



Disponible en ligne sur  
**SciVerse ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## MISE AU POINT

# Néoplasie intra-épithéliale épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures

Aero-digestive tract squamous intra-epithelial neoplasia

Sébastien Duquenne<sup>a,\*</sup>, Sven Saussez<sup>b</sup>,  
Pierre Demez<sup>c</sup>, Albert Thiry<sup>a</sup>, Philippe Delvenne<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU de Liège, 1, avenue de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique

<sup>b</sup> Laboratoire d'anatomie et de biologie cellulaire, université de Mons, 6, avenue du Champ-de-Mars, 7000 Mons, Belgique

<sup>c</sup> Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, département d'oto-rhino-laryngologie, CHU de Liège, 1, avenue de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique

Accepté pour publication le 12 février 2013

Disponible sur Internet le 26 mars 2013

### MOTS CLÉS

Dysplasie ;  
Néoplasie  
intra-épithéliale ;  
Otorhinolaryngologie ;  
Voies aéro-digestives  
supérieures ;  
Oropharynx ;  
Larynx

**Résumé** La néoplasie intra-épithéliale épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) est une pathologie dont les causes génétiques et épi-génétiques conduisent à des signes cliniques et des images histologiques variables dont l'interprétation est codifiée. Cet article a pour but de passer en revue les altérations moléculaires qui ont été mises en évidence dans ces lésions, d'en préciser les manifestations cliniques et d'explicitier la classification histologique actuellement proposée.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### KEYWORDS

Dysplasia ;  
Intra-epithelial  
neoplasia ;  
Otorhinolaryngology ;  
Upper aero-digestive  
tract ;  
Oropharynx ;  
Larynx

**Summary** Aero-digestive tract squamous intra-epithelial neoplasia is a disease whose genetic and epigenetic features lead to clinical signs and well codified histologic features. This publication aims to review the molecular alterations which have been identified in these lesions, to clarify the clinical manifestations and to discuss the proposed histological classification.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : [sebastien@duquenne.com](mailto:sebastien@duquenne.com) (S. Duquenne), [sven.saussez@umons.ac.be](mailto:sven.saussez@umons.ac.be) (S. Saussez), [Pierre.Demez@chu.ulg.ac.be](mailto:Pierre.Demez@chu.ulg.ac.be) (P. Demez), [albert.thiry@chu.ulg.ac.be](mailto:albert.thiry@chu.ulg.ac.be) (A. Thiry), [p.delvenne@chu.ulg.ac.be](mailto:p.delvenne@chu.ulg.ac.be) (P. Delvenne).

## Introduction

La dysplasie, renommée récemment néoplasie intra-épithéliale, est un concept très ancien puisque son existence était déjà suspectée au niveau mammaire par Victor Cornil et Louis-Antoine Ranvier dans leur « Manuel d'histologie pathologique » de 1869 : « l'épithélium des culs de sac et des canaux prolifère par l'effet d'une irritation de voisinage : les acini se remplissent de cellules et s'hypertrophient de telle sorte que l'on serait tenté de croire à un rapport direct entre la prolifération de ces cellules d'épithélium et le développement du carcinome » [1].

Ce concept a considérablement évolué avec les nombreux travaux qui ont été réalisés afin de la caractériser, que ce soit au niveau des muqueuses glandulaires ou épidermoïdes du tube digestif, de la métaplasie épidermoïde bronchique ou du col utérin, ou encore sans être exhaustif, au niveau vésical.

Le terme « dysplasie » provient du grec ancien  $\delta\nu\sigma$ , « dys- » qui signifie « mauvais », « erroné », « difficile », ou encore « malformation », et de  $\pi\lambda\alpha\sigma\iota\varsigma$ , « plasis », indiquant l'action de « façonner », de « modeler ». Il peut s'interpréter comme une anomalie de modelage d'un tissu, ne présageant pas de sa nature ou de son origine. Il a été initialement utilisé indifféremment pour signifier des modifications tissulaires congénitales (rénales ou autres) ou des altérations tissulaires secondaires.

Le concept de dysplasie a d'abord été, sur base de la définition admise au départ, une lésion identifiable à l'examen histologique et caractérisée par un risque plus élevé de survenue d'un cancer qu'au sein du tissu normal correspondant [2]. Cela ne présage en rien de la nature de cette lésion. Les progrès acquis dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués ont permis de mieux caractériser ce concept. Il ne s'agit pas, comme cela a été considéré au départ, d'une lésion de nature différente ayant une potentialité d'évolution maligne, mais bien d'une lésion maligne à part entière dont les altérations génotypiques et phénotypiques n'ont pas atteint une sévérité suffisante pour acquérir une potentialité infiltrante [2].

## Manifestations cliniques

Les manifestations morphologiques sont variables et parfois absentes. Elles peuvent varier selon le site impliqué, en particulier au niveau de la cavité orale et au niveau laryngé ou hypo-pharyngé. La problématique des fosses nasales et des sinus ne sera pas discutée ici.

Au sein de la cavité orale, deux entités cliniques sont fréquemment rencontrées : la leucoplasie et l'érythroplasie, avec cependant de nombreuses images intermédiaires entre ces deux lésions.

La leucoplasie, définie selon l'OMS par « un placard blanc ne pouvant être cliniquement ou pathologiquement caractérisé comme une autre lésion », est un terme réservé à la clinique et ne correspond pas à une entité pathologique définie [3]. Il s'agit d'une lésion fréquente des voies aéro-digestives supérieures (VADS), puisqu'elle se retrouve chez 2 à 10 % de la population âgée de 50 à 70 ans [3].

