

## T | Définition de la tumeur primitive : oropharynx (p16[-])

Catégorie T	Critères T
TX	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T1	Tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension
Tis	Carcinome in situ
T2	Tumeur de plus de 2 cm mais de moins de 4 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur de plus de 4 cm dans sa plus grande dimension ou extension à la surface linguale de l'épiglotte
T4	Maladie locale modérément avancée ou très avancée
T4a	Maladie locale modérément avancée La tumeur envahit le larynx, les muscles extrinsèques de la langue, le muscle ptérygoïdien médial, le palais dur ou la mandibule*
T4b	Maladie locale très avancée La tumeur envahit le muscle ptérygoïdien latéral, les plaques ptérygoïdes, le nasopharynx latéral ou la base du crâne, ou encore la gaine de l'artère carotide

\*L'extension muqueuse à la surface linguale de l'épiglotte à partir de tumeurs primitives de la base de la langue et de la vallecule épiglotique ne constitue pas une invasion du larynx.

Utilisé avec l'autorisation de l'American College of Surgeons. Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Springer New York, 2017.

## N | Définition du ganglion lymphatique régional – clinique (cN) : oropharynx (p16[-])

Catégorie N	Critères N
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N2	Métastase dans un seul ganglion homolatéral de plus de 3 cm mais ne dépassant pas 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-); <b>ou</b> des métastases dans plusieurs ganglions lymphatiques homolatéraux, dont aucun ne dépasse 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-); <b>ou</b> dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, aucun ne dépassant 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N2a	Métastase dans un seul ganglion homolatéral de plus de 3 cm mais pas plus de 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N2b	Métastases dans de multiples ganglions homolatéraux, aucun ne dépassant 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N2c	Métastases dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, dont aucun ne dépasse 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N3	Métastase dans un ganglion lymphatique de plus de 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-); <b>ou</b> une métastase dans un ou plusieurs ganglions et un EEG(+) cliniquement manifeste
N3a	Métastases dans les ganglions lymphatiques de plus de 6 cm dans leur plus grande dimension et EEG (-)
N3b	Métastases dans un ou plusieurs ganglions et EEG (+) cliniquement manifeste

La lettre «U» (upper) ou «L» (lower) peut être utilisée pour toute catégorie N afin d'indiquer une métastase au-dessus du bord inférieur du cricoïde (U) ou en dessous du bord inférieur du cricoïde (L).

De même, les EEG cliniques et pathologiques doivent être rapportées comme EEG (-) ou EEG (+).

Utilisé avec l'autorisation de l'American College of Surgeons. Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Springer New York, 2017.

## N | Définition du ganglion lymphatique régional – pathologique (pN) : oropharynx (p16[-])

Catégorie N	Critères N
NX	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N2	Métastase dans un seul ganglion lymphatique homolatéral, de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension et EEG (+); <b>ou</b> supérieure à 3 cm mais pas supérieure à 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG(-); <b>ou</b> des métastases dans plusieurs ganglions lymphatiques homolatéraux, dont aucun ne dépasse 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-); <b>ou</b> dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, aucun ne dépassant 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N2a	Métastase dans un seul ganglion homolatéral ou controlatéral de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension et EEG (+); <b>ou</b> un seul ganglion homolatéral de plus de 3 cm mais ne dépassant pas 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N2b	Métastases dans de multiples ganglions homolatéraux, aucun ne dépassant 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N2c	Métastases dans les ganglions lymphatiques bilatéraux ou controlatéraux, dont aucun ne dépasse 6 cm dans sa plus grande dimension et EEG (-)
N3	Métastases dans un ganglion lymphatique de plus de 6 cm de diamètre et EEG (-); <b>ou</b> dans un seul ganglion homolatéral de plus de 3 cm de diamètre et EEG (+); <b>ou</b> dans plusieurs ganglions homolatéraux, controlatéraux ou bilatéraux, tous avec EEG (+)
N3a	Métastases dans les ganglions lymphatiques de plus de 6 cm dans leur plus grande dimension et EEG (-)
N3b	Métastases dans un seul ganglion homolatéral de plus de 3 cm dans sa plus grande dimension et EEG (+); <b>ou</b> de multiples ganglions homolatéraux, controlatéraux ou bilatéraux, tous avec EEG (+)

*La lettre «U» (upper) ou «L» (lower) peut être utilisée pour toute catégorie N afin d'indiquer une métastase au-dessus du bord inférieur du cricoïde (U) ou en dessous du bord inférieur du cricoïde (L).*

*De même, les EEG cliniques et pathologiques doivent être rapportées comme EEG (-) ou EEG (+).*

Utilisé avec l'autorisation de l'American College of Surgeons. Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Springer New York, 2017.

