



Variants des carcinomes épidermoïdes dans les voies aérodigestives supérieures (VADS), implications pour le diagnostic et la prise en charge, selon les référentiels du REFCOR

Juliette Thariat^{1,2,3}, Muriel Hourseau⁴, Anne-Catherine Baglin⁵, Laurence Digue⁶, Noémie Vulquin⁷, Cécile Badoual⁸, Bertrand Baujat⁹, Francois Janot¹⁰, Francois-Régis Ferrand¹¹, Beatrix Barry¹²

Reçu le 7 décembre 2018
Accepté le 19 janvier 2019
Disponible sur internet le :
13 mars 2019

1. Centre François-Baclesse/Archade, département de radiothérapie-oncologie, 3, avenue General-Harris, 14000 Caen, France
2. Laboratoire de physique corpusculaire IN2P3/ENSICAEN - UMR6534, 14000 Caen, France
3. Unicaen - Normandie université, 14000 Caen, France
4. Hôpital Bichat, département d'anatomo-pathologie, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France
5. AP-HP, université Paris Diderot, hôpital Lariboisière, département d'anatomo-pathologie, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 Paris cedex 10, France
6. Réseau de Cancérologie d'Aquitaine, CHU de Bordeaux, département d'oncologie médicale, 33076 Bordeaux, France
7. Centre Georges-François-Leclerc Center, département de radiothérapie, Dijon, France
8. HEGP, department of pathology, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France
9. CHU Tenon, department of head and neck surgery, 4 rue de la Chine, 75020 Paris, France
10. Institute Gustave-Roussy, département de cancérologie cervico-faciale-cancer ORL, 114, rue Edouard-Vaillant, 94800 Villejuif, France
11. Hôpital Begin, département d'oncologie médicale, 69, avenue de Paris, 94160 Saint-Mandé, France
12. Hôpital Bichat, département d'oto-rhino-laryngologie (ORL) et chirurgie cervico-faciale, 46 rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Correspondance :

Juliette Thariat, Centre François-Baclesse/Archade, département de radiothérapie-oncologie, 3, avenue General-Harris, 14000 Caen, France.
jthariat@gmail.com

Mots clés

Voies aérodigestives supérieures
Cancer/carcinome
Épidermoïde
Variant
Verruqueux
Acantholytique/adénoïde
Basaloïde
Papillaire
À cellules fusiformes/sarcomatoïde

■ Résumé

Parmi les 20 000 nouveaux cas de cancers ORL, tête et cou et des voies aérodigestives (VADS) en France, les carcinomes épidermoïdes des VADS représentent environ 90 % des cas. Parmi ceux-ci, les variants des carcinomes épidermoïdes dits conventionnels représentent entre 5 % et 10 % des cas. Un recensement précis est difficile car ils ne sont pas actuellement colligés de façon systématique. L'anamnèse et le terrain sont rarement différents de ceux des carcinomes épidermoïdes conventionnels. Ces variants des carcinomes épidermoïdes peuvent pourtant être sujets à des erreurs diagnostiques, voire à des erreurs thérapeutiques, du fait de confusions avec des sarcomes, des tumeurs glandulaires, voire des tumeurs bénignes. Certaines précautions d'analyse (par biopsies profondes par exemple) doivent être connues pour ne pas omettre leur composante la plus agressive en cas de tumeurs avec contingents variés. L'immunohistochimie et

Adénosquameux
Lymphoépithélial

certaines analyses moléculaires spécialisées peuvent, de plus, aider au diagnostic. Une relecture diagnostique paraît indispensable pour certains de ces variants. Par ailleurs, certains variants sont radiorésistants et à l'inverse, d'autres radiosensibles. Dans les autres cas, des compléments d'analyses moléculaires peuvent redresser certaines erreurs diagnostiques et permettre des traitements adéquats. Une actualisation des référentiels REFCOR 2008 a été réalisée au vu de la littérature internationale et de la nouvelle classification OMS/IARC (Organisation mondiale de la santé/*International agency for research on cancer*) 2017 pour les sept principaux variants de carcinomes épidermoïdes des VADS, les carcinomes verruqueux, acantholytiques (ou adénoïdes), basaloides, papillaires, à cellules fusiformes (improprement nommés sarcomatoïdes, adénosquameux et lymphoépithéliaux). Les éléments diagnostiques et thérapeutiques différenciants y sont rapportés.

Keywords

Head and neck cancer
Squamous cell carcinoma
HNSCC
Variant
Verrucous
Acantholytic
Adenoid carcinoma
Basaloid
Papillary
Spindle cell
Sarcomatoid
Adenosquamous
Lymphoepithelial

Summary

Diagnostic and treatment pitfalls and guidelines for variants of squamous cell carcinomas of the head and neck: on behalf of the REFCOR

Among the 20,000 new cases of head and neck neoplasms in France each year, squamous cell carcinomas (HNSCC) represent about 90 % of the cases. Among these, variants of conventional squamous cell carcinomas represent between 5% and 10% of cases. Patient history and risk factors are often similar from those of conventional HSNCC. Variants may, however, be misdiagnosed, which can lead to therapeutic mismanagement due to confusion with sarcomas, glandular tumors or even benign tumors. Diagnostic workup needs to be more cautionary or to include additional exams not to omit their most aggressive component in the case of composite tumors or to under stage the tumor. Immunohistochemistry and specific molecular analyses may be required for proper diagnosis. Central pathological review may also be essential for some of these variants. In addition, some variants are radioresistant and, conversely, others are radiosensitive. An update of the REFCOR 2008 standards was carried out in the light of the international literature and the 2017 WHO/IARC classification for the seven main variants of HNSCC, verrucous, acantholytic (to be named adenoid carcinomas), basaloid, papillary, spindle cell (incorrectly named sarcomatoid), adenosquamous and lymphoepithelial carcinomas.