Différents sous-types de leucoplasie ont été décrits, tels que la « leucoplasie fine », la « leucoplasie épaisse » ou encore la « leucoplasie verruqueuse ». Un sous-type particulier, la « leucoplasie verruqueuse proliférative », est définie comme la présence de multiples plaques kératotiques avec projections rugueuses irrégulières. Ces

lésions tendent à présenter un caractère multifocal et manifestent un taux élevé de récurrence. De plus, la distinction microscopique avec le carcinome verruqueux est souvent malaisée.

L'image de leucoplasie est le plus souvent corrélée microscopiquement à une hyperplasie épithéliale avec hyperkératose. Une néoplasie intra-épithéliale n'est retrouvée que dans 0,2 à 1 % de ces lésions, les taux variant selon les études mais restant faibles [4]. Très rarement, ces lésions d'apparence bénigne cachent un carcinome épidermoïde infiltrant [5].

L'érythroplasie est plus fréquemment rencontrée en Asie et reste rare dans les pays occidentaux (1/2500 adultes) [6]. Celle-ci est définie comme des placards au niveau des VADS d'aspect rougeâtre et atrophique. On y retrouve microscopiquement presque toujours de la dysplasie à des degrés divers [7].

Ces deux tableaux cliniques sont parfois entremêlés, formant alors une lésion « tachetée » [5].

Au niveau laryngé ou hypo-pharyngé, les lésions se concentrent essentiellement au niveau des cordes vocales mais peuvent rarement se retrouver dans d'autres localisations. Elles sont traditionnellement décrites comme de la laryngite chronique, de la leucoplasie, des lésions tâchetées ou de l'érythroplasie. Elles peuvent apparaître planes, diffuses ou exophytiques. La quantité et la distribution de la kératine peuvent faire varier l'apparence de la lésion. En cette localisation comme au niveau oral, la leucoplasie reste à faible risque d'évolution maligne, augmentant cependant pour les lésions tâchetées et pour l'érythroplasie exceptionnelle à l'étage laryngé [8].

Les lésions papillomateuses, plus fréquemment rencontrées au niveau buccal mais décrites aussi au niveau laryngé, peuvent également comporter de la néoplasie intra-épithéliale. Une étude rétrospective publiée en 2009 portant sur 73 patients adultes a retrouvé 21,9 % de dysplasie sur un suivi de six ans [9]. Une autre revue de cas plus récente a mis en évidence 50 % de dysplasie sur les 54 patients étudiés durant cinq ans [10].

En l'absence de manifestations cliniques, certaines découvertes ont conduit à émettre l'hypothèse qu'un dépistage par biologie moléculaire est possible à l'aide de moyens moins invasifs, tel qu'un prélèvement salivaire pour le dosage de métalloprotéinases matricielles [11].

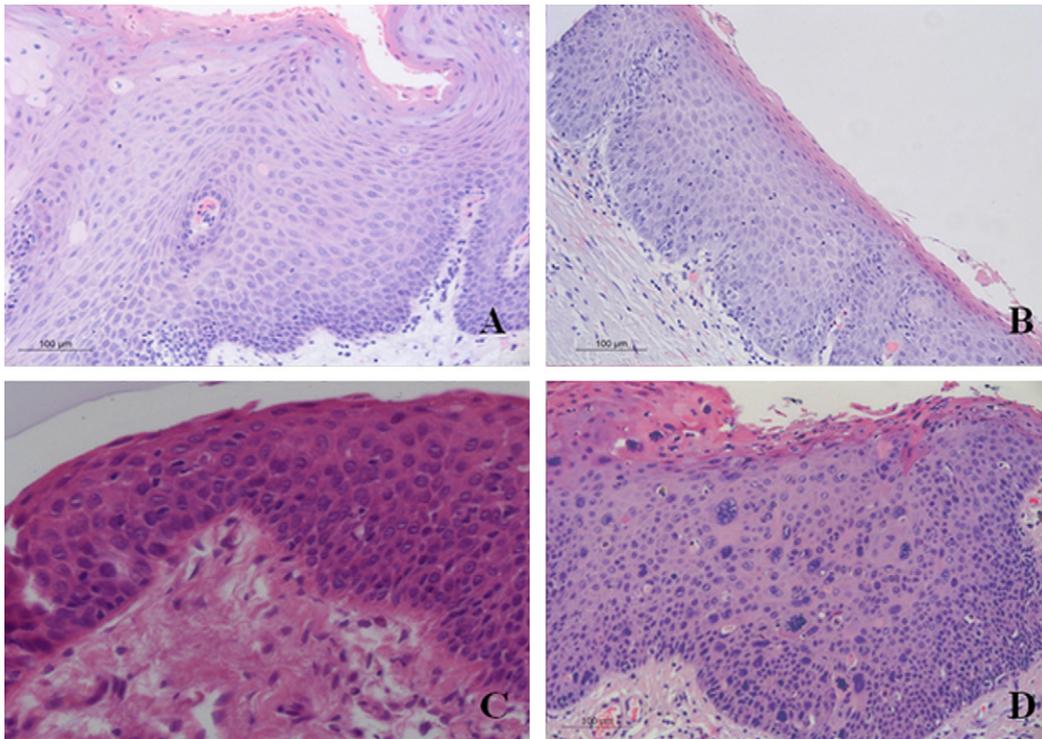
## Facteurs de risque

Les facteurs de risque de développement d'une néoplasie intra-épithéliale des VADS sont considérés comme similaires à ceux impliqués dans le développement du carcinome épidermoïde dans cette localisation [5].

L'alcool et le tabac, seuls ou en association, sont les facteurs de risque principaux. En Europe, le tabac seul est impliqué dans 60 % des cancers oraux chez les hommes et 30 % chez les femmes [12]. Ils sont également les principaux responsables des néoplasies laryngées et hypopharyngées, où leur implication conjointe démultiplie le risque, pouvant atteindre 15 fois celui de la population non exposée [13].