## M | Définition des métastases à distance

Catégorie M	Critères M
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance

Utilisé avec l'autorisation de l'American College of Surgeons. Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Springer New York, 2017.

## AJCC | Groupes de stades pronostiques

Quand T est...	Et N est...	Et M est...	Le groupe de stadification est...
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1, T2, T3	N1	M0	III
T4a	N0, 1	M0	IVA
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA
Tout T	N3	M0	IVB
T4b	Tout N	M0	IVB
Tout T	Tout N	M1	IVC

Utilisé avec l'autorisation de l'American College of Surgeons. Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Springer New York, 2017.

## G | Grade histologique

Catégorie G	Définition G
GX	Le grade ne peut pas être évalué
G1	Bien différencié
G2	Modérément différencié
G3	Peu différencié
G4	Indifférencié

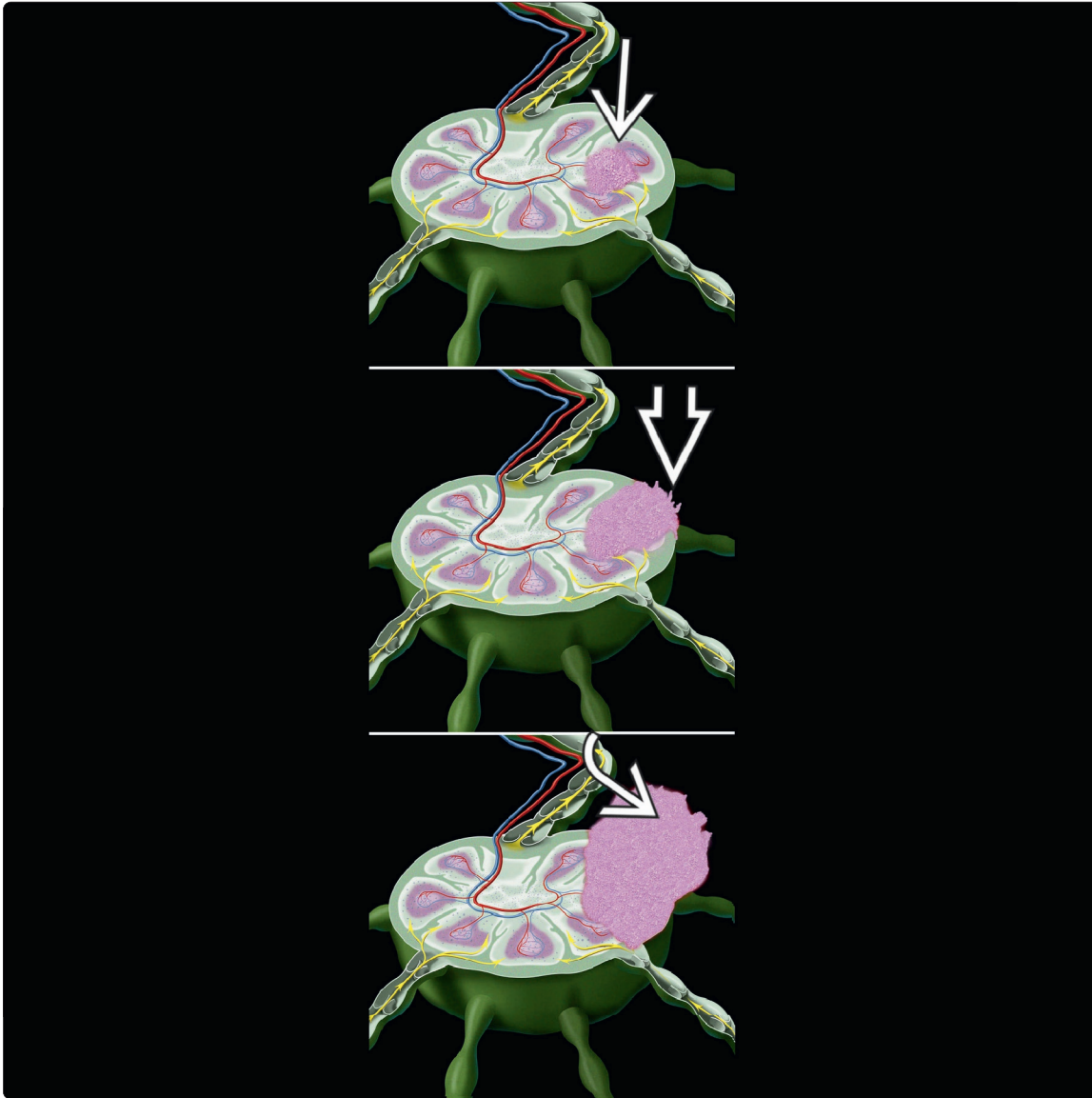
Utilisé avec l'autorisation de l'American College of Surgeons. Amin, M.B., Edge, S.B., Greene, F.L., et al. (Eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Springer New York, 2017.