Introduction

Parmi les 20 000 nouveaux cas de cancers ORL, tête et cou et des VADS en France, les carcinomes épidermoïdes des VADS représentent environ 90 % des cas. Parmi ceux-ci, les variants des carcinomes épidermoïdes dits conventionnels représentent entre 5 et 10 % des cas. Un recensement précis est difficile car ils ne sont pas actuellement colligés de façon systématique. L'anamnèse et le terrain sont rarement très différents de ceux des carcinomes épidermoïdes conventionnels. Ces variants des carcinomes épidermoïdes peuvent pourtant être sujets à des erreurs diagnostiques, voire à des erreurs thérapeutiques, certains de ces variants pouvant être confondus avec des sarcomes ou des tumeurs glandulaires, voire des tumeurs bénignes. Certaines précautions d'analyse (par biopsies profondes par exemple) doivent être connues pour ne pas omettre leur composante la plus agressive en cas de tumeurs avec contingents variés. L'immunohistochimie et certaines analyses moléculaires spécialisées peuvent, de plus, aider au diagnostic. Une relecture diagnostique paraît indispensable pour certains de ces variants.

Par ailleurs, certains variants sont radiorésistants et à l'inverse, d'autres radiosensibles. Dans les autres cas, des compléments d'analyses moléculaires peuvent redresser certaines erreurs diagnostiques et permettre des traitements adéquats [1].

Nous présentons ici sept variants histologiques rares des carcinomes épidermoïdes, prenant en compte leur intégration dans la classification OMS/IARC (Organisation mondiale de la santé/*International agency for research on cancer*) actualisée en 2017 [2].

Matériel et méthodes

Les référentiels REFCOR 2008 ont été pris comme référence. Une actualisation a été réalisée intégrant les références consistant en des séries de cas (de taille variable selon la fréquence du variant). Certains cas cliniques ont pu être conservés s'ils apportaient des éléments diagnostiques spécifiques. Une confrontation à la classification OMS 2017 a été réalisée pour détecter des discordances de définition entre la littérature et la classification OMS [2].

Résultats

Les carcinomes épidermoïdes verruqueux (CEV)

Les carcinomes épidermoïdes verruqueux (*Verrucous squamous cell carcinoma*) représentent 0,6 % des carcinomes épidermoïdes (CE) des VADS [3], et sont encore parfois appelés tumeurs d'Ackerman. Ils se caractérisent par un aspect clinique exophytique micronodulaire souvent blanchâtre. Ils sont principalement localisés dans la cavité orale (55 %) et le larynx (35 %). La prédominance masculine est moins marquée (60 %) [3] et l'âge moyen des patients est plus élevé (60-69 ans) que dans les carcinomes épidermoïdes conventionnels [3,4]. Ils sont étiologiquement liés au tabac mais pas à l'HPV [5]. Leur diagnostic est réalisé à un stade précoce localisé dans 45 % des cas [3]. Les carcinomes épidermoïdes cuniculatum sont désormais assimilés aux CEV [6], avec quelques nuances épidémiologiques cependant, et seuls les CEV figurent dans l'OMS 2017 [6]. Le pronostic des CEV et des carcinomes épidermoïdes cuniculatum est meilleur que celui des carcinomes épidermoïdes conventionnels en raison d'une croissance lente et d'une malignité essentiellement locale. La présence d'adénopathies est fréquente mais il s'agit le plus souvent d'une hyperplasie lymphoïde réactionnelle sans métastase sauf dans les formes hybrides [7], qui représentent 8-10 % des CEV et comportent un contingent de carcinome épidermoïde infiltrant conventionnel [3,4]. On tend désormais à désigner ces carcinomes hybrides comme des « carcinomes épidermoïdes infiltrants avec des zones de différenciation verruqueuse »

D'un point de vue anatomopathologique, les CEV consistent en un épaissement (acanthose) de l'épithélium malpighien de surface avec une papillomatose surmontée d'une épaisse couche de kératine ortho- et parakératosique (dite en « clochers d'église »). L'acanthose est constituée de kératinocytes de grande taille, non atypiques. En profondeur, la tumeur envahit le chorion sous la forme de larges invaginations avec des limites nettes, sans effilochage de la membrane basale, soulignées par un abondant infiltrat inflammatoire. Il n'y pas de désorganisation architecturale ni d'atypies ou mitoses anormales des cellules épidermoïdes. Les mitoses sont en général rares et restent confinées dans les couches basales et suprabasales. Cette présentation est responsable de l'apparence faussement bénigne de la lésion. Le diagnostic différentiel des CEV est dominé par les hyperplasies verruqueuses, les papillomes, les carcinomes épidermoïdes conventionnels très bien différenciés et les carcinomes épidermoïdes papillaires. Il est impératif avant de prendre une décision thérapeutique de faire des biopsies multiples et surtout profondes, voire de faire l'exérèse de la tumeur et d'éliminer une forme hybride [3], dont le pronostic rejoint celui des carcinomes épidermoïdes conventionnels [3,4,8]. Le diagnostic de CEV requiert une corrélation étroite entre la clinique et l'histologie.

Le bilan diagnostique est similaire à celui des carcinomes épidermoïdes conventionnels. Le traitement local est essentiellement

chirurgical [3]. Seules les formes hybrides nécessitent un curage ganglionnaire systématique. La radiosensibilité des CEV est débattue. Les grandes études en défaveur de la radiothérapie n'ont pas été ajustées sur les biais d'attrition classiques (âge, inopérabilité, non résecabilité) [1]. Le taux de réponse complète après radiothérapie est d'environ 70 % dans plusieurs études [9]. La radiothérapie est donc une alternative [9] chez les patients inopérables ou en cas de tumeurs inextirpables. Il n'y a pas de données permettant de juger de l'intérêt d'une radiothérapie complémentaire à la chirurgie lorsque l'exérèse est complète. La chimiothérapie (dont le méthotrexate) fait partie des thérapeutiques à discuter dans le traitement des CEV en l'absence d'alternative thérapeutique [10].

Les CEV purs n'ont pas de potentiel métastatique. La surveillance doit principalement rechercher des récives locales [3]. Du fait de l'existence de formes hybrides, ou multifocales et de deuxième localisations (facteurs de risque des carcinomes épidermoïdes conventionnels), les modalités de suivi sont cependant similaires à celles des carcinomes épidermoïdes conventionnels.

Les carcinomes épidermoïdes acantholytiques (CEA)

Une quarantaine de CEA a été décrite et cette entité n'est plus décrite comme telle dans la classification OMS 2017 [2], mais apparaît encore dans la littérature récente soit sous l'ancienne appellation de CEA, soit comme « carcinome adénoïde » ou « carcinome pseudo-angiosarcomateux » (« *Adenoid* » and « *angiosarcoma-like* » *squamous cell carcinoma*). Les CEA sont essentiellement localisés sur les zones cutanées exposées au soleil. La consommation alcool-tabagique est un facteur de risque controversé. Les CEA sont rarement observés dans les VADS, la localisation la plus fréquente est la lèvre rouge, parfois la cavité orale [11], et plus rarement l'oropharynx, le nasopharynx, le larynx ou les sinus [12-14]. Leur présentation clinique est non spécifique [13].