Le reflux gastro-œsophagien [8] est suspecté d'être lié à un risque accru de cancer laryngé [14,15], mais n'est en tout état de cause pas un facteur prépondérant et son implication effective reste discutée [16].

Le lichen plan non dysplasique ne comporte pas les modifications génétiques communément présentes dans la néoplasie intra-épithéliale des VADS (pertes d'hétérozygotie



**Figure 1.** Grades histologiques des néoplasies intra-épithéliales épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS). A. Hyperplasie. B. Dysplasie légère (SIN 1). C. Dysplasie modérée (SIN 2). D. Dysplasie sévère/carcinome in situ (SIN 3).

*Histological schemes of squamous intra-epithelial neoplasia of the aero-digestive tract. A. Squamous cell hyperplasia. B. Mild dysplasia (SIN 1). C. Moderate dysplasia (SIN 2). D. Severe dysplasia/carcinoma in situ (SIN 3).*

3p, 9p et 17p) [17], et son potentiel malin n'est pas accepté par tous les auteurs [18].

Dans une récente revue de littérature portant sur plus de mille publications, le groupe de Syrjänen a mis en évidence une corrélation entre les cancers de la cavité buccale et le *Papillomavirus* humain (HPV), quel qu'en soit le type (OR : 3,98 ; 95% IC : 2,62–6,02). De manière intéressante, il a également observé une corrélation entre l'infection à HPV et les dysplasies épithéliales de la cavité buccale (OR : 5,1 ; 95% IC : 2,03–12,8), la leucoplasie (OR : 4,03 ; 95% IC : 2,34–6,92), ou encore le lichen plan (OR : 5,12 ; 95% IC : 2,4–10,93). Le carcinome in situ n'a pas montré de corrélation statistiquement significative, sous réserve d'un nombre de cas trop limité [19].

Bien qu'il soit corrélé à la leucoplasie, la présence d'HPV dans cette lésion n'est pas en soi un indicateur de pronostic de transformation maligne [20].

Des habitudes de vie spécifiques sont parfois citées de manière plus marginale (prise de noix de Bétel, Khat, Marijuana...) [21] comme facteurs de risque, tout comme certains produits industriels (hydrocarbures aromatiques polycycliques, poussières de ciment, asbeste...) [22,23].

## Altérations moléculaires

Les altérations moléculaires successives à l'origine du développement de la néoplasie intra-épithéliale des VADS ont fait l'objet de multiples travaux, qui ont été inspirés initialement à partir des recherches ayant identifié les gènes responsables de la transformation progressive d'une muqueuse colique en un adénocarcinome, via l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur (APC et DCC), l'activation de proto-oncogènes (*K-RAS*) et la perte ultérieure d'autres

gènes suppresseurs de tumeur ou régulant l'apoptose (*p53*, *p16<sup>INK4a</sup>*...).

Les altérations responsables de la néoplasie intra-épithéliale des VADS suivent un chemin similaire, avec des différences notables selon que la néoplasie est liée aux carcinogènes usuels (tabac/alcool) ou au HPV [24].

La mise en évidence de modifications moléculaires fréquentes ou récurrentes a permis de proposer un modèle de progression moléculaire classique, non lié à HPV, menant à la néoplasie intra-épithéliale des VADS et au carcinome infiltrant [25]. Celles-ci concernent notamment *p16<sup>INK4a</sup>*, *p53*, cycline D1 et *EGFR* :

- la perte (d'hétérozygotie) de la région chromosomique 9p21, comportant le gène suppresseur de tumeur codant pour la protéine *p16<sup>INK4a</sup>*, a été identifiée par PCR comme l'atteinte la plus fréquente dans ce modèle de progression [26]. L'absence d'activation de *p16<sup>INK4a</sup>* a par ailleurs été mise en évidence dans 83 % des carcinomes épidermoïdes des VADS [27]. Cette inactivation est considérée comme un premier pas vers l'immortalité cellulaire [28] ;
- la mutation du gène suppresseur de tumeur localisé en 17p13, codant pour *TP53*, est retrouvée dans la moitié des cas [29]. Cette atteinte a un rôle dans la progression vers une néoplasie invasive et vers des atteintes génétiques additionnelles [25]. Celle-ci est considérée, dans un article de 2008 paru dans le *New England Journal of Medicine* [24], comme plus précoce que l'inactivation de *p16<sup>INK4a</sup>*, contrairement à ce qui a été proposé avant [25] ;
- l'amplification de proto-oncogènes conduit à la prolifération cellulaire. La cycline D1, impliquée dans la transition G1/S, est fréquemment surexprimée et hyperactive notamment en raison de l'absence de l'un de ses inhibiteurs, *p16<sup>INK4a</sup>* [30]. La cycline D1 est amplifiée dans près d'un tiers des carcinomes épidermoïdes selon

une étude par Southern Blot sur une petite cohorte de 32 patients [31], voire dans près de la moitié des cas dans une étude par analyse immuno-histologique (IHC) portant sur 28 patients [32]. Cette surexpression est connue comme un facteur de mauvais pronostic indépendant dans les carcinomes épidermoïdes des VADS [32,33] ;

- l'EGFR conduit, lorsqu'il est lié à ses ligands (entre autres TGF- $\alpha$  et EGF), à l'activation de voies intracellulaires (MAP-kinase, JN-kinase, ...) impliquées dans la division, l'adhésion et la différenciation cellulaires. Ce récepteur, exprimé dans de nombreux carcinomes épidermoïdes infiltrants des VADS, est lié à une moindre réponse au traitement [24,34]. Notamment, une étude a démontré par IHC une expression croissante de l'EGFR en fonction du degré de néoplasie intra-épithéliale, ainsi qu'un marquage accru pour le TGF- $\alpha$  dans les néoplasies intra-épithéliales de bas grade [35].