## Résumé des modifications

Modifications	Détails des modifications
L'AJCC 8 <sup>e</sup> édition sépare le carcinome oropharyngé lié à une infection par le HPV (p16[+]) du carcinome oropharyngé non lié à une infection par le HPV (p16[-])	Les CEOP négatifs pour le HPV ont un stade TNM similaire à celui du carcinome hypopharyngé
L'extension extraganglionnaire est ajoutée pour qualifier une maladie de haut niveau	L'EEG définit une tumeur qui s'est métastasée jusqu'au ganglion lymphatique, puis a progressé à l'intérieur du ganglion jusqu'au point où la capsule du ganglion est rompue, et la tumeur s'étend dans les tissus environnants; l'EEG comporte une probabilité plus élevée de récurrence locale et régionale et de métastases à distance, et son pronostic est moins favorable

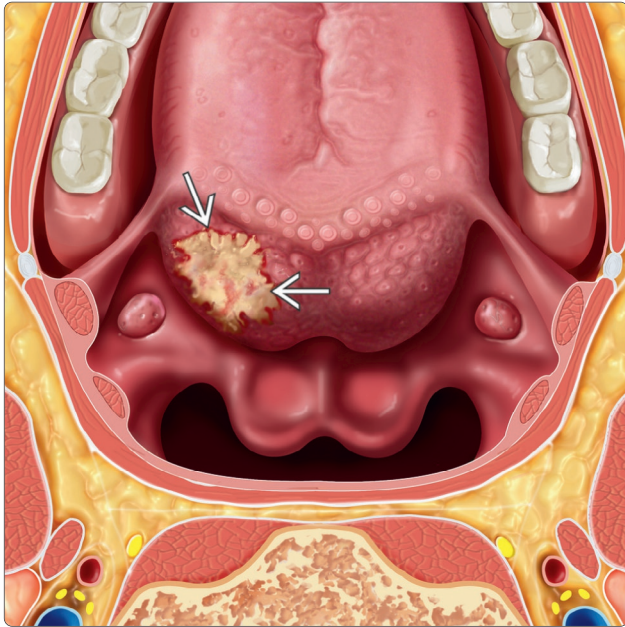
*CEOP : carcinome épidermoïde oropharyngé; EEG : extension extraganglionnaire.*

Extension ganglionnaire



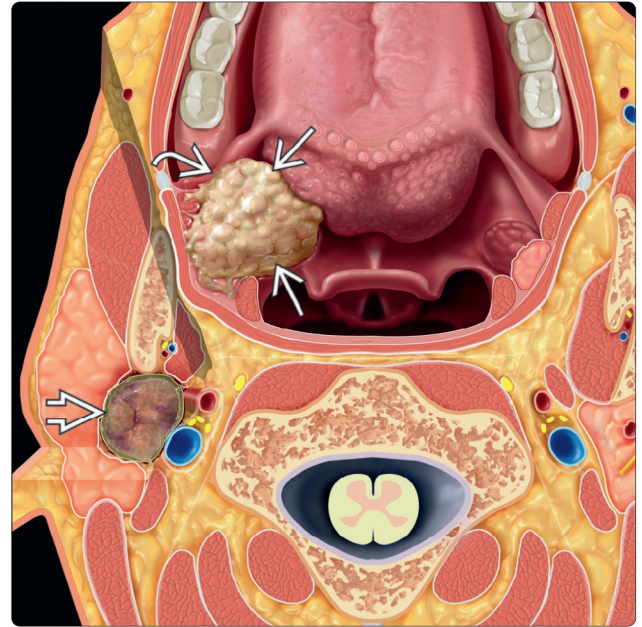
La figure illustre un carcinome métastatique dans un ganglion lymphatique régional est présentée. Les cellules tumorales migrent du site primitif par des vaisseaux lymphatiques efférents vers le ganglion lymphatique où la tumeur peut proliférer ➤. Avec la croissance de la tumeur, le ganglion augmente généralement de volume. Si la tumeur se développe à travers la capsule du ganglion lymphatique, elle est considérée comme une extension extraganglionnaire (EEG). Elle peut être microscopique ➤ (< 1 mm au-delà de la capsule) ou plus étendue, envahissant le tissu adjacent ➤.

