

La carcinogenèse de l'adénocarcinome de l'ethmoïde aux poussières de bois

Carcinogenesis of the ethmoidal adenocarcinoma due to wood dust

De Gabory L.¹
Conso F.²
Barry B.³
Stoll D.¹
(Bordeaux, Paris)

Résumé

But de l'étude : identifier les mécanismes et les différentes étapes de la carcinogenèse de l'adénocarcinome de l'ethmoïde (ADKE) chez les travailleurs du bois. **Méthode :** revue systématique de la littérature et indexation selon les niveaux de preuves. **Résultats :** les poussières de bois inférieures à 10 µm se déposeraient sur les faces exo-sinusiennes de l'ethmoïde soit le cornet, le méat moyen, et, la fente olfactive. Le risque de développer un ADKE est élevé dès la première année d'exposition. Il n'est pas possible de savoir ce qui détermine la durée de la latence. Elle est le plus souvent supérieure à 30 ans et seul 10 % de la population atteinte a moins de 50 ans. L'instabilité chromosomique apparaît être pour la muqueuse respiratoire une des étapes majeures de processus de dégénérescence. Certains acteurs biomoléculaires et génétiques sont communs avec l'ADK colique, mais ils ne sont pas mis en jeu avec la même importance et les mêmes scénarii laissant apparaître des mécanismes bien distincts. Il y a pour l'ADKE des événements spécifiques dus aux facteurs anatomo-cliniques locaux et aux agents carcinogènes. Il n'a pas été identifié jusque là d'oncoprotéine ou d'immunomarquage jouant un rôle spécifique et majeur permettant d'isoler une cascade d'évènements génétiques et moléculaires prépondérante.

Mots-clés : Ethmoïde, adénocarcinome de l'ethmoïde, travailleurs du bois, poussières de bois.

Summary

Objectives: To recognize the mechanisms and the different oncogenic pathways of ethmoid adenocarcinoma (EADC) in woodworkers. **Methods:** A systematic review of the literature and evaluation according to scientific evidences. **Results:** Wood dust less than 10 µm settles on the external aspects of the ethmoid sinus that is the middle turbinate, the middle meatus and the olfactory cleft. The risk of developing an EADC is important from the first year. It is impossible to know what determines the latency period. Usually, this period exceeds 30 years and only 10% of patients are younger than 50 years of age. Chromosomal instability of the respiratory mucosa appears to be one of the major phases in the oncogenic process. Certain biomolecular and genetic factors are shared with the adenocarcinoma of the colon but they are not activated with the same importance and in the same context suggesting two distinct mechanisms of evolution. The local anatomo-clinical setting in the nasal cavity and carcinogenic substances in the wood dust play a key specific role in the development of EADC. No oncoproteins or immunohistochemistry features were identified in the process suggesting a cascade of genetic or molecular series of events.

Key-words: Ethmoid sinus, sinus cancer, adenocarcinoma, woodworker, wood dust.

INTRODUCTION

S'il existe des adénocarcinomes de l'ethmoïde (ADKE) sans cause évidente, plus de 80 % d'entre eux sont dus aux poussières de bois [1, 2]. En France, les travailleurs du bois représentent environ 308 000 salariés

exposés, soit 1,3 % de la population active, sans tenir compte des salariés retraités [3]. D'autre part, il est recensé environ 200 nouveaux cas par an d'ADKE dans notre pays dont seulement 80 sont reconnus comme maladie professionnelle [4, 5].

A la date de rédaction de ce travail, il n'existe pas à notre connaissance dans la littérature, de publication faisant part à proprement parler de la carcinogenèse de cette lésion. Les études cliniques disponibles cherchent à évaluer l'efficacité de sa prise en charge thérapeutique. La faiblesse de son incidence et la faible taille des échantillons étudiés expliquent le choix d'une méthodologie rétrospective. On ne dispose donc pas d'essais cliniques comparatifs, randomisés, à grandes échelles afin d'obtenir des preuves thérapeutiques d'un niveau supérieur et

1. CHU Pellegrin, Pôle FX Michelet, Clinique Universitaire d'O.R.L. et Chirurgie Cervico-Faciale, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux cedex, France.
E-mail: ludovic.de-gabory@chu-bordeaux.fr
2. Faculté de médecine Paris Descartes, Département Universitaire de Médecine du Travail, 24 rue du Faubourg St-Jacques, 75014 Paris, France.
3. Hôpital Bichat Claude Bernard, Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

Article reçu : 01/03/09

accepté : 05/06/09

des informations scientifiques phéno-génotypiques validées sur les étapes de sa carcinogénèse.

Peu d'équipes ont essayé de déterminer ces différentes étapes. Les similitudes histomorphologiques en microscopie optique de l'ADKE avec l'ADK colique, l'ont fait rapprocher de cette lésion et les axes de recherche pour la forme naso-sinusiennne ont donc été calqués sur les étapes biomoléculaires et génétiques de la carcinogénèse colique. Cependant, ces deux lésions apparaissent très différentes par leurs caractéristiques épidémiologiques : prévalence, incidence, agent causal, clinique.

Un effort de synthèse sur les mécanismes carcinogénétiques de l'ADKE a été réalisé à l'occasion de l'élaboration des recommandations nationales sur la surveillance des travailleurs exposés aux poussières de bois, à la demande de la société française de médecine du travail et, en collaboration avec les sociétés françaises d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, de santé publique et du cancer. L'objectif de ce travail était de rassembler et d'analyser au travers d'une revue de la littérature les données nécessaires à la compréhension des différentes étapes de sa carcinogénèse en particulier celles portant :

- sur la répartition des poussières de bois dans les cavités naso-sinusiennes au cours de la respiration ;
- sur les données épidémiologiques des populations atteintes ;
- sur la compréhension des processus cellulaires, biomoléculaires et génétiques impliqués dans la genèse, la différenciation et la prolifération de cette lésion ;
- sur la confirmation ou non des similitudes avancées dans la littérature avec l'ADK colique.

METHODE

Les données bibliographiques ont été réunies à partir des bases de données PubMed et Medline (National Library of Medicine, U.S.A.), et de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Seules les publications en langues française et anglaise ont été analysées. La période de recherche va de 1963 à 2008. Les termes de recherche utilisés pour les stratégies d'interrogation ont été pour la base de l'INRS, «cancer et poussières de bois et surveillance médicale et dépistage». Pour les autres il s'agissait de : «cancer» or «cancers» and «wood» and «dust», «paranasal sinuses AND adenocarcinoma», «nose» and «nasal» and «particle deposition», «nose» and «air conditioning» and «air flow» and «numerical» and «simulation», «sinus» and «adenocarcinoma» and «cytokeratin» and «oncoprotein», «sinus» and «adenocarcinoma» and «APC» or «beta catenin», «sinus» and «adenocarcinoma» and «K-ras», «sinus» and «adenocarcinoma» and «TP53», «sinus» and «adenocarcinoma» and «MSH2» and «MLH1», «sinus» and «adenocarcinoma» and «metaplasia».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature. Les niveaux de preuves scientifiques fournis ont été mentionnés selon la classification proposée par la Haute Autorité de Santé (www.has-sante.fr).