La découverte d'altérations moléculaires muqueuses ou de néoplasie intra-épithéliale dans la muqueuse orale chez les personnes ayant développé un cancer oral lié aux carcinogènes classiques (tabac-alcool), a permis de développer la notion de cancérisation en champs («field cancerization»), dont l'existence a déjà été supposée depuis les années 1950 [36]. La notion que celle-ci soit liée à un essaimage de cellules tumorales via la salive ou par migration intra-épithéliale ou à des altérations moléculaires de la muqueuse à distance de la tumeur reste discutée [37]. Cette notion implique un risque accru de développement de néoplasies synchrones ou métachrones chez ces patients, imposant un suivi régulier.

L'implication du génome du HPV fait l'objet d'un intérêt croissant vu sa possible implication dans une voie alternative de cancérogenèse.

Le génome d'HPVs oncogènes a été mis en évidence dans une proportion très variable de carcinomes épidermoïdes des VADS, avec des incidences très variables selon la localisation de la tumeur, la localisation géographique et la technique utilisée. Dans la méta-analyse récente réalisée par Syrjänen et al. citée plus haut [19], prenant en compte à la fois les techniques utilisées (PCR, hybridation in situ) et le type de matériel analysé (tissu ou cellules exfoliées), la corrélation entre les cancers oraux est significative pour les HPV considérés globalement mais également pour l'HPV16 (OR=3,86 ; 95% IC : 2,16–6,86), comparés à des prélèvements de muqueuse d'individus sains. Des proportions élevées ont été retrouvées aussi dans les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx, où il a pu être mis en évidence 72% de positivité pour HPV16 par PCR [38], ainsi qu'une séropositivité chez 64% des patients pour les protéines E6 et E7 d'HPV16. Les taux les plus élevés d'HPV de haut risque (HR) ont été décelés au niveau des amygdales palatines [39] avec souvent une majorité de tumeurs associées à la présence de génome viral détecté par hybridation in situ ou PCR. La présence d'HPV HR en cette localisation reste sujette à controverse malgré qu'elle semble corrélée dans la majorité des cas à la positivité de p16<sup>INK4a</sup> par IHC [40], car cette expression est également retrouvée dans 28% des amygdales non tumorales [41]. L'étude par PCR publiée récemment par l'équipe de Kristoffersen, contrairement aux résultats de Syrjänen et al., n'a pas montré de lien significatif entre HPV et le cancer oral s'ils sont comparés à des prélèvements d'individus sains [42]. L'implication du HPV dans la cancérogenèse orale reste dès lors discutée.

À l'étage laryngé, moins exposé, la proportion de mise en évidence du HPV est moindre mais varie également considérablement selon les auteurs, entre 0 et 54,1% [8].

Ces découvertes, ainsi que la mise en évidence qu'une exposition au HPV est un facteur de risque indépendant de l'alcool et du tabac [24], plaident en faveur d'une voie alternative de cancérogenèse liée au HPV. Celui-ci joue principalement un rôle dans le développement des néoplasies des VADS via l'inactivation de p53 (par la protéine virale E6) et du gène Rb (par la protéine virale E7) [39]. Les tumeurs comportant le HPV ont montré un pronostic plus favorable après traitement, arborant un profil moléculaire différent des autres tumeurs [24]. On y retrouve, selon une étude réalisée en 2006 [43], des mutations de TP53, évaluées par PCR en temps réel, en nombre significativement moindre (12% au lieu de 45%). Cela est attesté par un marquage IHC significatif de p53 dans 77% des cas TP53 mutés, contre 0% des cas non mutés. Dans une publication des mêmes auteurs, p16<sup>INK4a</sup> reste exprimé par analyse IHC dans tous les cas HPV+, et son gène, analysé par PCR, est intact. Dans le groupe HPV-, 47% ont montré une délétion homozygote du gène ainsi qu'une négativité de l'analyse IHC.

## Manifestations histologiques

Les altérations moléculaires et cellulaires de la dysplasie sont responsables des caractéristiques morphologiques qui sont observables en histologie, même si, en l'absence de dysplasie, certaines altérations moléculaires peuvent être rencontrées [44].

Toutefois, ces manifestations morphologiques sont pour certaines subjectives ou non reconnues par tous. Elles ont été utilisées afin de réaliser différentes classifications.

La classification de Ljubljana, proposée en 1999 par un groupe de travail [45], compte quatre catégories : hyperplasie (simple), hyperplasie basale/parabasale approximativement équivalente à la dysplasie de bas grade, hyperplasie atypique signant un épithélium à risque de transformation et correspondant à peu près aux catégories dysplasie modérée et sévère, et le carcinome in situ.

La classification Squamous Intra-epithelial Neoplasia (SIN) proposée par l'Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) [46] propose trois catégories : SIN I, II et III, correspondant à une dysplasie légère, modérée et sévère. Le terme Oral Intra-epithelial Neoplasia (OIN) concerne quant à lui la muqueuse buccale.

L'OMS, sous la direction de Barnes et al. [3], propose une classification en cinq grades (Fig. 1). Elle se base en priorité sur la proportion de l'épithélium touchée par les anomalies cyto-architecturales (voir détails des catégories ci-après). Elle garde un certain degré de subjectivité car il est laissé à l'appréciation du pathologiste, en fonction de la sévérité des atypies cytologiques, de passer à la catégorie supérieure sans nécessairement observer tous les critères histologiques. Il s'agit en effet de considérer la présence d'atypies sévères cantonnées, par exemple, au tiers basal de l'épithélium comme correspondant au minimum à une dysplasie modérée.