T1



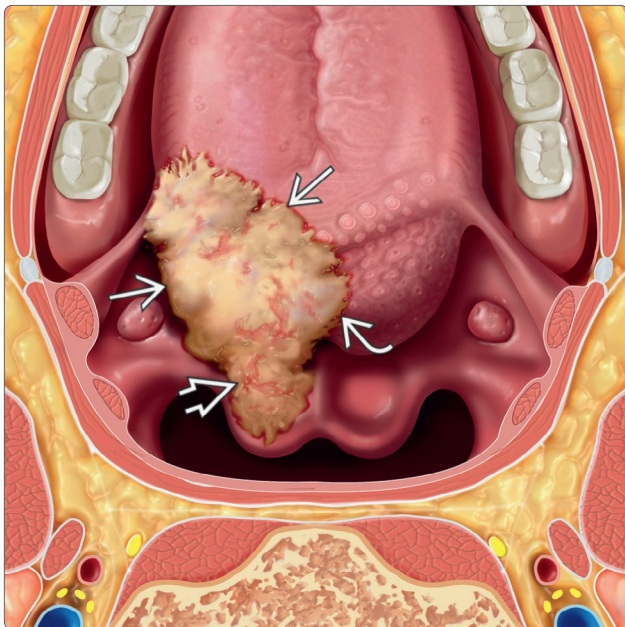
La figure illustre une petite tumeur de < 2 cm confinée à l'amygdale linguale droite, qui est considérée comme T1. Les tumeurs oropharyngées peuvent provenir de l'amygdale linguale, du complexe amygdalien palatin, de la paroi oropharyngée postérieure ou du palais mou.

T2



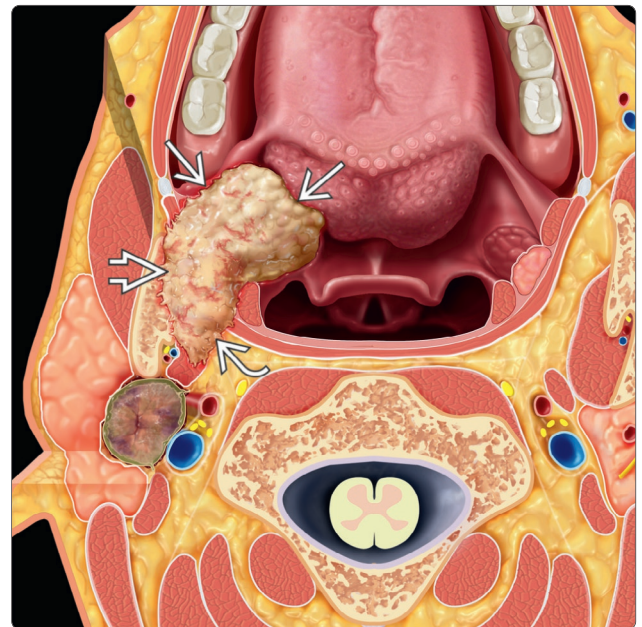
La figure illustre une tumeur plus grande, cette fois-ci provenant de l'amygdale droite et impliquant le pilier amygdalien antérieur. La tumeur est de < 4 cm dans sa plus grande dimension et donc de grade T2. Noter l'adénopathie homolatérale de niveau IIA, un résultat fréquent avec le carcinome épidermoïde oropharyngé (CEOP).