RÉSULTATS

Etude de la répartition des poussières de bois dans les cavités naso-sinusiennes

On ne dispose pas à notre connaissance d'étude portant sur la répartition et la pénétration des poussières de bois à l'intérieur des cavités naso-sinusiennes. Cependant, les études *in vitro* et *in vivo* sur les caractéristiques rhéologiques du flux aérien, du devenir et de la répartition des particules artificiellement délivrées, nous permettent d'avoir une idée indirecte sur le devenir des poussières dans ces cavités.

Répartition des particules inhalées dans les fosses nasales

Keyhani et al ont montré sur une simulation numérique que si la vitesse de passage de l'air est maximale en dessous du cornet inférieur, seul 30 % du volume d'air inspiratoire passe dans cette région et 3 % dans la fente olfactive [6]. Si la vitesse de l'air inspiré est plus faible au niveau du deuxième courant aérien, soit entre le cornet moyen, le septum et le dos du cornet inférieur, il représente le courant aérien principal [6]. Sur d'autres modèles numériques, Chometon et al et Ishikawa et al retrouvent la même répartition des flux respiratoires et ce, que les conditions expérimentales initiales prévoient respectivement un flux laminaire (nombre de Reynolds $R = 1300$) ou un flux turbulent ($R = 2300$) [7, 8]. A la différence de Keyhani, ces deux auteurs trouvent que les vitesses sont maximales dans la région du méat et du cornet moyen. Par contre si cette région est alimentée directement par le flux aérien depuis la valve nasale, le méat inférieur est alimenté par mise en rotation de l'air autour du cornet correspondant. Ces trois auteurs sont d'accord pour conclure que les vitesses de circulation de l'air inspiré les plus faibles se situent dans la fente olfactive. Par ailleurs, ces modèles numériques permettent aussi de calculer les trajectoires des particules, de telle sorte que celles situées à la partie postérieure de la valve se propageraient en direction de l'arcade choanale, alors que celles situées dans la partie antérieure atteindraient la fente olfactive [7].

Le dépôt dans les cavités nasales de particules inspirées a été observé chez des volontaires sains [9, 10] mais aussi sur des modèles expérimentaux [11-13]. Ces résultats sont soumis à une grande variabilité en raison de l'importance des variations anatomiques [9, 11]. L'avantage principal des modélisations des cavités naso-sinusiennes est de permettre de faire varier les paramètres de déposition sans qu'interfèrent les variations anatomiques inter-sujets et les variations dues à la congestion muqueuse inter et intra-sujets. Ces modèles artificiels ne

reproduisent donc pas le cycle nasal ni le tapis mucociliaire. Dans ces conditions expérimentales les variables sont alors les paramètres de déposition : la taille des particules, leur densité, les différences de pression entre le vestibule et la choane, la surface de section de la cavité en tout point de sa profondeur et le débit [14, 15].

Pour les débits respiratoires représentatifs d'un rythme de repos à ceux d'un effort physique de moyenne intensité [16], la quantité de particules se déposant dans les fosses nasales serait d'autant plus grande que le débit inspiratoire augmente entre 10 et 40 L/min [15]. En pratique, pour ces intensités d'effort physique certains individus garderont une respiration nasale stricte ou passeront à une respiration mixte oro-nasale sans que l'on puisse avoir de facteurs prédictifs d'âge et de sexe sur ce comportement respiratoire [17, 18]. Or le travailleur du bois par la nécessité de développer une activité physique est soumis très probablement à une multitude de variations du rythme et de la pression inspiratoire au cours de son travail, ce qui doit jouer un rôle pour la pénétration des particules de bois dans les cavités nasales sans que pour autant nous en ayons la preuve expérimentale.

Zwartz et Guilmette ont retrouvé à partir de modèles expérimentaux une accumulation préférentielle de particules de 5,5 μm au niveau de la valve nasale. A cet endroit, toutes les particules subissent un brutal changement de direction et celles possédant une forte inertie ne peuvent suivre le courant aérien principal et s'accumulent à ce niveau [15]. En arrière de la valve, les particules restantes non impactées suivent les flux aériens principaux. Or, ces flux ne sont pas répartis de manière homogène sur toute la hauteur des fosses nasales [6]. Pour un débit inspiratoire de 10 L/min la majeure partie des particules se déposerait sur la région turbinale moyenne et dans le cavum [15]. D'autres auteurs retrouvent des résultats similaires avec des particules de 4 μm se déposant sur la tête du cornet moyen zone d'impact du courant aérien principal [12]. Zwart et Guilmette remarquent que lorsque le flux inspiratoire augmente de 20 à 40 L/min, les particules inhalées vont pénétrer plus en profondeur dans la cavité nasale, augmentant leur dépôt dans la région qu'ils appellent olfactive, correspondant en fait aux régions du cornet moyen et olfactive proprement dites [15]. Avec leurs conditions expérimentales, la surface d'impact se déplace vers le haut avec l'augmentation du débit, accentuant la répartition du dépôt dans la moitié supérieure de ces régions [15].

Sur des modèles géométriques obtenus à partir de coupes IRM de sujet sain, Schroeter et al en faisant varier la taille des particules entre 5 et 50 μm et les débits inspiratoires entre 7,5 et 30 L/min, obtiennent des proportions maximales de dépôts sur la valve nasale, les régions turbinales et la fente olfactive respectivement de 53, 20 et 3 % [19].

Chez l'homme sain, la partie antérieure de la fosse nasale (zone 1 et 2 de Cottle) apparaît être le segment

préférentiel de dépôt des particules inspirées dont la taille varie entre 1 et 30 μm [20, 21]. L'efficacité de ce filtre diminue avec la diminution de la taille des particules : 99,5 % des particules entre 10 et 30 μm sont arrêtées à ce niveau de la fosse nasale et seulement 60 % des particules entre 1 et 3 μm [20]. Le reste tend à se déposer en arrière de cette zone dans la région turbinale alors que les particules supérieures à 10 μm ayant passé le filtre antérieur s'accumulent dans le cavum. La décongestion de la muqueuse ne modifierait pas ou peu ce dépôt [21].