D'un point de vue anatomopathologique, les CEA se caractérisent par une dissociation des cellules tumorales par acantholyse créant pseudo-lumières glandulaires au sein des massifs tumoraux, ces pseudo-lumières glandulaires pouvant contenir des cellules acantholytiques ou de la nécrose. Cet aspect peut évoquer à tort une tumeur à différenciation glandulaire ou vasculaire. La composante acantholytique s'associe quasi constamment à un contingent de carcinomes épidermoïdes conventionnels, plus volontiers situé à distance de la surface [15], d'où l'importance de la réalisation de biopsies profondes. L'étude immunohistochimique est en faveur d'un carcinome épidermoïde avec un marquage positif diffus pour la CK5/6, p40 et p63. Les cellules de la composante acantholytique ont un phénotype de transition épithélio-mésenchymateuse avec un marquage diffus de la vimentine [12,13]. Les principaux diagnostics différentiels sont le carcinome adénosquameux et l'angiosarcome. La recherche d'une mucosécrétion (mucine +) par les colorations spéciales, est négative dans le CEA, ce qui élimine un

adénocarcinome [13]. Le carcinome épidermoïde est confirmé par une positivité des marquages anti-p40 et CK5/6 [16]. L'anticorps anti-CD31 est négatif dans les CEA mais exprimé par les cellules tumorales des angiosarcomes.

Un bilan endoscopique sous anesthésie générale est indiqué pour les tumeurs de localisation muqueuse extra-labiale et pour les tumeurs de la lèvre survenant dans un contexte alcoolotabagique. Les CEA muqueux ont des métastases ganglionnaires fréquentes [3] et justifient donc un bilan scannographique cervicofacial et thoracique, alors que ce bilan n'est pas nécessaire dans les tumeurs labiales localisées.

Le pronostic des CEA de localisation extra-labiale est controversé. Il pourrait être plus péjoratif que celui des carcinomes épidermoïdes conventionnels, du fait d'une croissance rapide sur un mode ulcéro-infiltrant [12] avec des récurrences tumorales fréquentes et précoces [13,14,17].

Le traitement est chirurgical dès lors que l'exérèse envisagée est peu mutilante ou sans impact fonctionnel majeur. Les localisations labiales ne nécessitent pas de curage ganglionnaire. Dans les localisations muqueuses extra-labiales, un curage ganglionnaire systématique est recommandé. Les règles de radiothérapie et chimiothérapie sont similaires à celles des carcinomes épidermoïdes conventionnels de même localisation. La surveillance des localisations extra-labiales est celle des carcinomes épidermoïdes conventionnels.

Les modifications de terminologie doivent être connues et intégrées dans les descriptions en rappelant l'ancienne appellation de CEA, qui reste en pratique courante, plus familière aux cliniciens que les termes de carcinomes adénoïdes ou pseudoangiomateux. Des études cas-témoins rétrospectives multicentriques avec carcinomes épidermoïdes conventionnels pourraient être utiles pour préciser le pronostic des formes extra-labiales.

Les carcinomes épidermoïdes basaloïdes (CEB)

Les *Basaloid squamous cell carcinoma* (CEB) représentent environ 2 % des carcinomes épidermoïdes des VADS. La forme la plus commune en France est diagnostiquée chez l'homme après 60 ans, dans des formes laryngées supraglottiques et hypopharyngées, associées à une intoxication alcoolotabagique dans 80-90 % des cas sans association à l'HPV et de pronostic très péjoratif [18]. Il semble cependant y avoir, dans la littérature, une confusion entre CEB et carcinomes conventionnels peu différenciés non kératinisants de l'oropharynx liés à l'HPV. Les publications nord-américaines décrivent des carcinomes oropharyngés liés à HPV et qu'ils considèrent comme CEB [19,20]. En France, on considère généralement que ces formes oropharyngées HPV+ pourraient, en fait, être des carcinomes épidermoïdes conventionnels avec des cellules « basaloïdes » liées au caractère proliférant peu différencié de ces carcinomes mais ne seraient pas des CEB. Entre ces deux entités distinctes opposées en termes de terrain, localisation et pronostic, l'OMS 2017 ne résout malheureusement pas cette dichotomie [2]. On

estime actuellement, en France, que les CEB ne sont pas liés à l'HPV et qu'il existerait de véritables (CEB) de l'oropharynx mais que ceux-ci sont probablement exceptionnels.

Pour autant, d'un point de vue anatomopathologique, la description des CEB est bien spécifique. Les CEB sont, par définition, des tumeurs composites, associant un contingent de carcinome épidermoïde conventionnel (invasif et/ou in situ) et un contingent basaloïde représentant au minimum 10 % du volume tumoral. Le contingent basaloïde est fait de massifs pleins composés de cellules basaloïdes avec disposition palissadique périphérique. Il se compose de cellules petites à moyennes au cytoplasme peu abondant, au noyau sombre hyperchromatique sans nucléole avec activité mitotique intense. De petits espaces kystiques contenant un matériel ressemblant à de la mucine et PAS+ et/ou bleu Alcian+ sont présents. D'autres critères, tels qu'une comédonoécrose, une hyalinose de la stroma-réaction, sont présents. L'immunohistochimie permet d'éliminer deux diagnostics différentiels : le carcinome neuroendocrine et le carcinome adénoïde kystique. Les cellules tumorales basaloïdes expriment les marqueurs épithéliaux à large spectre (AE1-AE3) et plus spécifiquement les cytokératines 5, 6 et P40 [21]. Les cellules tumorales basaloïdes n'expriment pas les marqueurs neuroendocrines.

Le stade est souvent avancé au diagnostic, avec des métastases ganglionnaires dans 40 à 78 % des cas [19,22]. Compte tenu de la fréquence des atteintes ganglionnaires et des métastases (16-40 %) [19,22], un scanner corps entier ou un TEP-scanner sont recommandés lors du bilan initial. Dans une étude d'appariement française, la survie spécifique à 5 ans était de 36 % pour les CEB versus 69 % pour les carcinomes épidermoïdes conventionnels [22]. Dans une étude d'appariement du registre *American Surveillance, Epidemiology, and End Results database* (SEER), les localisations laryngées avaient un pronostic péjoratif [20], par rapport à des localisations oropharyngées pouvant être HPV+.