T3



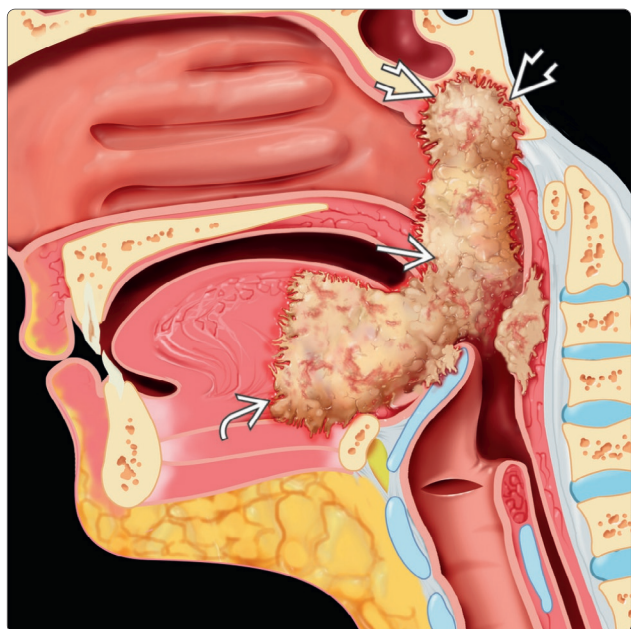
La figure illustre une amygdale linguale T3 CEOP encore plus grosse, > 4 cm, qui s'étend en dessous de l'amygdale droite. L'extension à la surface linguale de l'épiglotte est toujours considérée comme une maladie T3. La tumeur s'étend à travers la ligne médiane vers la base de la langue gauche, bien que cela n'affecte pas la stadification tumorale.

T4a



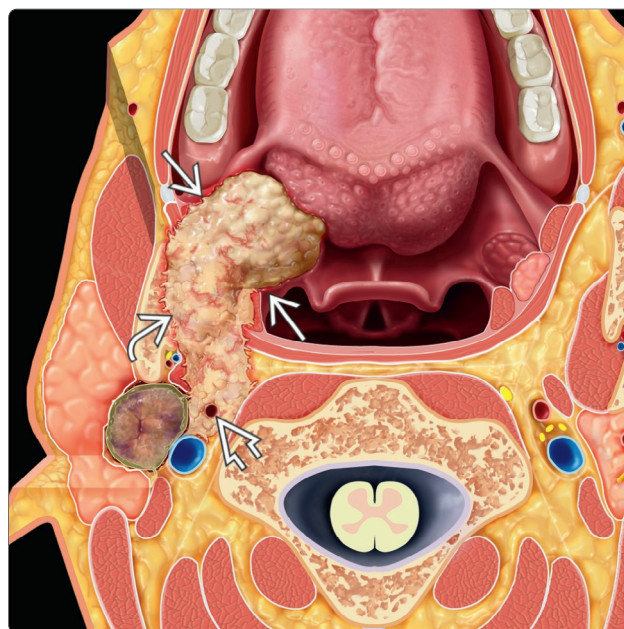
La figure illustre l'amygdale palatine plus étendue CEOP, qui s'infiltré à travers la paroi oropharyngée latérale pour envahir à la fois le muscle ptérygoïdien médial et la mandibule. L'une ou l'autre des zones d'invasion transforme cette tumeur en T4a ou en maladie locale modérément avancée.

T4b



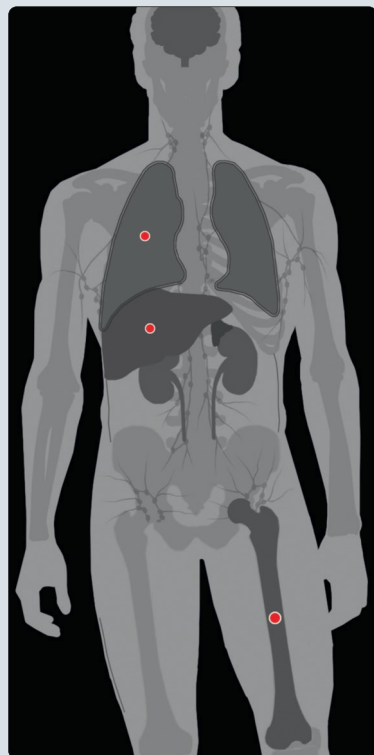
La figure illustre une maladie locale très avancée impliquant la base de la langue et la paroi latérale du pharynx. La lésion s'étend en avant de la langue buccale et du muscle génioglosse et en haut de la base du crâne. L'atteinte des muscles extrinsèques de la langue traduit une maladie T4a, mais l'invasion de la base du crâne fait passer cette maladie au rang de tumeur T4b.

