses et précurseurs du carcinome épidermoïde de la cavité buccale. *Réal Clin* 1999 ; 10 : 373-87.
- 44** - Seehafer JR, Rahman D, Soderstrom CW. Epithelioma cuniculatum: verrucous carcinoma of the foot. *Cutis* 1979 ; 23 : 287-90.
- 45** - Steffen C. Dermatopathology in historical perspective: epithelioma cuniculatum (Aird). *Am J Dermatopathol* 2006 ; 28 : 451-61.
- 46** - Thompson SG. Epithelioma cuniculatum: an unusual tumour of the foot. *Br J Plast Surg* 1965 ; 18 : 214-7.
- 47** - Verret JL, Avenel N. Cas pour diagnostic: épithélioma cuniculatum. *Ann Dermatol Venereol* 1986 ; 113 : 361-2.
- 48** - Vouge D, Bonnat H, Muller JM. A propos d'un cas de carcinoma cuniculatum du larynx. *J Franc ORL* 1985 ; 34 : 483-86.
- 49** - Wilkinson JD, McKee PH, Black MM, Whimster IW, Lovell D. A case of carcinoma cuniculatum with coexistent viral plantar wart. *Clin Exp Dermatol* 1981 ; 6 : 619-23.
- 50** - Pubmed - Cuniculatum [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=se arch&DB=pubmed>.