Les indications de traitement chirurgical par site primitif sont identiques à celles des carcinomes épidermoïdes conventionnels. Le traitement des aires ganglionnaires doit être systématique. La radiochimiothérapie postopératoire a probablement une plus large place dans le traitement des CEB que dans les carcinomes épidermoïdes conventionnels [22]. On privilégiera un traitement conservateur à une chirurgie mutilante, compte tenu de la fréquence des métastases à distance. Les protocoles de chimiothérapie sont similaires à ceux des carcinomes épidermoïdes conventionnels.

Une surveillance clinique régulière et par scanner thoracique tous les six mois compte tenu du taux élevé de métastases et du site préférentiel pulmonaire.

La description nosologique, l'imputabilité de l'HPV dans les formes oropharyngées, et la valeur pronostique du pourcentage de contingent basaloïde restent à préciser [22,23].

Le carcinome épidermoïde papillaire (CEP)

Le *Papillary squamous cell carcinoma* (CEP) représente moins de 0,1 % des carcinomes épidermoïdes des VADS. Ses

caractéristiques épidémiologiques sont identiques à celles des carcinomes épidermoïdes conventionnels [24]. Les localisations les plus fréquentes sont le larynx [25] et la cavité orale [26]. Ces tumeurs sont assez peu lymphophiles (10 %) [6].

D'un point de vue anatomopathologique, les CEP sont caractérisés par une architecture papillaire prédominante avec de fins axes conjonctivo-vasculaires tapissés de cellules néoplasiques à différenciation épidermoïde, mais avec peu ou pas de maturation kératinisée en surface. Les cellules sont généralement immatures de type basal et présentent des atypies cytonucléaires. La composante endophytique (infiltrante) du CEP s'associe à une composante exophytique, volontiers disposée en digitations en doigts de gant au sein du chorion. Les principaux diagnostics différentiels sont les carcinomes épidermoïdes in situ. Les papillomes, les hyperplasies papillaires bénignes et le carcinome verruqueux se distinguent des CEP car ils sont constitués de cellules non atypiques.

Le bilan n'est pas différent de celui des carcinomes épidermoïdes conventionnels. Compte tenu du faible taux de métastases à distance (< 10 %), la réalisation d'autres examens ne paraît pas nécessaire [27].

Le traitement de choix est la chirurgie [27]. Le traitement des aires ganglionnaires en cas de cou N0 clinique et radiologique n'est pas nécessaire en cas de tumeur de petite taille (T1-T2), alors qu'il doit être systématique en cas de tumeur localement évoluée (T3-T4), même si le pourcentage d'envahissement histologique ganglionnaire n'excède pas 10 %. La radiosensibilité des CEP étant rapportée comme équivalente à celle des carcinomes épidermoïdes conventionnels [27], les indications de radiothérapie sont identiques. Les données de la littérature concernant la chimiothérapie en cas de CEP sont rares, et suivent donc celles des carcinomes épidermoïdes conventionnels.

En cas de tumeur T1-T2, compte tenu du très faible risque de métastase ganglionnaire et à distance, une surveillance clinique simple paraît suffisante. En cas de tumeur localement avancée T3-T4, la surveillance est identique à celle des carcinomes épidermoïdes conventionnels. La question du pronostic associé à l'importance de la composante papillaire exophytique pourrait être explorée par des études anatomocliniques.

Le carcinome à cellules fusiformes (CECF)

Le *Spindle cell squamous cell carcinoma* (CECF) représente 0,5 % à 3 % des carcinomes épidermoïdes des VADS [28]. Le terme de carcinosarcome, parfois improprement utilisé comme synonyme, est à proscrire car il implique la collision d'éléments de malignité d'origine différente, épithéliaux et mésenchymateux. Le terme de carcinome sarcomatoïde n'est pas non plus conseillé car il expose à des confusions, en pratique clinique, avec les sarcomes, dont le traitement est très différent. Il faut également souligner que la définition OMS 2017 du CECF intègre désormais les carcinomes à cellules géantes [2].

Les localisations des CECF sont le larynx (46 %), l'oropharynx (20 %), la cavité orale, l'hypopharynx et les sinus [28-30]. Les CECF sont surtout décrits au-delà de la 6^e décennie [30] avec un sex ratio de 5 : 1 pour les hommes. Le rôle du tabac et de l'alcool est démontré [30], celui d'une irradiation préalable controversé [29-31]. Les CECF sont généralement exophytiques et d'aspect polypoïde ou végétant. Parfois ulcérés en surface, ils peuvent s'infecter et se présenter comme un abcès.

D'un point de vue anatomopathologique, les CECF comportent une prolifération tumorale épithéliale avec des caractères morphologiques architecturaux et cytologiques pouvant simuler un sarcome. On observe une architecture en faisceaux plus ou moins enchevêtrés et une cellularité faite d'une proportion variable de cellules fusiformes au noyau allongé, parfois ovoïde et de cellules pléomorphes atypiques avec mitoses. Il faut rechercher l'association à un contingent épidermoïde in situ ou invasif, souvent retrouvé en dehors de la zone ulcérée, à la base d'implantation de la tumeur. Il peut exister une zone de transition entre le contingent épidermoïde de surface et la composante fusiforme. La présence de cette zone de transition permet d'affirmer le diagnostic et d'éviter un faux diagnostic de sarcome, mais son absence ne permet pas d'exclure le diagnostic de CECF. Des cellules géantes multinucléées et des foyers à différenciation hétérologue (d'allure ostéo-, chondro- ou rhabdomyosarcomateuse) peuvent être associés. Le stroma est d'aspect variable (hyalin ou lâche et myxoïde) [32]. Au moindre doute diagnostique, il convient de réaliser une étude immunohistochimique : les marqueurs épithéliaux tels que AE1/AE3 et CAM 5.2 permettent dans la plupart des cas d'affirmer le diagnostic [31]. Cependant, même en l'absence de positivité des marqueurs épithéliaux, le CECF ne peut être formellement exclu. Dans ces cas, la p63, positive dans plus de la moitié des CECF, peut-être utile [33]. La non-diploïdie est fréquente [31]. Le diagnostic différentiel est dominé par les sarcomes qui sont rares dans cette localisation (léiomyosarcome, fibrosarcome, histiocytofibrome malin angiosarcome voire sarcome ostéogénique) Il est important pour le diagnostic différentiel de tenir compte de l'âge du patient et de la présentation clinique.