Les régions turbinales et olfactives sont donc probablement les sites principaux de dépôt sur la muqueuse respiratoire des poussières inhalées ayant passé la valve nasale. Au-delà, leur possibilité de contourner la tête du cornet moyen est probablement due au jeu du flux et de leur inertie. Or, la majorité des poussières de bois ont un diamètre supérieur ou égal à 10 μm [22, 23] et moins de 10 % des poussières auraient un diamètre inférieur à 10 μm [23]. Cependant, il existe des différences de granulométrie en fonction de l'usinage de la pièce de bois ainsi que des différences d'intensité d'exposition en fonction du poste de travail : décapage/meulage (médiane = 5,1 mg/m^3), ponçage (médiane = 3,6 mg/m^3), tournage (médiane = 2 mg/m^3) [24]. C'est probablement cette faible proportion de poussières dont le diamètre est inférieur à 10 μm qui participe à la genèse de l'ADKE.

Répartition des particules inhalées dans les cavités sinusiennes

La répartition d'une substance exogène délivrée en spray sur la muqueuse naso-sinusienne a pu être visualisée par méthode vidéoendoscopique et à l'aide de particules radioactives, sur cadavre et sujets sains [25, 26]. Selon les conditions expérimentales, environ 50 % de la dose se dépose sur la partie antérieure de la fosse nasale soit, le septum antérieur, la valve et la tête du cornet inférieur. Sans pour autant avoir de pourcentage, une plus faible portion se dépose (par ordre décroissant) sur la tête du cornet moyen, l'ager nasi, le bord libre du cornet moyen et le méat moyen.

D'autres équipes ont étudié la répartition de la triamcinolone marquée au carbone¹¹ délivrée en spray chez des sujets sains à l'aide du P.E.T. scan couplé à l'I.R.M. : 83 % de la dose administrée serait retrouvée dans les fosses nasales, 54 à 63 % dans la région turbinale, et uniquement 3 à 4 % dans les sinus frontal et maxillaire [27, 28].

Pour des particules délivrées en aérosols la pénétration dans les sinus dépend de plusieurs facteurs : du flux aérien à l'intérieur de la cavité, de la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur du sinus, de la taille des particules concernées, de leur répartition, de leur distribution dans l'aérosol et du diamètre et de la longueur du canal naso-sinusien. Sur modèle expérimental de sinus maxillaire, 3 % de la dose administrée d'un aérosol pénètre dans le sinus pour des particules d'un diamètre moyen de 3 à 10 μm et pour un gradient de

pression de 10 à 15 cm d'eau [13]. Il s'agit du même pourcentage de pénétration que celui retrouvé lors de l'administration d'un spray, sans pour autant disposer dans cette étude de la durée de l'aérosol.

On ne dispose pas à notre connaissance d'étude portant sur la pénétration de particules à l'intérieur des cavités ethmoïdales proprement dites. Les données précédentes donnent une photographie instantanée de la pénétration des particules dans les cavités sinusiennes. Elles ne sont pas le reflet d'une respiration ininterrompue dans une atmosphère contenant des poussières de bois. Cependant, elles amènent à penser que probablement une très faible quantité de poussières de bois pénètre à l'intérieur de l'ethmoïde.

Clairance mucociliaire

La clairance de la muqueuse normale est de 6 à 10 mm/min donnant un temps total de traversée du vestibule narinaire au pharynx de 10 à 15 minutes en moyenne [29]. Plusieurs auteurs pensent que 50 à 90 % de la dose administrée d'un spray est déglutie [30-32]. Cependant, chez le travailleur du bois la fréquence de la mucostase augmente avec la concentration en poussières inhalées [33]. Pour Ahman et al, la clairance augmente en fonction de la durée d'exposition [34]. Il est donc clair que les poussières de bois altèrent la clairance mucociliaire, favorisant la persistance dans les fosses nasales.

L'ensemble de ces données amène à penser que l'accumulation des poussières n'ayant pas été arrêtées par la valve et dont le diamètre est inférieur à 10 µm se ferait principalement sur les parois des structures nasales concernées par le courant aérien principal, soit, en pratique de part et d'autre du cornet moyen (niveau de preuve 2). Leur action carcinogène s'exerce probablement et préférentiellement sur l'épithélium du «carter» ethmoïdal et des régions adjacentes soit en pratique : la face médiale du processus unciforme, la face externe de la bulle mais surtout la face médiale du cornet moyen, le cornet supérieur, la fente olfactive, le recessus ethmoïdo-sphénoïdal et la muqueuse septale en regard. Ceci expliquerait les formes cliniques fréquemment rencontrées et les pédicules d'implantation observés en endoscopie [35] (niveau de preuve 4). Il n'est par contre pas décrit à notre connaissance d'adénocarcinome de la muqueuse respiratoire des zones 1 et 2 de Cottle. Il existe donc probablement au niveau des régions précédemment décrites, lieu de dépôts des poussières de bois et d'implantation de la tumeur, une ou plusieurs spécificités que l'on ignore permettant le développement de la lésion à cet endroit alors que l'ADK ne se développe pas sur le reste de la même muqueuse nasale. Par ailleurs la faible pénétration des particules inhalées à l'intérieur des cavités sinusiennes explique pourquoi il existe peu ou pas d'implantation isolée intra-ethmoïdale ou à point de départ dans les autres sinus de la face (sinus maxillaire, frontal et sphénoïdal).

Données épidémiologiques

Dans la plupart des séries rétrospectives, la pyramide des âges n'est pas disponible [2, 36-39]. Seul l'âge moyen au moment du diagnostic est le plus souvent cité, retrouvé autour de 60 ans [1, 2, 37-43]. Les âges extrêmes les plus faibles sont à notre connaissance 22, 31 et 37 ans [41-44]. Le nombre de patients dont l'âge est inférieur à 40 ans est le plus souvent absent : 1 patient sur 26 pour Leroux-Robert [42]. Dans notre expérience, la grande majorité des patients atteints de cette pathologie sont regroupés entre la 4ème et la 8ème décade de la vie (figure 1). Les données rétrospectives récentes monteraient qu'environ 10 % des patients atteints ont moins de 50 ans : 10 sur 95 (figure 1), 41 sur 418 [2]. Il apparaît donc possible d'avoir 30 ans et un ADKE mais nous ne connaissons pas pour ces patients les caractéristiques respectives de leur exposition. Dans ces études descriptives, les données individuelles d'exposition (intensité, durée) ne sont pas précisées. Il n'est pas précisé non plus l'âge du début et de fin d'exposition.