Les cinq grades proposés, décrits ci-après, se basent sur des critères architecturaux et cytologiques (Tableaux 1 et 2) :

- hyperplasie : augmentation du nombre d'assises cellulaires épithéliales, pouvant concerner la couche

**Tableau 1** Principales classifications des néoplasies intra-épithéliales épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS).*Classification schemes that histologically categorize squamous intra-epithelial neoplasia of the aero-digestive tract.*

Classification OMS 2005	Squamous intra-epithelial neoplasia (SIN)	Classification de Ljubljana
Hyperplasie épithéliale	—	Hyperplasie épithéliale simple
Dysplasie légère	SIN 1	Hyperplasie basale/parabasale <sup>a</sup>
Dysplasie modérée	SIN 2	Hyperplasie atypique <sup>b</sup>
Dysplasie sévère	SIN 3 <sup>c</sup>	Hyperplasie atypique <sup>b</sup>
Carcinome in situ	SIN 3 <sup>c</sup>	Carcinome in situ

Tableau traduit de Barnes L., International Academy of Pathology. World Health Organization. IARC. Pathology and genetics of head and neck tumors. Lyon: IARC Press, 2005.

<sup>a</sup> L'hyperplasie basale/parabasale peut évoquer une dysplasie légère, mais cette hyperplasie est conceptuellement bénigne, et la dysplasie une lésion de bas grade.

<sup>b</sup> Epithélium « à risque de transformation ». L'analogie à la dysplasie modérée-sévère est approximative.

<sup>c</sup> Les partisans du « SIN » fusionnent la dysplasie sévère et le carcinome in situ.

épineuse (acanthose) ou les cellules basales/parabasales, avec conservation de l'architecture globale et sans atypies ;

- dysplasie légère : anomalies architecturales limitées au premier tiers de la hauteur épithéliale, avec atypies cytologiques limitées ;
- dysplasie modérée : anomalies architecturales étendues au deuxième tiers de la hauteur épithéliale. Cependant, la présence d'atypies cytologiques jugées trop sévères nécessite de surclasser la lésion ;
- dysplasie sévère : anomalies architecturales avec atypies cytologiques dans plus des deux tiers de la hauteur épithéliale. La présence d'atypies cytologiques jugées trop sévères peut ici aussi justifier un surclassement en l'absence des critères architecturaux ;
- carcinome in situ : cette dernière catégorie, souvent considérée comme relevant de la même catégorie que la dysplasie sévère, repose sur le concept d'une transformation néoplasique complète, qui n'a pas encore commencé à infiltrer la lamina propria de la muqueuse. Celle-ci nécessite des critères plus stricts, à savoir la présence d'importantes anomalies architecturales et cytologiques, accompagnées de mitoses en excès parfois d'aspect anormal et présentes jusque dans les couches superficielles épithéliales.

## Stratification des risques d'évolution maligne

Le but des classifications proposées est de distinguer les lésions en fonction du risque subséquent d'évolution en une néoplasie infiltrante. De multiples études impliquant de nombreux cas permettent de mieux apprécier ce risque [8,47,48,49,50,51]. Comparer ces études nécessite de prendre en compte l'hétérogénéité des critères utilisés pour classifier les lésions, le type de traitement appliqué, la localisation de la lésion et la longueur du suivi.

L'hyperplasie avec ou sans kératose, sans atypie, est considérée comme un phénomène réactionnel ou régénératif plus que comme une lésion prénéoplasique. Au niveau laryngé, son risque d'évolution maligne est estimé de 0 à 4,1 %. La dysplasie légère (SIN 1) y présente un risque d'évolution maligne évalué de 0 à 11,5 %, contre 4 à 24 % pour la dysplasie modérée (SIN 2), et 9,3 à 57 % pour la dysplasie sévère (SIN 3). L'écart important observé dans cette dernière catégorie est entre autre lié au fait que le carcinome in situ a été intégré à cette catégorie dans la plupart de ces études [8].

Une étude à large cohorte (1268 sujets) sur des lésions laryngées, basée sur la classification de Ljubljana a montré un risque de 1,1 % dans le groupe à bas risque

**Tableau 2** Critères architecturaux et cytologiques utilisés dans l'évaluation des néoplasies intra-épithéliales épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS).*Criteria used for diagnosing squamous intra-epithelial neoplasia of the aero-digestive tract.*

Architecture	Cytologie
Stratification épithéliale irrégulière	Variations anormales de taille des noyaux (anisonucléose)
Perte de polarité des cellules basales	Variations anormales de forme des noyaux (pléomorphisme nucléaire)
Accentuation des papilles épithéliales	Variations anormales de taille des cellules (anisocytose)
Figures mitotiques en nombre accru	Variations anormales des formes cellulaires (pléomorphisme cellulaire)
Mitoses superficielles et anormales	Augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique
Kératinisation prématurée unicellulaire (dyskératose)	Augmentation de la taille des noyaux
Perles de kératine dans la profondeur des papilles	Figures mitotiques anormales
	Augmentation du nombre et de la taille des nucléoles

Tableau traduit de Barnes L., International Academy of Pathology. World Health Organization. IARC. Pathology and genetics of head and neck tumors. Lyon: IARC Press, 2005.

(hyperplasie sans atypies/hyperplasie (para-)basale) contre un risque de 9,5% dans le groupe à haut risque (hyperplasie atypique/carcinome in situ) [8].

Les études sur le risque de transformation maligne des néoplasies intra-épithéliales de la cavité orale sont moins fournies et plus anciennes (1970–1980). Une méta-analyse récente a regroupé les dysplasies légères et modérées dans une même catégorie montrant un risque de transformation maligne de 10,3%, significativement moindre que le second groupe reprenant les dysplasies sévères et le carcinome in situ (24,1%) [52].

Il est à noter toutefois que le facteur de risque principal d'évolution maligne reste la persistance des habitudes alcool-tabagiques [8,53].