Le bilan est similaire à celui des carcinomes épidermoïdes conventionnels avec si possible un TEP-scanner compte tenu du taux de métastases élevé. La survie spécifique des CECF à 5 ans est de 85 % pour les formes glottiques et de 52 % pour les tumeurs non glottiques laryngées [34]. En particulier, la localisation à l'oropharynx et/ou la cavité orale est associée à 70 % de récives locales, 30 % de métastases et une survie à 3 ans qui peut être réduite à 28 % [28,31,35]. Même pour les formes laryngées, des récives peuvent survenir jusqu'à 45 % des cas [29,30]. En dehors des formes polypoïdes précoces laryngées, le pronostic des CECF est donc plus péjoratif que celui des carcinomes épidermoïdes conventionnels.

La chirurgie suivie de radiothérapie semble être le traitement de choix [34]. Pour les tumeurs de la cavité orale ou de

l'oropharynx, même de petite taille (T1 ou T2), une radiothérapie postopératoire peut cependant être discutée compte tenu du risque élevé de récurrence. Pour les autres stades, le traitement est similaire à celui des carcinomes épidermoïdes conventionnels. La composante sarcomatoïde est a priori peu radiosensible. Cependant, compte tenu du taux de récurrence, un traitement adjuvant par radiothérapie doit être discuté [30] dans des indications similaires à celles des carcinomes épidermoïdes conventionnels avec possibilité de discuter d'une chimiothérapie concomitante. Les modalités de surveillance sont identiques à celle des carcinomes épidermoïdes conventionnels des VADS. Une relecture systématique des cas de CECF pourrait être utile au même titre que pour les sarcomes ORL pourrait être utile. De même, des études cas-témoin pourraient être utiles pour valider la place de la radiothérapie adjuvante.

Les carcinomes adénoquameux (CAS)

Les *Adenosquamous carcinomas* (CAS) comportent une double différenciation, glandulaire et malpighienne. Cent cas environ ont été rapportés. La localisation la plus fréquente est le larynx [36,37], puis la cavité orale ou l'oropharynx [37] et plus rarement l'hypopharynx ou les sinus. Leur présentation clinique est non spécifique [38]. Les CAS sont rencontrés 2 à 4 fois plus souvent chez l'homme que chez la femme, entre la sixième et la septième décennie [38,39]. L'alcool et le tabac sont des facteurs de risque reconnus. Le rôle du reflux gastro-œsophagien est controversé. Le pronostic de ces tumeurs est plus péjoratif que celui d'un carcinome épidermoïde conventionnel, même après ajustement sur le site primitif et le statut HPV [40].

L'origine de ces tumeurs est discutée. L'hypothèse retenue par l'OMS est celle d'une origine épithéliale de surface. Pour d'autres, les CAS dérivent des glandes salivaires accessoires. D'un point anatomopathologique, le CAS est une variante biphasique des carcinomes épidermoïdes associant du carcinome épidermoïde conventionnel (invasif et/ou in situ) et des foyers d'adénocarcinome [39,41]. Il n'y a pas de proportion de contingent adénocarcinomateux minimale pour établir le diagnostic [40]. Un aspect de kératinisation du contingent épidermoïde est classique et une dysplasie du revêtement de surface est fréquemment associée. Le contingent glandulaire est souvent distinct mais contigu et en profondeur par rapport à la composante épidermoïde du CAS et il n'y a pas de cellules intermédiaires ni de translocation MAML2 [37,39]. Le CAS ne comporte pas de composante kystique bordée de cellules mucosécrétantes. En immunohistochimie, le contingent épidermoïde est p63+. Le contingent adénocarcinomateux est ACE+, CK7+ et exprime également les cytokératines de bas poids moléculaire. Les deux contingents sont positifs avec les cytokératines de haut poids moléculaire et sont tous deux négatifs pour la CK20. Le diagnostic différentiel est dominé par les carcinomes épidermoïdes conventionnels lorsque les biopsies sont superficielles avec le risque que le contingent adénocarcinomateux ne soit

pas représenté. Un autre piège diagnostique est le carcinome mucoépidermoïde qui se caractérise par la présence de cellules intermédiaires ou transitionnelles. Le contingent glandulaire produit une mucosécrétion intra- et extra-cellulaire intraluminale (PAS, bleu Alcian et mucicarminé +) ; ces colorations spéciales ne sont généralement requises qu'en cas de doute. Un autre diagnostic différentiel est le carcinome épidermoïde acantholytique qui n'exprime ni l'ACE ni la mucine. Le diagnostic histologique de CAS est difficile à partir de biopsies et nécessite l'exérèse de la tumeur pour une étude histologique exhaustive, notamment en profondeur [38,39].

Les CAS présentent des métastases ganglionnaires au diagnostic dans environ 75 % des cas [38,42]. Des formes multifocales d'emblée sont rapportées dans environ 20 % des cas. Le bilan est similaire à celui des carcinomes épidermoïdes conventionnels. Des métastases surviennent dans 25 % des cas dans le suivi [38]. Les métastases, ganglionnaires et viscérales, peuvent se présenter histologiquement soit comme la tumeur primitive, soit sous la forme de l'un ou de l'autre des deux contingents seulement [42]. Chez un patient aux antécédents de cancer ORL, une lésion pulmonaire étiquetée adénocarcinome doit faire l'objet d'un immunomarquage par l'anticorps anti-TTF1, qui doit être négatif en cas de CAS.

À stade égal, les CAS ont un pronostic plus péjoratif par rapport aux carcinomes épidermoïdes conventionnels [36] et ont une survie globale à 5 ans entre 13 % et 50 % [36-39,43,44]. L'âge élevé, la taille tumorale, le stade tumoral sont des facteurs pronostiques péjoratifs [38,43,44].

En l'état actuel de nos connaissances, il faut conseiller une attitude plutôt agressive, chirurgicale suivie d'un traitement adjuvant adapté aux données histopronostiques. Le curage ganglionnaire est systématique en raison de l'envahissement ganglionnaire très fréquent. Selon une série de 235 patients du registre américain (SEER) [44], la radiothérapie postopératoire est justifiée par la fréquence des récurrences locorégionales dans les mois qui suivent une chirurgie seule [38,39]. Les indications de chimiothérapie sont, par défaut de données spécifiques, les mêmes que ceux des CE conventionnels.