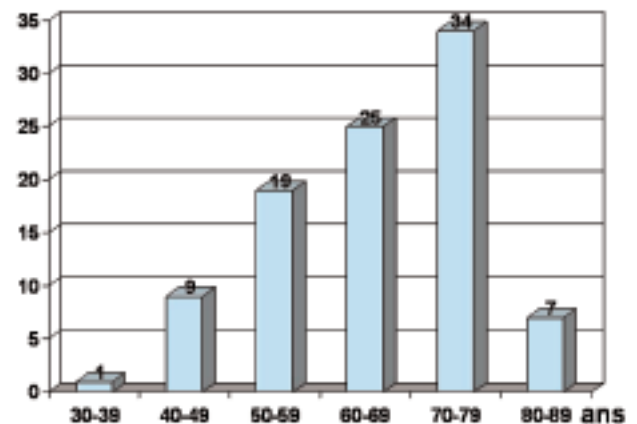


Fig. 1 : Pyramides des âges de 95 ADKE traités entre 1975 et 2006 dans le service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale du CHU Pellegrin Bordeaux.

La latence est reconnue comme étant le temps nécessaire pour l'apparition des premiers symptômes. Cependant ce délai a été rapporté différemment selon les auteurs : 10 ans pour Roux et al, 30 ans pour Sy et al depuis la fin de l'exposition jusqu'aux premiers symptômes [44, 45]. D'autres auteurs ont retrouvé une latence moyenne de 40 ans calculée à partir du premier jour d'exposition (extrême 7 à 70 ans) [46].

Les durées moyennes d'exposition aux poussières de bois rapportées sont le plus souvent longues (Tableau I). Ces moyennes sont peu représentatives du temps d'exposition nécessaire et suffisant pour développer l'adénocarcinome comme en témoigne le jeune âge de certains patients. Si une exposition courte et intense n'est pas synonyme d'apparition précoce de la lésion, il ne semble pas nécessaire par contre d'être exposé longtemps : 1 à 4 années d'exposition ne sont pas exceptionnelles

TABLEAU I : Moyennes et extrêmes, en années, des durées d'exposition aux poussières de bois.

Auteurs	Moyenne	Minimale	Maximale
Liétin [43]	25,6	2	44
Roux [40]	31,5	4	50
Moreau [37]	24	2	46
George [36]	26	1	50
Choussy [2]	31	4	49
Jegoux [41]	31,5	3	50
Leroux-Robert [42]	40	22	54
Sy [44]	24	1	58

(Tableau I). Dans la population décrite par Stoll et al 6,35 % des patients présentaient une durée d'exposition inférieure ou égale à 10 ans [1]. Pour Roux et al, 3,7 % des patients [45] et 3,8 % pour Jegoux et al [41], avaient une durée d'exposition inférieure à 5 ans. Les médianes d'exposition apparaissent plus représentatives de la dose et de la durée d'exposition nécessaire et suffisante pour provoquer une dégénérescence par rapport à l'ensemble de la population atteinte : 11 ans pour Bimbi et al [47] (niveau de preuve 4). Mais le facteur prépondérant dans le déterminisme cellulaire à évoluer vers cette lésion apparaît être le temps écoulé à partir du moment où le seuil de toxicité est atteint. De telle sorte qu'au-delà d'un an d'une exposition suffisante, il est possible de développer cette tumeur, quel qu'en soit le délai de latence, et qu'en général ce délai est habituellement long : quelques années pour les plus courts (7 ans) jusqu'à plus de 30 ans pour les plus longs [47, 48] (niveau de preuve 4).

Il n'est pas possible à l'heure actuelle de savoir si la longueur de la période de latence est dépendante de l'intensité d'exposition et/ou de l'âge de début d'exposition. Demers et al ont analysés 12 enquêtes cas-témoins de différents pays regroupant 930 patients atteints de cancers naso-sinusiens et 3136 témoins [48]. Le risque d'avoir un ADKE augmentait avec l'intensité d'exposition : Odd Ratio (OR) = 0,6 ; Intervalle de Confiance (IC) 95 % = 0,1-4,7 pour les expositions faibles, OR = 3,1 ; IC 95 % = 1,6-6,1 pour les expositions modérées, OR = 45,5 ; IC 95 % = 28,3-72,9 pour les expositions fortes). Le risque était aussi fonction de la durée d'exposition montrant une élévation importante des Odds Ratio : OR = 1,08 ; IC = 95 % = 1,07-1,09 par année, OR = 5,3 ; IC 95 % = 2,5-11,1 pour des durées inférieures à 5 ans, OR = 10,7 ; IC = 95 % = 5,2-22,3 pour des durées de 10 à 19 ans et OR = 36,7 ; IC 95 % = 22,0-61,3 pour des durées supérieures ou égales à 30 ans (niveau de preuve 2). Ils précisent par ailleurs que même pour des durées d'exposition courte (< à 5 ans) le risque était élevé. Pour cette équipe, la répartition globale des populations atteintes tend à être le reflet du risque relatif qui augmente, avec la durée d'exposition : avant 20 ans d'exposition, il est de 1 par an, de 4,1 entre 20 et 29 ans et de 17,4 après 30 ans [48].

Etude du comportement tumoral

Aspects macroscopiques : données cliniques.

Les travailleurs du bois ont plus souvent des irritations nasales, un écoulement et/ou une obstruction qu'une population non exposée : OR respectivement de 2,57, 2,93 et 2,06 [49]. Les symptômes et signes cliniques initiaux de l'ADKE sont tardifs et non spécifiques. Ils ne nous renseignent pas sur sa carcinogénèse. Il s'agit le plus souvent d'une obstruction nasale (76,3 %) d'épistaxis (47,8 %) et/ou d'une rhinorrhée (19,6 %) [44].

Le processus bourgeonnant occupant les espaces libres avant de refouler et d'envahir les structures voisines (os, orbite, méninge), les signes méningés et neurologiques sont tardifs et synonymes d'une lésion extensive au pronostic péjoratif.

Les bases d'implantation n'étaient jusqu'à récemment pas visibles, la majorité des patients étant porteurs de lésions avancées au moment du diagnostic [2, 50]. Cependant, l'endoscopie et la résection tumorale initiale au microdébrideur sous anesthésie générale ont permis de mettre en évidence que les pédicules d'implantation se situaient dans la fente olfactive et non dans les cavités ethmoïdales [35].

Toutes les équipes s'accordent pour dire que ce cancer est peu lymphophile. Les adénopathies cervicales inaugurales sont exceptionnelles et ne sont pas non plus une localisation prépondérante des récidives régionales [2, 44, 50]. On ne retrouve pas dans la littérature d'argument biomoléculaire ou génétique permettant d'expliquer ce comportement cellulaire.