T4b



La figure illustre une tumeur très avancée provenant de l'amygdale palatine droite et envahissant postérieurement le muscle ptérygoïdien médial et la mandibule jusqu'à la gaine de l'artère carotide interne. Encapsulation de la carotide aux étages supérieurs à T4b.

## Métastases, fréquence des organes



<b>Os</b>	<b>13,3 %</b>
<b>Foie</b>	<b>7,1 %</b>
<b>Poumon</b>	<b>5,9 %</b>

## VUE D'ENSEMBLE

### Observations générales

- Cette section est focalisée sur le carcinome épidermoïde oropharyngé (CEOP) qui n'est pas associé à une infection à haut risque par le HPV
  - Cette catégorie peut être désignée comme HPV(-) CEOP
  - Puisque le statut p16 est utilisé comme marqueur de substitution pour le HPV, cette catégorie est communément appelée p16(-) CEOP ou CEOP (p16[-])
- La 8<sup>e</sup> édition du *Manuel de stadification du cancer* de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a créé un paradigme de stadification distinct pour les CEOP médiés par le HPV (CEOP-HPV)
- Ce sous-ensemble de la maladie du HPV(-) est important
  - Associé aux facteurs de risque traditionnels de la consommation de tabac et d'alcool
  - Plus susceptible de se kératiniser
  - Plus résistant aux stratégies multimodales de traitement, ce qui explique que le résultat global est moins bon

### Classification

- Le CEOP HPV(-) représente un sous-groupe distinct d'affections malignes de l'oropharynx et se distingue du CEOP HPV-médié
- Le CEOP HPV(-) présente généralement des caractéristiques squameuses différenciées, notamment la kératinisation, la réaction stromale desmoplastique et la dysplasie de surface
- En général, le statut p16 est un marqueur raisonnable de l'infection par le HPV et des tumeurs de l'oropharynx dues à la carcinogenèse médiée par le HPV
- Ce stade est utilisé pour le CEOP HPV(-) (p16[-]) en plus du CEOP dans lequel le test HPV n'est pas effectué
- **Catégories des codes de la classification de l'OMS pour les tumeurs malignes des cellules squameuses (tumeurs épidermoïdes) de l'oropharynx**
  - Carcinome verruqueux
  - CE papillaire
  - CE conventionnel
  - Carcinome à cellules fusiformes
  - CE acantholytique
  - Carcinome lymphoépithélial
  - CE basaloïde
  - CE, HPV (-)
  - Carcinome adénosquameux
- Cette stadification est aussi utilisée pour d'autres cancers de l'oropharynx, notamment les tumeurs salivaires mineures et les carcinomes neuroendocriniens

## ANATOMOPATHOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

### Données générales

- Commentaires.
  - Le test pour p16 est maintenant considéré comme obligatoire pour tous les CEOP
  - Cela distingue les CEOP médiés par le HPV (p16[+]) de ceux qui ne le sont pas (p16[-])
- Génétique
  - Les preuves phénotypiques et génotypiques accréditent l'hypothèse selon laquelle la susceptibilité génétique joue un rôle dans l'étiologie du CEOP
  - Les allèles mutants inactifs de l'alcool déshydrogénase-2 peuvent jouer un rôle
    - Principalement observé dans la population d'Asie de l'Est
    - Entraîne une mauvaise élimination de l'aldéhyde acétique, qui est cancérigène
    - Résulte de l'association entre la consommation d'alcool et la susceptibilité aux cancers oropharyngés (multiples et métachrones)