La surveillance post-thérapeutique doit être rapprochée car les événements évolutifs sont fréquents : récurrences locales chez 70 % des patients, métastases ganglionnaires 75 % et métastases à distance 25 %. Les métastases à distance sont le plus souvent pulmonaires (45 %) mais peuvent être hépatiques, rénales, osseuses voire cutanées [38,39]. Le TEP-scanner pourrait ainsi être proposé du fait de la fréquence et des sites métastatiques inhabituels.

Du fait de la problématique de nécessité de biopsies profondes et de diagnostics parfois postopératoires de CAS après la chirurgie d'un carcinome épidermoïde conventionnel, une analyse radiomique pourrait être intéressante afin de voir s'il y a une signature radiologique spécifique pour ce variant histologique. Des études cas-témoins par rapport au carcinome épidermoïde

conventionnel et des études spécifiques sur les traitements médicaux pourraient être utiles pour affiner les stratégies de traitement.

Le carcinome lymphoépithélial (CLE)

Le *Lymphoepithelial carcinoma* (CLE) des VADS (hors nasopharynx) représente 0,8 à 2 % des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx (anneau de Waldeyer), de la cavité orale, et 0,2 % des CE du larynx et de l'hypopharynx [45]. Il a des similitudes avec le carcinome nasopharyngé indifférencié et il comporte une prolifération épithéliale épidermoïde plus ou moins indifférenciée intriquée à une composante lympho-plasmocytaire non tumorale. Au niveau laryngé, la lésion est souvent supraglottique, et occasionnellement développée sur laryngocèle. Les hommes sont concernés dans 80 % des cas. L'âge moyen est de 62 ans. Contrairement aux carcinomes indifférenciés du nasopharynx, les CLE touchent volontiers les Caucasiens. L'exposition aux carcinogènes classiques (tabac et alcool) est rapportée pour les CLE du larynx et de l'hypopharynx mais est moins constante que dans les carcinomes épidermoïdes conventionnels. Le virus EBV ne joue possiblement qu'un rôle limité dans l'histogénèse et dans le pronostic des CLE chez les Caucasiens [46]. Toutes localisations confondues, des métastases ganglionnaires cervicales sont présentes au diagnostic dans plus de 75 % des cas [47]. D'un point de vue anatomocytopathologique, le CLE a un aspect macroscopique non spécifique et polymorphe. Sa présentation microscopique est caractérisée par une étroite intrication des cellules tumorales épidermoïdes avec une population de petits lymphocytes matures non tumoraux (\pm quelques plasmocytes). Les cellules immunes infiltrant les massifs tumoraux épithéliaux et abondent dans le stroma alentour. Les cellules tumorales sont de grande taille, peu différenciées et non kératinisées, au cytoplasme à limites mal définies, amphophile ou légèrement éosinophile, cernant un noyau hypertrophié, arrondi ou ovalaire, à chromatine souvent vésiculeuse et ponctuée d'un volumineux nucléole central. Les cellules tumorales s'agencent en massifs pleins ou en nappes d'allure volontiers syncytiale. L'épithélium de surface est intact (oropharynx) ou le siège de carcinome épidermoïde in situ (larynx). En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment les marqueurs épithéliaux (AE1-AE3) et l'EMA, tandis que la population lymphocytaire est négative pour ces marqueurs mais exprime les marqueurs lymphocytaires. Une altération de l'expression de p53 est fréquente [47]. L'implication de l'EBV est recherchée par la présence du génome (charge virale ADN circulante ou EBER en hybridation in situ ARN) ou par la présence de l'EBV (LMP1 en immunohistochimie) au sein des cellules tumorales. Des tumeurs composites associant CLE et CE conventionnel ont été décrites (10 à 75 % de carcinome épidermoïde conventionnel dans le CLE) [47]. Les localisations secondaires sont alors soit purement de type CLE, soit également composites. Les principaux diagnostics différentiels sont le carcinome épidermoïde peu différencié à stroma

inflammatoire lymphocytaire, qui ne pénètre cependant pas les massifs tumoraux. Un lymphome et des tumeurs épithéliales à stroma lymphocytaire, telles que le carcinome mucoépidermoïde de haut grade, doivent être également éliminés.

Les sérologies n'ont plus de place dans le bilan qui comporte une pan-endoscopie, un scanner ORL injecté et un TEP-scanner en raison de la lymphophilie de ces tumeurs. Le pronostic des CLE est différent selon la localisation dans les VADS. La localisation « VADS basses » (larynx, hypopharynx) semble plus péjorative, avec une survie médiane de l'ordre de 30 mois [47]. La localisation oropharyngée est, en revanche, associée à un excellent pronostic. Pour les CLE amygdaliens (1 % des CE amygdaliens), le contrôle local à 10 ans est de 77 %, meilleur que pour les carcinomes épidermoïdes conventionnels [48].

La plupart des cas publiés ont été opérés. La place de la chirurgie est cependant discutable, notamment dans les localisations oropharyngées, étant donné :

- la radiosensibilité des CLE ;
- les résultats similaires entre radiothérapie et chirurgie ;
- l'atteinte ganglionnaire volontiers bilatérale.

Les modalités d'irradiation sont identiques à celles des carcinomes épidermoïdes conventionnels à ceci près que le risque d'atteinte ganglionnaire est élevé et doit être pris en compte. En l'absence de consensus entre une chimiothérapie de type carcinome épidermoïde ou *Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type* (UCNT), le schéma des carcinomes épidermoïdes conventionnels reste le standard [45,47]. Une irradiation pourrait être recommandée en première intention du fait de leur radiosensibilité dans les formes oropharyngées [49], et l'analogie aux UCNT plaide pour une potentialisation systématique par du cisplatine, voire un traitement d'induction. Dans les autres localisations, la stratégie est similaire à celle des carcinomes épidermoïdes conventionnels.

Du fait du risque d'apparition de métastases ganglionnaires et à distance, la surveillance doit être rapprochée et inclure un scanner thoracique et ORL ou un TEP-scanner.

Des études multicentriques épidémiologiques, moléculaires et pronostiques propres à cette entité dans cette localisation pourraient être utiles en incluant une étude du rôle de l'EBV et cofacteurs (virus, tabac, environnement), et pour définir la place de la chirurgie dans la prise en charge de ces patients étant donné la radiochimiosensibilité des CLE.