Le pronostic est lié en premier aux récidives locales et non aux métastases à distance [1, 2, 36, 37, 40, 41, 50]. L'extension sphénoïdale, dure-mérienne sont des facteurs importants de récurrence locale [1, 51-56]. Roux et al, De Gabory et al, Kraus et al, et Shah et al retrouvent comme facteur majeur de mauvais pronostic l'extension cérébrale avec une survie actuarielle de 19 % à 3 ans et de 0 % à 4 ans pour les T4b [40, 50, 52, 55]. L'intérêt d'un diagnostic précoce est donc capital [57]. Les décès dus à la maladie en cas d'évolution locale, surviennent dans un délai moyen de 29 mois [41].

Les quelques cas de métastases à distance que l'on retrouve dans les différentes séries sont le plus souvent (par ordre décroissant) cérébro-méningées, osseuses, pulmonaires, ganglionnaires et/ou hépatiques [41, 44, 50]. La survie moyenne est alors de 5 mois après leur diagnostic [44].

Lors d'une prise en charge palliative des patients T4b, le décès survient dans un délai maximal de 2 ans [50].

Aspects microscopiques

Les ADK naso-sinusiens sont systématisés en plusieurs sous-types histologiques : les formes salivaires,

intestinales, non intestinales et métastatiques [58-62]. Les formes intestinales sont les plus fréquentes [2]. Elles ont été le plus souvent retenues avec les formes non-intestinales pour analyser les différents marqueurs moléculaires et génétiques des ADKE. Cependant, l'hétérogénéité des échantillons perturbe l'analyse des résultats. Dans certaines études, l'exposition aux poussières de bois n'est pas toujours connue [63], dans d'autres les échantillons sont de faible taille et les sous-groupes de tailles différentes [64].

L'ADKE de forme intestinale présente des similitudes morphologiques en microscopie optique avec l'ADK colique. En raison de ce mimétisme, de nombreux auteurs ont essayé de mettre en évidence les mécanismes carcinogénétiques coliques dans l'ADKE. C'est principalement par ce choix que l'on en sait plus sur les voies de carcinogénèse suivies par la localisation naso-sinusienne.

Cependant, les incidences de ces deux ADK sont très différentes (200 contre 20 000 nouveaux cas/an). D'autre part, l'ADK colique existe sous deux formes distinctes : la première (85 % des cas) comprend les tumeurs avec une instabilité chromosomique (phénotype LOH + Loss of Heterozygoti) pour lesquelles il existe des pertes alléliques sur les chromosomes 17p, 18q, 5q, 8p, 22q, des mutations sur les gènes des protéines p53, APC, β caténine et de l'oncogène ras. La seconde (15 % des cas) regroupe les tumeurs présentant une instabilité des microsatellites (phénotype MSI+) pour lesquelles les anomalies des formes LOH+ n'existe pas ou peu, mais présentent plutôt des altérations des gènes codant pour les protéines de réparation de l'ADN et des récepteurs TGF β , BAX, TCF4, Caspase 5 et BRAF. De plus, ces deux voies différentes de carcinogénèse colique peuvent être le reflet de formes héréditaires et familiales qui n'existent pas pour la forme naso-sinusienne.

L'instabilité chromosomique semble être un processus majeur dans la carcinogénèse de l'ADK de l'ethmoïde [65]. L'hybridation génomique comparative de 42 ADKE chez des travailleurs du bois a fait apparaître des gains alléliques sur les chromosomes 12p, 7q, 8q, 20q, 11q, 22 et 1q. Les pertes chromosomiques sur les chromosomes 5q, 18q, 4, 8p, 9p, 6q, 17p, 3p, 13q et 21 se situent parfois sur les mêmes chromosomes que pour la forme colique [65] (niveau de preuve 2).

Données histologiques

L'épithélium respiratoire est indirectement en contact avec les poussières de bois en raison de l'existence du film muqueux. Les poussières de bois provoquent une inflammation chronique de la muqueuse nasale responsable de métaplasies épithéliales [66, 67]. La présence de dysplasie a poussé certains auteurs à établir un continuum histologique entre ces métaplasies et l'ADK [64, 66-69].

Deux types de métaplasies épithéliales existent chez les travailleurs du bois en présence ou non d'ADK sans que l'on puisse établir une prépondérance de l'une par

rapport à l'autre. Il s'agit de métaplasie cubique (ou cuboïdale) [33, 64, 69] ou pavimenteuse (épidermoïde) [70, 71]. Wolf et al parlent d'hyperplasie à cellules cylindriques [72]. Pour certains la métaplasie cuboïdale est la plus fréquente et représente une analogie supplémentaire entre l'ADK colique et naso-sinusien [64, 69]. Pour Valente et al 6 % des sujets sains ont une métaplasie épidermoïde contre 92 % des sujets exposés aux poussières de bois [71].

Cependant, aucune étude ne permet de faire un lien de causalité entre ces anomalies et l'adénocarcinome de l'ethmoïde. Ces métaplasies n'ont pas de caractère spécifique et sont sans corrélation anatomo-clinique. Elles peuvent être présentes en fonction de l'âge, en cas de diminution de la clairance muco-ciliaire, lors d'épisodes infectieux, lors de l'exposition à d'autres irritants (tabac), lors des modifications des fonctions d'humidification et de thermorégulation de l'air inspiré [66, 73]. Cette différenciation subie par l'épithélium est déjà connue en condition physiologique et lors de tout processus cicatriciel normal [74]. Il est donc difficile, même si la fréquence de survenue des métaplasies est plus importante chez les travailleurs du bois que dans la population non exposé, d'établir une relation de causalité avec l'ADK.

Données biomoléculaires et génétiques

a. Marqueurs de différenciation CK7, CK20, CDX-2 et ACE

Les cytokératines (CK) sont des filaments intermédiaires du cytosquelette. Il s'agit de polypeptides présents dans presque toutes les cellules épithéliales. Leur expression est fortement corrélée avec la voie de différenciation empruntée par la cellule. Leur répartition en fonction de la différenciation épithéliale est connue [75, 76]. La CK7 est exprimée dans l'épithélium bronchique [75, 76], trachéal et nasal [74, 77]. La CK20 est exprimée dans la muqueuse intestinale colique et non dans la muqueuse respiratoire [78]. La CK7 disparaît lors du passage d'un épithélium de type respiratoire vers un épithélium de type épidermoïde au cours d'une transformation métaplasique [74]. Or, l'ADK ethmoïdal perd rarement cette expression : 4 sur 12 pour Kennedy et al, 1 cas sur 11 pour Bashir et al, 3 sur 39 pour Franchi et al [64, 79, 80]. Les ADK ethmoïdaux de forme intestinale apparaissent principalement CK7+ CK20+ alors que les formes non intestinales sont CK7+ CK20- [64, 79-82]. Le phénotype CK7+ CK20+ se rencontre dans d'autres carcinomes : 63 % des carcinomes pancréatiques, 43 % des cholangiocarcinomes, 25 % des carcinomes à cellules transitionnelles de la vessie [84]. A l'inverse, quelques rares formes intestinales ont un profil CK7- CK20+ [64, 83] alors que ce profil se rencontre dans 95 % des cancers colorectaux [84]. Rares sont les équipes retrouvant un phénotype majoritaire de forme intestinale CK7- et CK20+ [85].