Il ressort de ces différents résultats que les risques semblent assez proches pour les catégories d'hyperplasie sans atypie et de dysplasie légère et augmentent significativement dans les lésions de plus haut grade. Le regroupement fréquent des catégories dysplasie de haut grade – carcinome in situ montre également à quel point la distinction entre celles-ci peut être malaisée.

## Recommandations de prise en charge

Dans les zones les plus aisément accessibles (au niveau oral essentiellement), toute lésion cliniquement décelable, a fortiori si elle comporte de la néoplasie intra-épithéliale de grade modéré ou sévère, mérite un traitement adéquat s'il n'est pas trop délabrant. Le laser CO<sub>2</sub> a montré les meilleurs résultats en termes de complications postopératoires [54]. Il est toutefois à noter qu'aucune étude clinique large n'a démontré de manière certaine la supériorité définitive d'un traitement sur l'autre [55].

Dans les zones moins aisément accessibles comme le larynx, aucun traitement n'est préconisé si la biopsie ne révèle pas ou peu de dysplasie. Pour les lésions de haut grade, l'excision est recommandée. La microchirurgie endoscopique avec laser CO<sub>2</sub> reste ici aussi le traitement de choix, ce dernier permettant une procédure simplifiée, une absence de saignement, un moindre œdème et une récupération complète de la voix. [8] Le traitement des dysplasies modérées reste à discuter, notamment en fonction du statut clinique et des caractéristiques de la lésion.

La thérapie photo-dynamique, dont l'action permet la nécrose élective d'un tissu par le biais d'un agent photosensibilisant, a montré son efficacité comme traitement adjuvant lorsque la résection est incomplète [56] ou même comme traitement principal [57]. Elle peut être combinée à la radiothérapie.

La notion de «cancérisation en champs» explicitée plus haut a conduit, notamment pour les patients atteints de lésions prénéoplasiques multiples, à la recherche de traitements novateurs pouvant les faire régresser. Des essais ont été réalisés avec des substances induisant l'apoptose telles que l'isotrétinoïne (commercialisée pour le traitement de l'acné sous le nom de Roaccutane®), l'interféron alfa, ou l'alpha-tocophérol (vitamine E) [25,58]. Cette «chémo-prévention», même si elle permet dans certains cas la régression de la dysplasie au niveau laryngé, ne supprime pas toutes les mutations acquises et ne fait que retarder l'apparition de néoplasies infiltrantes. Elle n'a de plus qu'un effet mitigé sur les lésions orales.

La surexpression de la cyclo-oxygénase 2 (COX2), avérée dans les néoplasies des VADS [59], pourrait

s'avérer intéressante. Des études réalisées in vitro ou sur des hamsters ont par ailleurs montré des résultats potentiellement prometteurs avec des inhibiteurs de COX2 pouvant justifier une étude clinique plus large [60,61].

Plus généralement, la correction des facteurs de risque (tabac-alcool, expositions professionnelles, carences...) est impérative. Un suivi est le plus souvent nécessaire dans toute lésion cliniquement décelable ou comportant de la dysplasie, à discuter individuellement en fonction de l'étendue, de la sévérité et du contexte clinique [55].

## Discussion

La subjectivité inhérente à l'analyse histologique des dysplasies induit une variabilité inter et intra-observateur qui pose un sérieux problème, puisque le taux de concordance se situe entre 35,8% et 69% avec, dans la majorité des études, un niveau qui se situe à moins de 50% [62]. Différents points ont été soulevés dans la littérature récente, qui mériteraient d'être discutés pour une prochaine classification.

La distinction entre une dysplasie de haut grade et un carcinome in situ est souvent malaisée et la différenciation parfois nette des carcinomes épidermoïde des VADS laisse à penser que le carcinome in situ n'est pas nécessairement présent préalablement à la néoplasie infiltrante. Le comité de travail de la Société japonaise de pathologie orale propose donc dans sa classification (2007) un carcinome in situ différencié (OIN/CIS [JSOP] *differentiated type*) dont le diagnostic se base sur la présence d'une irrégularité des papilles et de l'épaisseur épithéliale, une perte de polarité des cellules basales, une dyskératinisation trop précoce et la présence d'atypies cytonucléaires, même si l'on conserve des couches basales, épineuses et kératinisées [63].

Kuffer et Lombardi ont proposé en 2002 une classification des OIN regroupant la dysplasie modérée, sévère et le carcinome in situ en une catégorie «OIN de haut grade», et réservant le terme «OIN de bas grade» à la dysplasie légère [64]. Les catégories qu'ils avaient proposées ont été critiquées [65] notamment car ils proposaient de nommer les OIN comme des précurseurs du carcinome épidermoïde en dépit du fait qu'ils n'évoluent pas tous vers un cancer infiltrant. L'idée de ne garder que les catégories bas grade/haut grade leur apparaissait séduisante pour améliorer les variabilités inter et intra-observateur. Une autre classification bas grade/haut grade pour les dysplasies épithéliales orales a été proposée par Kujan et al. en 2006, mais ne permet pas de diminuer la variabilité inter-observateur si celle-ci est pondérée par rapport à l'écart entre chaque catégorie [66]. En effet, moins il existe de catégories différentes, plus une discordance sera importante du point de vue pronostique. Ainsi, proposer une dysplasie modérée dans le cadre d'une lésion légèrement dysplasique aura moins d'importance pronostique et concernant la prise en charge que de faire l'erreur d'une dysplasie sévère dans ce cadre. Ils n'ont d'ailleurs pas mis en évidence d'amélioration pronostique avec ce système binaire.

Ces mêmes auteurs, dans une étude réalisée en 2007, ont démontré une variabilité inter-observateur encore plus grande si l'on prend chaque critère architectural et cytologique séparément [67].