Discussion

Cette classification des variants fait apparaître des pronostics assez différents par rapport aux carcinomes épidermoïdes conventionnels. Il apparaît donc important d'être en mesure de suspecter et identifier correctement ces différents variants pour proposer une thérapeutique adaptée. Il faut noter des difficultés de terminologie et nosologie qui ont abouti à la disparition de certains variants entre la classification OMS 2005 et 2017 [2]. Ainsi, les carcinomes à cellules géantes sont

désormais intégrés aux carcinomes épidermoïdes à cellules fusiformes, et les carcinomes cuniculatum désormais intégrés aux carcinomes verruqueux. De la même façon, la terminologie est évolutive, dans un but de meilleure classification diagnostique et pronostique. Ainsi, l'appellation de carcinome sarcomatoïde doit être abandonnée même si elle persiste dans des publications récentes, pour être remplacée par celle de carcinome épidermoïde à cellules fusiformes. D'autres changements d'appellation, comme pour les carcinomes acantholytiques, qui doivent être décrits comme carcinomes adénoïdes, devront probablement mentionner les différentes appellations dans les comptes rendus anatomopathologiques avant d'être intégrées par les cliniciens dans leurs stratégies thérapeutiques. Des clarifications nosologiques apparaissent encore nécessaires pour certains variants comme les carcinomes basaloides. Les variations géographiques retrouvées pour ce variant semblent mimer celles de l'épidémiologie des carcinomes épidermoïdes conventionnels HPV+. La génomique somatique pourrait peut-être contribuer à mieux classer ces variants et en déterminer le comportement avec des analyses moléculaires complémentaires [50]. De façon plus générale, il est rapporté de façon non systématique des associations entre ces variants et le HPV, mais l'interprétation de cette association est rendue difficile par la rareté des cas et

l'absence de description poussée de la caractérisation du HPV par non seulement un marquage anti p16 mais également une *polymerase chain reaction* (PCR) ou des analyses ARN.

Pour certains variants comme le carcinome épidermoïde à cellules fusiformes, le diagnostic peut être particulièrement difficile et l'erreur diagnostique a un impact thérapeutique majeur. Dans ces cas, il pourrait être recommandé une relecture anatomopathologique ORL spécialisée systématique via des réseaux spécialisés [51]. De la même façon, un enregistrement de ces variants (matériel tissulaire et données cliniques) dans des bases de données pourrait être encouragé afin d'augmenter le niveau de preuve et améliorer la prise en charge des patients atteints de ces variants rares.

Conclusion

La caractérisation des variants des carcinomes épidermoïdes conventionnels peut avoir des implications thérapeutiques importantes, justifiant le plus souvent une approche spécifique et des analyses moléculaires poussées, voire une relecture centralisée par des réseaux experts.

Déclaration de liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Lopez F, Hunt JL, Nixon IJ, Rinaldo A, Williams MD, Cardesa A, et al. How phenotype guides management of the neuroendocrine carcinomas of the larynx. *J Laryngol Otol* 2018;132(7):568-74.
- [2] El-Naggar AK, Chan JK, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. Fourth edition, 2018, 0-348 p.
- [3] Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, et al. National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer* 2001;92(1):110-20.
- [4] Orvidas IJ, Olsen KD, Lewis JE, Suman VJ. Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. *Head Neck* 1998;20(3):197-203.
- [5] Patel KR, Chernock RD, Zhang TR, Wang X, El-Mofty SK, Lewis Jr JS. Verrucous carcinomas of the head and neck, including those with associated squamous cell carcinoma, lack transcriptionally active high-risk human papillomavirus. *Hum Pathol* 2013;44(11):2385-92.
- [6] Devaney KO, Ferlito A, Rinaldo A, El-Naggar AK, Barnes L. Verrucous carcinoma (carcinoma cuniculatum) of the head and neck: what do we know now that we did not know a decade ago? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(4):477-80.
- [7] Kraus FT, Perezmesa C. Verrucous carcinoma. Clinical and pathologic study of 105 cases involving oral cavity, larynx and genitalia. *Cancer* 1966;19(1):26-38.
- [8] Patel KR, Chernock RD, Sinha P, Muller S, El-Mofty SK, Lewis Jr JS. Verrucous carcinoma with dysplasia or minimal invasion: a variant of verrucous carcinoma with extremely favorable prognosis. *Head Neck Pathol* 2015;9(1):65-73.
- [9] Tharp ME 2nd, Shidnia H. Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995;105(4 Pt 1):391-6.
- [10] Karagozoglu KH, Buter J, Leemans CR, Rietveld DH, van den Vijfeijken S, van der Waal I. Subset of patients with verrucous carcinoma of the oral cavity who benefit from treatment with methotrexate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012;50(6):513-8.
- [11] Prasad KK, Kaur S. Acantholytic squamous cell carcinoma of the oral cavity: an uncommon histological variant of squamous cell carcinoma. *Minerva Stomatol* 2010;59(6):377-80.
- [12] Sajin M, Hodoroagea Prisacaru A, Luchian MC, Patrascu OM, Dumitru A, Costache D, et al. Acantholytic squamous cell carcinoma: pathological study of nine cases with review of literature. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(2):279-83.
- [13] Gu X, Jiang R, Fowler MR. Acantholytic squamous cell carcinoma in upper aerodigestive tract: histopathology, immunohistochemical profile and epithelial mesenchymal transition phenotype change. *Head Neck Pathol* 2012;6(4):438-44.
- [14] Gonzalez-Vela MC, Val-Bernal JF, Mayorga M, Zaldumbide L, Bascones M. Adenoid squamous cell carcinoma of the larynx: an uncommon histological variant of squamous cell carcinoma. *APMIS* 2006;114(6):470-3.
- [15] Kusafuka K, Ebihara M, Ishiki H, Takizawa Y, Iida Y, Onitsuka T, et al. Primary adenoid squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Pathol Int* 2006;56(2):78-83.
- [16] Zidar N, Gale N, Zuperc A, Dovsak D. Pseudovascular adenoid squamous-cell carcinoma of the oral cavity—a report of two cases. *J Clin Pathol* 2006;59(11):1206-8.
- [17] Kerawala CJ. Acantholytic squamous cell carcinoma of the oral cavity: a more aggressive entity? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47(2):123-5.
- [18] Chernock RD, Lewis Jr JS, Zhang Q, El-Mofty SK. Human papillomavirus-positive basaloid squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a distinct clinicopathologic and