Parallèlement, on reconnaît à la protéine CDX-2 un rôle dans la prolifération cellulaire et la différenciation

des cellules intestinales. En l'absence de processus tumoral le gène homeobox terminal CDX-2 n'est actif que dans l'épithélium intestinal et une partie des canaux pancréatiques [86]. Cette protéine est peu ou pas présente dans les ADK pulmonaires et pancréatiques [87]. Elle n'est pas présente dans la muqueuse nasale normale [88]. Après activation, elle est présente dans toutes les formes intestinales d'ADKE présentées par Kennedy et al et Franchi et al à la différence des formes non intestinales où elle ne s'exprime jamais [64, 80].

Cependant, la seule présence des marqueurs de différenciation intestinale, CK20 et CDX-2, dans certains ADK naso-sinusiens ne suffit pas à calquer les mécanismes de carcinogénèse colique sur l'organe naso-sinusien. Si ces deux marqueurs sont présents à l'état normal dans la muqueuse intestinale colique, ils ne le sont pas dans la muqueuse nasale. Il faut un évènement particulier dans la cellule épithéliale nasale pour permettre leur activation, évènement qui n'existe pas dans la muqueuse colique. D'autre part, tous les patients présentés par Kennedy et al n'ont pas été exposés aux poussières de bois [64]. Pour d'autres auteurs on ne sait pas s'ils ont été exposés [80, 83]. Or il est probable qu'en fonction ou non de l'exposition aux poussières de bois les ADKE naissent par des chemins de carcinogénèse différents.

L'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE) est aujourd'hui bien identifié [89-91]. Ce n'est pas une protéine oncofoetale car il est exprimé dans les tissus normaux adultes [92, 93]. L'ACE proprement dit (CEACAM5 ou CD66e), aurait des propriétés d'adhésion et d'inhibition de la croissance tumorale [92, 94]. Il serait impliqué dans la carcinogénèse de nombreuses lésions malignes. Or, les adénocarcinomes naso-sinusiens expriment peu cette molécule : 4 sur 10 pour Bashir et al, 2 sur 12 pour McKinney et al [79, 95]. D'autre part lorsque le marquage est présent il est moins intense que dans les lésions coliques [79, 95].

b. Rôle de l'anti-oncogène p53

L'expression de la protéine p53 existe dans la muqueuse nasale chez 8 % des sujets sains, essentiellement dans les cellules basales et supra-basales et rarement dans les cellules ciliées [71]. Cette expression augmente dans les zones de métaplasies pavimenteuses chez les sujets exposés aux poussières de bois : 28,6 % [71]. Il existe une différence statistique d'expression entre les ADK après exposition aux poussières de bois et les ADK sans exposition : 68 % versus 15 à 28 % [71]. Castillo et al retrouvent un marquage positif pour 80 à 100 % des cellules tumorales de 4 cas de formes intestinales sur 5 dont trois sont des patients travailleurs du bois [96]. Pour d'autres tous les ADKE, même de forme intestinale, n'expriment pas la p53 : 58 % pour Wu et al [63], 72 % (8/11) pour Bashir et al [79], 57 % (8/14) pour Perrone et al dans le groupe exposé et 42 % (3/7) dans le groupe non exposé [97], 20 % (3/15) pour Yom et al [98] ont un marquage p53 positif. En moyenne, 47 % des ADKE surexprimeraient la p53.

Cependant la plupart de ces marquages immunohistochimiques ne permettent pas de savoir s'il s'agit de la protéine sauvage ou d'une forme mutée. Yom et al ne retrouvent pas de mutation pour les ADK positif pour la p53 [98]. Wu et al retrouvent 18 % de mutations [63]. Perrone et al ont recherché la présence de mutations et de pertes d'hétérozygotie chez 10 patients exposés et 10 autres non exposés aux poussières de bois. Ils retrouvent 52 % de mutation chez les patients exposés porteurs d'un ADKE n'ayant pas forcément un immunomarquage positif [97]. Ces résultats montrent qu'environ 50 % des ADKE ont un génome pouvant exprimer la forme sauvage (ou mutée) quel que soit leur statut immunohistochimique pour la protéine (figure 2). Il existe une discordance entre l'immunomarquage, la présence de mutations, leurs conséquences au niveau transcriptionnel, traductionnel et fonctionnel de la protéine. Par contre on remarque que la perte d'hétérozygotie sur le chromosome 17q13 est retrouvée dans tous les cas associée à une surexpression de la forme sauvage que les patients aient été exposés ou non aux poussières de bois [97]. Pour d'autres, cette perte d'hétérozygotie sur le locus D17S768 du chromosome 17q est de 67 % [99]. A l'inverse on ne retrouve pas cette perte d'hétérozygotie dans les tumeurs exprimant une forme mutée de la protéine mais des mutations ponctuelles de type translation le plus souvent G→A [97]. Certaines de ces mutations entraînent la formation de codons non-sens (codons stop) pouvant expliquer l'absence d'immunomarquage chez les patients ayant ce type de mutation. Il est donc probable que la surexpression de la protéine p53 soit sous-estimée. Il n'est pas possible de savoir au travers de ces études, quel que soit le statut immunohistochimique de ces tumeurs, si les autres types de mutations (faux-sens) affectent la fonction de la protéine.

D'autre part, il apparaît que ces mutations ne seraient pas les seules sources d'altération de sa fonction, d'autres voies comme les méthylations aberrantes survenant sur le promoteur du gène de la protéine p14ARF et p16INK4a

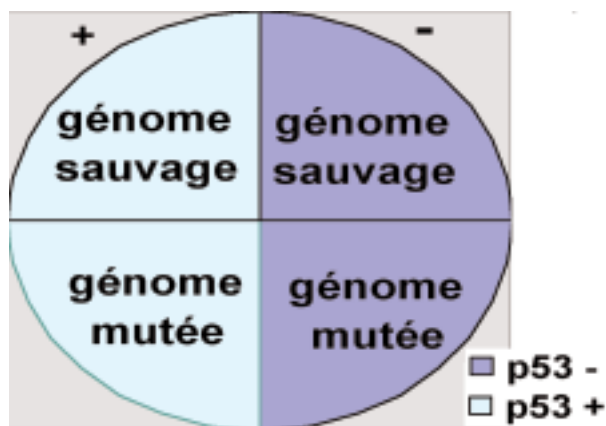


Fig. 2 : Corrélation entre l'immunomarquage et l'intégrité du génome pour la protéine p53 dans les ADK de formes intestinales et non intestinales (résultats adaptés de Perrone et al 2003 [97]).

affectent elles aussi sa fonction quel que soit l'état de la protéine [97].