L'analyse histologique est la seule qui soit considérée dans la classification de l'OIS, tout comme dans les autres qui ont été citées ici. En effet, l'hétérogénéité

des altérations moléculaires rend peu consistante l'interprétation de colorations immunohistochimiques. Quant à l'expression de la protéine p53, elle est corrélée au degré de dysplasie, mais peut se retrouver dans les lésions non dysplasiques et a contrario être absente dans les lésions de haut grade [68]. La désorganisation et l'accroissement de l'activité proliférative marquée par le Ki67 a démontré son utilité [68,69] mais reste d'interprétation subjective.

Il s'offre ici un vaste champ d'investigation, afin de rechercher, par d'autres méthodes, notamment immunohistologiques ou moléculaires, des marqueurs plus fiables pour classer les patients en fonction du risque d'évolution péjorative [62].

En conclusion, la néoplasie intra-épithéliale des muqueuses des VADS reste, malgré les différentes avancées réalisées dans la compréhension de ses mécanismes d'apparition, une pathologie pour laquelle des améliorations dans le processus diagnostique sont nécessaires.

Les deux problèmes principaux sont la mauvaise corrélation entre le degré de dysplasie et le risque d'apparition subséquente d'une néoplasie infiltrante, et la subjectivité inhérente à la classification histologique de ces lésions. L'élimination de ces problèmes permettrait d'avoir un diagnostic individuel et reproductible.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

## Références

- [1] Cornil V, Ranvier LA. Manuel d'histologie pathologique. Paris: Librairie Germer Baillière et Cie; 1869.
- [2] Scoazec JY. Dysplasia in glandular digestive tissues: new concepts, new classifications. *Ann Pathol* 2007;27:398–416.
- [3] Barnes L, International Academy of Pathology, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
- [4] Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I, International Collaborative Group on Oral White Lesions. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. *J Oral Pathol Med* 1996;25:49–54.
- [5] Gnepp DR. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2009.
- [6] Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975;36:1021–8.
- [7] Mashberg A, Feldman LJ. Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *Am J Surg* 1988;156:273–5.
- [8] Gale N, Michaels L, Luzar B, et al. Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathology* 2009;54:639–56.
- [9] Blumin JH, Handler EB, Simpson CB, Osipov V, Merati AL. Dysplasia in adults with recurrent respiratory papillomatosis: incidence and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:481–5.
- [10] Hall JE, Chen K, Yoo MJ, Fletcher KC, Ossoff RH, Garrett CG. Natural progression of dysplasia in adult recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:252–6.
- [11] Stott-Miller M, Houch JR, Lohavanichbutr P, et al. Tumor and salivary matrix metalloproteinase levels are strong diagnostic markers of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2628–36.
- [12] Boyle P, Macfarlane GJ, Blot WJ, et al. European School of Oncology Advisory report to the European Commission for the Europe Against Cancer Programme: oral carcinogenesis in Europe. *Eur J Cancer* 1995;31B:75–85.
- [13] Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer* 1988;41:483–91.
- [14] Olson NR. Aerodigestive malignancy and gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 1997;103:975–95.
- [15] Lewin JS, Gillenwater AM, Garrett JD, et al. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas of the larynx. *Cancer* 2003;97:1010–4.
- [16] Ozlugedik S, Yorulmaz I, Gokcan K. Is laryngopharyngeal reflux an important risk factor in the development of laryngeal carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:339–43.
- [17] Zhang L, Cheng X, Li Y, et al. High frequency of allelic loss in dysplastic lichenoid lesions. *Lab Invest* 2000;80:233–7.
- [18] Eisenberg E, Krutchkoff DJ. Lichenoid lesions of oral mucosa. Diagnostic criteria and their importance in the alleged relationship to oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:699–704.
- [19] Syrjanen S, Lodi G, von Bultzingslowen I, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 2011;17(Suppl 1):58–72.
- [20] Yang SW, Lee YS, Chen TA, Wu CJ, Tsai CN. Human papillomavirus in oral leukoplakia is no prognostic indicator of malignant transformation. *Cancer Epidemiol* 2009;33:118–22.
- [21] Goldenberg D, Lee J, Koch WM, et al. Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131:986–93.
- [22] Maier H, Tisch M. Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol* 1997;527:160–4.
- [23] Kambic V, Radsel Z, Gale N. Alterations in the laryngeal mucosa after exposure to asbestos. *Br J Ind Med* 1989;46:717–23.
- [24] Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Eng J Med* 2008;359:1143–54.
- [25] Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Eng J Med* 2001;345:1890–900.
- [26] van der Riet P, Nawroz H, Hruban RH, et al. Frequent loss of chromosome 9p21-22 early in head and neck cancer progression. *Cancer Res* 1994;54:1156–8.
- [27] Reed AL, Califano J, Cairns P, et al. High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:3630–3.
- [28] Munro J, Stott FJ, Vousden KH, Peters G, Parkinson EK. Role of the alternative INK4A proteins in human keratinocyte senescence: evidence for the specific inactivation of p16INK4A upon immortalization. *Cancer Res* 1999;59:2516–21.
- [29] Wallace-Brodeur RR, Lowe SW. Clinical implications of p53 mutations. *Cell Mol Life Sci* 1999;55:64–75.
- [30] Lai S, El-Naggar AK. Differential expression of key cell cycle genes (p16/cyclin D1/pRb) in head and neck squamous carcinomas. *Lab Invest* 1999;79:255–60.
- [31] Callender T, el-Naggar AK, Lee MS, Frankenthaler R, Luna MA, Batsakis JG. PRAD-1 (CCND1)/cyclin D1 oncogene amplification in primary head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1994;74:152–8.
- [32] Papadimitrakopoulou VA, Izzo J, Mao L, et al. Cyclin D1 and p16 alterations in advanced premalignant lesions of the upper aerodigestive tract: role in response to chemoprevention and cancer development. *Clin Cancer Res* 2001;7:3127–34.
- [33] Dam H, Ondergaard E. Faster action of vitamin K1 than of menadione and synkavit intravenously injected into vitamin K-deficient chicks. *Experientia* 1953;9:26–7.
- [34] Ang KK, Berkey BA, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7350–6.