- Étiologie
  - Le tabagisme est un facteur de risque majeur
    - Le risque pendant toute la vie de développer un CE de la tête et du cou de tous les sites est multiplié par 10 chez les fumeurs et ce risque est accru (25 ×) chez les grands fumeurs
  - La consommation d'alcool est un facteur de risque indépendant pour le développement d'un CE de la tête et du cou
  - L'association du tabac et de l'alcool augmente encore les risques en raison de la synergie de leurs effets
  - Avant l'épidémie de HPV, jusqu'à 90 % des CEOP étaient attribués au tabac et à l'alcool
- Épidémiologie et incidence du cancer
  - L'oropharynx est l'un des sites de cancer de la tête et du cou les plus courants aux États-Unis, actuellement le 2<sup>e</sup> cancer de la cavité buccale en termes d'incidence annuelle parmi les cancers de la tête et du cou
  - L'incidence du CEOP – y compris les p16(-) et p16(+) – est estimée entre 11 000 et 13 000 nouveaux cas par an aux États-Unis
  - La plupart des carcinomes oropharyngés aux États-Unis et en Europe sont actuellement associés à une infection par le HPV
    - Le carcinome de l'oropharynx qui n'est pas associé au HPV constitue encore 28–36 % des cas
  - De 1988 à 2004, l'incidence du CEOP HPV(-) aux États-Unis a diminué d'environ 50 % (en raison de la diminution du tabagisme)
    - L'incidence globale des CEOP a augmenté en raison de l'augmentation spectaculaire des CEOP-HPV
  - Aux États-Unis et en Europe, 28–36 % des CEOP sont des HPV(-) (p16[-])
  - Les hommes sont 4–5 fois plus touchés que les femmes
  - CEOP (p16[-]) se produit généralement chez les patients plus âgés (60–80 ans)
    - Le CEOP-HPV se manifeste chez les jeunes patients

### Aspect macroscopique et données chirurgicales

- Sous-sites anatomiques de l'oropharynx
  - Base de la langue (amygdale linguale)
  - Région des amygdales (palatine/amygdales faciales)
    - Site le plus fréquent du cancer de l'oropharynx
      - Fosses tonsillaires
      - Piliers antérieurs
      - Piliers postérieurs
  - Parois pharyngées (postérieures et latérales)
  - Palais mou et luvette
- La tumeur peut être importante et entraîner une ulcération de la muqueuse au niveau du site primitif
- La masse primitive peut être exophytique et produire une masse qui dépasse dans les voies aériennes oropharyngées
- La masse primitive peut être principalement invasive et la plupart des tumeurs se situent sous la surface des muqueuses

### Voies de propagation

- **Invasion locale**
  - CEOP (p16[-]) peut impliquer divers sous-sites de l'oropharynx mais le plus souvent les amygdales palatines ou la base de la langue
  - La taille de la tumeur primitive et l'étendue de l'invasion locale déterminent la catégorie T pour la stadification
  - La tumeur primitive peut s'étendre dans plusieurs directions et impliquer la base de la langue, la langue buccale, la vallécule, l'espace masticatoire, la mandibule et l'espace parapharyngé
  - Les tumeurs plus étendues peuvent impliquer le nasopharynx, la base du crâne, le larynx ou englober l'artère carotide

## ● Lymphatiques régionaux

- Les métastases ganglionnaires régionales sont le principal facteur prédictif de la récurrence régionale et de décès dus à cette tumeur chez les patients atteints de CEOP
- Les CEOP ont une forte probabilité (jusqu'à 50 %) de se disséminer aux ganglions cervicaux
- Le drainage de l'amygdale palatine et de la base de la langue est dirigé principalement vers les ganglions lymphatiques de niveau II et, dans une moindre mesure, vers les ganglions rétropharyngés et de niveau III
- Le drainage de la paroi pharyngée postérieure est dirigé vers les ganglions lymphatiques rétropharyngés
- Les niveaux I, IV et V peuvent aussi être concernés
- Les cancers de la base de la langue présentent souvent un drainage lymphatique bilatéral

## ● Métastases à distance

- Pronostic défavorable
  - La survie globale médiane est de 10 mois pour le CE métastatique
- Les CEOP (p16-) ont un taux de métastases à distance plus élevé que les CEOP (p16[+])
- Les poumons sont le plus souvent touchés, suivis des os et du foie

## Histologie

### ● H&E

- Les cellules tumorales sont polygonales, avec des frontières cellulaires distinctes et un cytoplasme éosinophile abondant
- Font preuve d'une croissance invasive avec perturbation de la membrane basale
- Les CEOP HPV(-) ont généralement des caractéristiques squameuses différenciées
  - La **kératinisation** (ou formation de perles de kératine) est un élément clé
  - La réaction stromale desmoplastique accompagne l'invasion des tissus adjacents
  - Dysplasie de surface
- Le système de classement histologique est appliqué au CEOP HPV(-)
  - Bien différencié
  - Modérément différencié
  - Peu différencié
  - Indifférencié
- Une invasion périnerveuse peut être détectée
  - Une invasion lymphovasculaire peut être détectée