Ainsi, faiblement présente à l'état normal dans la muqueuse nasale, son expression se fait dans les cellules basales et para-basales, qui ne sont pas directement en contact avec les poussières du bois. Son expression augmente dans la muqueuse en cas de métaplasie, et encore plus en cas de transformation maligne de manière précoce contrairement à la forme colique. Cependant, les taux de mutations observés lors d'un immunomarquage positif (18 à 25 %) sont loin de ceux observés dans la forme colique (75 %) [63, 97]. Il est probable que son inhibition fonctionnelle ne soit qu'un épiphénomène dans la carcinogénèse de l'ADKE.

c. La voie de signalisation intracellulaire Wnt : protéines APC (Adenomatous Polyposis Coli) et β caténine.

La voie de signalisation intracellulaire Wnt est affectée dans les deux formes principales de cancer colorectaux : par perte de la fonction de la protéine APC dans les formes LOH+ et par perte de la fonction de la protéine β caténine dans les formes MSI+. Le gène APC code par une protéine suppresseur de tumeur. En absence de signal Wnt à la surface des cellules épithéliales coliques, la protéine APC interagit avec un complexe protéique empêchant l'action de la β caténine sur le génome. En cas de signal, la protéine APC perd sa fonction et il s'en suit une accumulation de β caténine dans le cytoplasme activant la prolifération cellulaire [100, 101].

Pour certains auteurs, aucune mutation n'a été retrouvée pour le gène APC et la β caténine [79, 98]. A l'inverse, pour Frattini et al, 8 ADK naso-sinusiens sur 20 avaient une mutation de la β caténine et 5 sur 18 pour le gène APC [102]. Ces seuls résultats positifs ne suffisent pas pour affirmer que la dérégulation de la voie Wnt est un des mécanismes principaux intervenant dans la carcinogénèse de l'ADK naso-sinusiens. Les mutations somatiques du gène APC surviennent dans 80 % des ADK coliques de forme sporadique. D'autre part lorsqu'elles existent dans la forme ethmoïdale, ces mutations ne sont pas les mêmes que dans les formes coliques : il s'agirait de mutations faux-sens qui n'affecterait pas l'activité de la protéine.

d. Rôle de l'oncogène ras

Sur 31 ADK de l'ethmoïde, Pérez et al retrouvent des mutations du gène H-ras chez 5 patients. Il s'agit toujours de transversion G \rightarrow T [103]. Aucune mutation pathologique du gène H-ras n'a été retrouvée dans les ADK de l'ethmoïde par Perrone et al [97]. Il peut exister sur le chromosome 11p (H-ras) des pertes d'hétérozygotie sur un seul locus (D11S988) sans conséquence fonctionnelle sur la protéine proto-oncogène [99].

L'oncogène K-ras est altéré dans 50 % des cancers coliques sporadiques et participe à la prolifération cellulaire et à l'apoptose [104]. Ces mutations surviennent sur les exons 1 et 2 porteurs des codons 12, 13 et 61. Ces mutations n'ont pas été retrouvées par Wu et al pour 11 ADK ethmoïdal [63]. Saber et al retrouvent 4 mutations chez trois patients porteurs d'un ADK exposés aux poussières de bois et une chez un patient non exposé sur un total de 28 ADK [105]. De même, Yom et al en retrouvent dans 2 formes intestinales sur 7 sur le codon 12 [98]. Il s'agit comme pour la protéine p53 de mutation translation G : C \rightarrow A : T. Frattini et al en retrouvent 9 sur 18 sur l'exon 1 dans la grande majorité des cas dans les formes intestinales [102].

Si ces mutations peuvent se produire dans la cascade des événements de la carcinogénèse de l'ADK ethmoïdal on est bien loin des pourcentages observés pour le cancer du colon. D'autre part, contrairement à ce qui a été démontré récemment pour le cancer du colon où le gène K-ras pourrait être aussi important comme premier acteur de la cascade événementielle de la carcinogénèse colique que celui du gène APC [106], il n'intervient probablement que de façon marginale et tardive dans celle de l'ADK naso-sinuisien.

e. La voie de signalisation intracellulaire Tyrosine Kinase : c-erbB2

L'erbB-2 est un proto-oncogène dont la structure est peu différente du récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor). Son gène est situé sur le chromosome 17. Il est muté et actif dans l'initiation et la progression des adénocarcinomes pulmonaires, ovariens, pancréatiques et coliques. Seul 32 % des ADKE de formes intestinales expriment la protéine mutée. L'intensité du marquage est faible à modérée et ne concerne que les cellules tumorales, les cellules adjacentes respiratoires normales ayant un marquage négatif [107]. Cependant on ne sait pas dans cette étude si les patients ont été exposés aux poussières de bois. Bashir et al retrouvent eux aussi une expression d'intensité modérée à nulle, non corrélée avec le nombre de copies du gène [79].

f. Rôle des systèmes de réparation des mésappariements

Dix à quinze pour cent des adénocarcinomes coliques sporadiques ont une instabilité des zones microsatellites et des mutations (ou la méthylation du promoteur) des gènes de réparation des mésappariements notamment hMSH2 et hMLH1. Pour Perez-Ordóñez et al l'expression nucléaire des gènes MLH1, MSH2, MSH3 et MSH6 est normale dans l'ADKE [108] et pour d'autres, leurs altérations génomiques sont exceptionnelles [98, 102]. Ces auteurs s'accordent pour dire que contrairement à ce que l'on rencontre dans les formes MSI+ des cancers coliques, les gènes de réparation des mésappariements n'auraient pas de rôle (ou un rôle très marginal) dans la carcinogénèse des ADK de l'ethmoïde [98, 102, 108].

g. Marqueur de prolifération Mib-1(Ki-67)

Par méthode semi-quantitative, l'expression du marqueur de prolifération Ki-67 est proportionnellement plus importante dans les carcinomes épidermoïdes que dans les ADK naso-sinusiens. Pour les lésions épidermoïdes, cette expression est associée au stade tumoral et au grade histologique [109]. Or pour l'ADK seulement 19,4 % des patients (7/34) ont plus de 50 % de leurs cellules exprimant la protéine. Cette expression n'est pas corrélée à la survie : les groupes ayant une expression inférieure à 25 % et supérieure à 50 % des cellules tumorales ont un taux de survie sans récurrence à 5 ans moins élevé que celle du groupe ayant une expression entre 25 et 50 % des cellules [109]. Cette absence de corrélation entre l'expression du marqueur de prolifération et l'agressivité tumorale est une caractéristique déjà observée avec le papillome inversé naso-sinusien [110].