- molecular subtype of basaloid squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 2010;41(7):1016-23.
- [19] Thariat J, Ahamad A, El-Naggar AK, Williams MD, Holsinger FC, Glisson BS, et al. Outcomes after radiotherapy for basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study. *Cancer* 2008;112(12):2698-709.
- [20] Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: location means everything. *J Surg Oncol* 2014;109(6):616-22.
- [21] Serrano MF, El-Mofty SK, Gnepp DR, Lewis Jr JS. Utility of high molecular weight cytokeratins, but not p63, in the differential diagnosis of neuroendocrine and basaloid carcinomas of the head and neck. *Hum Pathol* 2008;39(4):591-8.
- [22] Soriano E, Faure C, Lantuejoul S, Rey E, Bolla M, Brambilla E, et al. Course and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a case-control study of 62 patients. *Eur J Cancer* 2008;44(2):244-50.
- [23] Winzenburg SM, Niehans GA, George E, Daly K, Adams GL. Basaloid squamous carcinoma: a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119(5):471-5.
- [24] Suarez PA, Adler-Storzhz K, Luna MA, El-Naggar AK, Abdul-Karim FW, Batsakis JG. Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic and molecular study. *Head Neck* 2000;22(4):360-8.
- [25] Dutta R, Husain Q, Kam D, Dubal PM, Baredes S, Eloy JA. Laryngeal papillary squamous cell carcinoma: a population-based analysis of incidence and survival. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;153(1):54-9.
- [26] Fitzpatrick SG, Neuman AN, Cohen DM, Bhattacharyya I. Papillary variant of squamous cell carcinoma arising on the gingiva: 61 cases reported from within a larger series of gingival squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2013;7(4):320-6.
- [27] Thompson LD, Wenig BM, Heffner DK, Gnepp DR. Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: a clinicopathologic series of 104 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(5):718-24.
- [28] Gerry D, Fritsch VA, Lentsch EJ. Spindle cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: an analysis of 341 cases with comparison to conventional squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123(8):576-83.
- [29] Olsen KD, Lewis JE, Suman VJ. Spindle cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(1):47-52.
- [30] Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, Heffner DK. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26(2):153-70.
- [31] Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Spindle cell carcinoma of the larynx: review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1997;28(6):664-73.
- [32] Gupta R, Singh S, Hedau S, Nigam S, Das BC, Singh I, et al. Spindle cell carcinoma of head and neck: an immunohistochemical and molecular approach to its pathogenesis. *J Clin Pathol* 2007;60(5):472-5.
- [33] Lewis JS, Ritter JH, El-Mofty S. Alternative epithelial markers in sarcomatoid carcinomas of the head and neck, lung, and bladder-p63, MOC-31, and TTF-1. *Mod Pathol* 2005;18(11):1471-81.
- [34] Dubal PM, Marchiano E, Kam D, Dutta R, Kalyoussef E, Baredes S, et al. Laryngeal spindle cell carcinoma: a population-based analysis of incidence and survival. *Laryngoscope* 2015;125(12):2709-14.
- [35] Su HH, Chu ST, Hou YY, Chang KP, Chen CJ. Spindle cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: factors affecting outcome. *J Chin Med Assoc* 2006;69(10):478-83.
- [36] Dubal PM, Unsal AA, Echanique KA, Vazquez A, Reder LS, Baredes S, et al. Laryngeal adenosquamous carcinoma: a population-based perspective. *Laryngoscope* 2016;126(4):858-63.
- [37] Kass JI, Lee SC, Abberbock S, Seethala RR, Duvvuri U. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: molecular analysis using CRTC-MAML FISH and survival comparison with paired conventional squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2015;125(11):E371-6.
- [38] Keelawat S, Liu CZ, Roehm PC, Barnes L. Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2002;23(3):160-8.
- [39] Alos L, Castillo M, Nadal A, Caballero M, Mallofre C, Palacin A, et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology* 2004;44(6):570-9.
- [40] Mehrad M, Trinkaus K, Lewis Jr JS. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: a case-control study with conventional squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2016;10(4):486-93.
- [41] Fonseca FP, Ramos LM, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA, Santos-Silva AR. Oral adenosquamous carcinoma: evidence that it arises from the surface mucosal epithelium. *Histopathology* 2012;61(2):321-3.
- [42] Mokhtari S, Mohsenifar Z, Mokhtari S. Diagnostic histological features of metastatic lymph nodes in adenosquamous carcinoma. *Pathol Res Pract* 2012;208(6):360-2.
- [43] Schick U, Pusztaszeri M, Betz M, Ghadjar P, Demiroz C, Kaanders JH, et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: report of 20 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116(3):313-20.
- [44] Lee RJ, Lin T, Lee SA, Lee KK, Christensen RE. Importance of tumor extent in adenosquamous carcinoma of the head and neck: a retrospective cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124(2):114-20.
- [45] Marioni G, Mariuzzi L, Gaio E, Portaleone S, Pertoldi B, Staffieri A. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx. *Acta Otolaryngol* 2002;122(4):429-34.
- [46] Wenig BM. Lymphoepithelial-like carcinomas of the head and neck. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(1):74-86.
- [47] MacMillan C, Kapadia SB, Finkelstein SD, Nalesnik MA, Barnes L. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx and hypopharynx: study of eight cases with relationship to Epstein-Barr virus and p53 gene alterations, and review of the literature. *Hum Pathol* 1996;27(11):1172-9.
- [48] Kljjanienko J, Micheau C, Azli N, Cvitkovic E, Eschwege F, Marandas P, et al. Undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type of tonsil. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115(6):731-4.
- [49] Kermani W, Belcadhi M, Sriha B, Abdelkefi M. Epstein-Barr virus-associated lymphoepithelial carcinoma of the larynx. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132(4):231-3.
- [50] Saada-Bouزيد E, Milano G, Thariat J. Genomic characterization of head and neck squamous cell carcinoma: impact and challenges for therapeutic management. *Bull Cancer* 2018;105(9):820-9.
- [51] Badoual C, Baglin AC, Wassef M, Thariat J, Rey E, Janot F, et al. Pathologists and the French network of expertise on rare cancers ENT: the REFCORpath. *Ann Pathol* 2014;34(1):64-9.