- [35] Rubin Grandis J, Tweardy DJ, Melhem MF. Asynchronous modulation of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor protein expression in progression of premalignant lesions to head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 1998;4:13–20.
- [36] Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963–8.
- [37] Angadi PV, Savitha JK, Rao SS, Sivaranjini Y. Oral field cancerization: current evidence and future perspectives. *Oral Maxillofac Surg* 2012;16:171–80.
- [38] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Eng J Med* 2007;356:1944–56.
- [39] Neufcœur PE, Arafa M, Delvenne P, Saussez S. Involvement of human papillomavirus in upper aero-digestive tracts cancers. *Bull Cancer* 2009;96:941–50.
- [40] Evans MF, Matthews A, Kandil D, Adamson CS, Trotman WE, Cooper K. Discrimination of 'driver' and 'passenger' HPV in tonsillar carcinomas by the polymerase chain reaction, chromogenic in situ hybridization, and p16(INK4a) immunohistochemistry. *Head Neck Pathol* 2011;5:344–8.
- [41] Bulow K, Obye P, Juncher HO. The treatment of syphilis with penicillin in combination with bismuth and salvarsan; penicillin concentrations in the plasma in the presence of bismuth and arsenic. *Acta Derm Venereol* 1952;32:75–9.
- [42] Kristoffersen AK, Enersen M, Kverndokk E, et al. Human papillomavirus subtypes in oral lesions compared to healthy oral mucosa. *J Clin Virol* 2012;53:364–6.
- [43] Perrone F, Suardi S, Pastore E, et al. Molecular and cytogenetic subgroups of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:6643–51.
- [44] Califano J, van der Riet P, Westra W, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res* 1996;56:2488–92.
- [45] Hellquist H, Cardesa A, Gale N, Kambic V, Michaels L. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology. *Histopathology* 1999;34:226–33.
- [46] Mills SE, Frierson HF, Gaffey MJ, Armed Forces Institute of Pathology (U.S.), Universities Associated for Research and Education in Pathology. Tumors of the upper aerodigestive tract and ear. Washington, D.C. Bethesda, Md: Armed Forces Institute of Pathology; Under the auspices of the Universities Associated for Research and Education in Pathology; 2000.
- [47] Crissman JD, Zarbo RJ. Dysplasia, in situ carcinoma, and progression to invasive squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg Pathol* 1989;13:5–16.
- [48] Sllamniku B, Bauer W, Painter C, Sessions D. The transformation of laryngeal keratosis into invasive carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1989;10:42–54.
- [49] Bouquot JE, Weiland LH, Kurland LT. Leukoplakia and carcinoma in situ synchronously associated with invasive oral/oropharyngeal carcinoma in Rochester, Minn., 1935–1984. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:199–207.
- [50] Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer* 1995;75:457–63.
- [51] Crissman JD. Laryngeal keratosis and subsequent carcinoma. *Head Neck Surg* 1979;1:386–91.
- [52] Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia—a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2009;31:1600–9.
- [53] Cuchi A, Bombi JA, Avellaneda R, Cardesa A, Traserra J. Precancerous lesions of the larynx: clinical and pathologic correlations and prognostic aspects. *Head Neck* 1994;16:545–9.
- [54] Jerjes W, Upile T, Hamdoon Z, et al. CO<sub>2</sub> laser of oral dysplasia: clinicopathological features of recurrence and malignant transformation. *Lasers Med Sci* 2012;27:169–79.
- [55] Miloro M, Ghali GE, Larsen P, Waite PD, editors. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery. 2nd. Hamilton, Ont.; London: BC Decker; 2004.
- [56] Hopper C. Photodynamic therapy: a clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000;1:212–9.
- [57] Jerjes W, Upile T, Betz CS, et al. The application of photodynamic therapy in the head and neck. *Dent Update* 2007;34:478–80 [483–474, 486].
- [58] Hong WK, Spitz MR, Lippman SM. Cancer chemoprevention in the 21st century: genetics, risk modeling, and molecular targets. *J Clin Oncol* 2000;18:95–185.
- [59] Wang Z. The role of COX-2 in oral cancer development, and chemoprevention/treatment of oral cancer by selective COX-2 inhibitors. *Curr Pharm Des* 2005;11:1771–7.
- [60] Feng L, Wang Z. Chemopreventive effect of celecoxib in oral precancers and cancers. *Laryngoscope* 2006;116:1842–5.
- [61] Mohan S, Epstein JB. Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2003;39:537–46.
- [62] Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *Head Neck Oncol* 2009;1:11.
- [63] Izumo T. Oral premalignant lesions: from the pathological viewpoint. *Int J Clin Oncol* 2011;16:15–26.
- [64] Kuffer R, Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN). *Oral Oncol* 2002;38:125–30.
- [65] Gonzalez-Moles MA. "Comment on: Kuffer and Lombardi" Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of intraepithelial neoplasia. *Oral Oncol* 2002;38:125–30 [809–810; author reply 811–802].
- [66] Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol* 2006;42:987–93.
- [67] Kujan O, Khattab A, Oliver RJ, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. *Oral Oncol* 2007;43:224–31.
- [68] Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, et al. Predictive role of p53 protein as a single marker or associated to Ki67 antigen in oral carcinogenesis. *Open Dent J* 2008;2:24–9.
- [69] Kovesi G, Szende B. Changes in apoptosis and mitotic index, p53 and Ki67 expression in various types of oral leukoplakia. *Oncology* 2003;65:331–6.