### ● Colorations spéciales

- La coloration immunohistochimique pour la surexpression de p16 est négative
- Des techniques d'hybridation in situ peuvent être réalisées
  - Plus spécifique pour l'ADN ou l'ARN viral de l'HPV

### ● Classification pathologique du stade T

- La résection complète de la tumeur primitive de l'oropharynx suivie d'un examen anatomopathologique permet de désigner le stade T; appelé pT
- le pT est dérivé de la mesure réelle de la tumeur non fixée dans l'échantillon brut

### ● Classification pathologique du stade N

- La dissection ganglionnaire régionale permet la classification pathologique du stade N; appelée pN
- Les ganglions réséqués chirurgicalement doivent être inspectés pour détecter la présence d'une extension extraganglionnaire (EEG)
- L'EEG représente l'extension d'une tumeur métastatique à l'intérieur des ganglions lymphatiques à travers la capsule des ganglions lymphatiques dans les tissus adjacents
  - L'EEG peut être microscopique, ≤ 2 mm au-delà de la capsule
  - L'EEG peut être majeure, > 2 mm

## IMAGERIE

### Détection

- Scanner injecté
  - Généralement, la 1<sup>re</sup> étude d'imagerie réalisée pour l'évaluation
    - Lésion suspecte de la muqueuse/sous-muqueuse de l'oropharynx
    - Masse latérale du cou/adénopathie
  - La lésion muqueuse primitive peut être visualisée comme un rehaussement modéré de la masse muqueuse provenant de n'importe quel sous-site de l'oropharynx
    - Les cancers de l'oropharynx ont le plus souvent pour origine les amygdales palatines ou la base de la langue
  - La lésion primitive peut être petite et occulte sur le scanner injecté
    - Peut être impossible à distinguer du tissu amygdalien palatin ou lingual normal ou hypertrophié, qui rehausse aussi le signal
  - Les petites lésions peuvent ne présenter qu'une subtile asymétrie des muqueuses de l'oropharynx
  - La lésion primitive peut être importante et exophytique et pénétrer dans les voies respiratoires oropharyngées
  - Les lésions primitives de l'oropharynx peuvent s'infiltrer profondément dans les tissus mous adjacents
- IRM
  - Peut être utilisée comme principal outil du diagnostic et de la stadification
    - Permet une excellente évaluation de la tumeur primitive et des voies de drainage lymphatique
  - L'IRM est complémentaire de la TDM mais peut avoir d'autres avantages, notamment un meilleur contraste des tissus mous, une capacité multiplanaire et une réduction des artefacts provenant des amalgames dentaires
  - T1
    - La tumeur primitive est située à la base de la langue ou dans l'amygdale et est iso-intense au muscle sur T1
    - L'absence de stries graisseuses normales de la musculature linguale peut délimiter l'infiltration de la tumeur de la base de la langue
    - Utile pour distinguer la tumeur de l'atteinte de la graisse et de la moelle osseuse environnantes
  - T2
    - La tumeur primitive est iso-intense à légèrement hyperintense
  - T1 C+ FS
    - Les tumeurs solides sont rehaussées avec le gadolinium, tandis que les zones nécrosées à l'intérieur de la tumeur restent hypo-intenses
- TEP scanner
  - Le TEP scanner est précis pour la détection de la tumeur primitive
    - La tumeur primitive est fortement avide de FDG
  - Des faux négatifs se produisent dans le cas de tumeurs petites/superficielles
  - Les faux négatifs sont aussi dus à une activité physiologique augmentée du tissu lingual ou amygdalien, qui masque les petites lésions
  - Des faux positifs peuvent se produire dans l'oropharynx en raison de la forte activité physiologique du tissu lymphoïde ainsi que d'une infection ou d'une inflammation focale des muqueuses
  - L'association de la TEP et de la TDM ou de l'IRM augmente la précision globale
  - En général, l'évaluation de l'imagerie TEP scanner est visuelle, mais une mesure semi-quantitative de l'absorption de FDG, la valeur d'absorption standardisée (VAS), est effectuée de façon routinière
    - Il n'y a pas de seuil diagnostique pour la distinction par la VAS de l'absorption dans les tumeurs malignes et les