CONCLUSION

Les particules inférieures à 10 µm suivent les courants aériens principaux et se déposent dans les régions du cornet, du méat moyen, et surtout, de la fente olfactive et du recessus ethmoïdo-sphénoïdal. Cette répartition semble corrélée avec les différentes bases d'implantations de l'ADKE.

Le risque de développer un ADK de l'ethmoïde est élevé dès la première année d'exposition. Il n'est pas possible actuellement de savoir si la latence est dépendante de l'âge de début, de l'intensité et de la durée d'exposition. Elle est le plus souvent supérieure à 30 ans.

La dégénérescence de la muqueuse respiratoire se fait en plusieurs étapes et nécessite le dérèglement de plusieurs voies de signalisation intra et intercellulaire. L'instabilité chromosomique apparaît être pour l'ADKE une des étapes majeures de ce processus. Par rapport à l'ADK colique, certains acteurs biomoléculaires et génétiques sont communs. Cependant ils ne sont pas mis en jeu avec la même importance et les mêmes scénarii laissant apparaître des mécanismes carcinogénétiques bien distincts. Il y a pour l'ADKE des événements spécifiques qui dépendent des facteurs anatomocliniques locaux liés au site et des agents carcinogènes. Il n'a pas été identifié jusque là d'oncoprotéine ou d'immunomarquage jouant un rôle spécifique et majeur dans la carcinogénèse de ce cancer permettant d'isoler une cascade d'évènements génétiques et moléculaires prépondérante, expliquant la dégénérescence de la muqueuse nasale au contact des poussières de bois.

Références

1. STOLL D, BÉBÉAR JP, TRUILHÉ Y, DARROUZET V, DAVID N. Les adénocarcinomes de l'ethmoïde : étude rétrospective de 76 patients. *REV LARYNGOL OTOL RHINOL.* 2001;122:21-24.
2. CHOussy O, FERRON C, VÉDRINE PO, TOUSSAINT B, LIÉTIN B, MARANDAS P, BABIN E, DE RAUCOURT D, REYT E, COSMIDIS A, MAKEIFF M, DEHESDIN D, GETTEC

STUDY GROUP. Adenocarcinoma of ethmoid: A GETTEC retrospective multicenter study of 418 cases. *LARYNGOSCOPE.* 2008 Mar; 118(3):437-43.

3. KAUPPINEN T, VINCENT R, LIUKKONEN T, GRZEBYK M, KAUPPINEN A, WELLING I, AREZES P, et al. Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union. *ANN OCCUP HYG.* 2006 Aug;50(6):549-61.
4. RODRIGUEZ J. Stratégie de dépistage des cancers ORL dus aux poussières de bois. *IVème journée de recherche en médecine du travail. Arch Mal Prof.* 1998;59(3):176-180.
5. IMBERNON E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. *Département santé travail-Institut de Veille sanitaire.* 2003:28.
6. KEYHANI K, SCHERER PW, MOZELL MM. Numerical simulation of airflow in the human nasal cavity. *J BIOMECH ENG* 1995; 117:253-263.
7. CHOMETON F, EBBO D, GILLIERON P, KOÏFMAN P, LECOMTE F, SORREL-DEJERINE N. Simulation numérique de l'écoulement de l'air dans les fosses nasales. *ANN OTOLARYNGOL CHIR CERVICOFAC.* 2000;117(2):98-104.
8. ISHIKAWA S, NAKAYAMA T, WATANABE M, MATZUSAWA T. Visualization of flow resistance in physiological nasal respiration: Analysis of velocity and vorticities using numerical simulation. *ARCH OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG.* 2006;132:1203-1209.
9. HOUNAM RF, BLACK A, WALSH L. The deposition of aerosol particles in the nasopharyngeal region of the human respiratory tract. *J AEROSOL SCI.* 1971;2:47-61.
10. GIACOMELLI-MALTONI G, MELANDRI C, PRODI V, TARRONI G. Deposition efficiency of monodisperse particles in human respiratory tract. *AM IND HYG ASSOC J.* 1972;33:603-610.
11. YAMADA Y, CHENG YS, YEH HC, SWIFT DL. Inspiratory and expiratory deposition of ultrafine particles in a human nasal cast. *INHAL TOXICOL.* 1988;1:1-17.
12. ITOH H, SMALDONE GC, SWIFT DL, WAGNER HN. Mechanisms of aerosol deposition in a nasal model. *J AEROSOL SCI.* 1985; 16:529-534.
13. HOY N, TAKANO H, HYO Y. Particle deposition efficiency of therapeutic aerosols in the human maxillary sinus. *RHINOLOGY.* 1989;27(1):17-26.
14. RASMUSSEN TR, ANDERSEN A, PEDERSEN OF. Particle deposition in the nose related to nasal cavity geometry. *RHINOLOGY.* 2000;38(3):102-107.
15. ZWARTZ GJ, GUILMETTE RA. Effect of flow rate on particle deposition in a replica of a human nasal airway. *INHAL TOX* 2001; 13:109-127.
16. International Commission on Radiological Protection: Human respiratory tract model for radiological protection. *ANN ICRP PUBL.* 1994;66(24):1-3.
17. JAMES DS, LAMBERT WE, MERMIER CM, STIDLEY CA, CHICK TW, SAMET JM. Oronasal distribution of ventilation at different ages. *ARCH ENVIRON HEALTH.* 1997;52:118-123.
18. NIINIMAA V, COLE P, MINTZ L. The switching point from oral to oronasal breathing. *RESPIR PHYSIOL.* 1980;42:61-71.
19. SCHROETER JD, KIMBELL JS, ASGHARIAN B. Analysis of particle deposition in the turbinate and olfactory regions using a human nasal computational fluid dynamics model. *J AEROSOL MED* 2006;19(3):301-13.
20. KECK T, LEIACKER R, KLOTZ M, LINDEMANN J, RIECHELMANN H. Detection of particles within the nasal airways during respiration. *EUR ARCH OTORHINOLARYNGOL* 2000; 257:493-497.
21. KECK T, LEIACKER R, KUHNEMANN S, RETTINGER G, LINDEMANN J. Detection of particles within the nasal airways before and after nasal decongestion. *CLIN OTOLARYNGOL ALLIED SCI.* 2001;26(4):324-8.
22. WHITEHEAD LW, FREUND T, HAHN LL. Suspended dust concentrations and size distributions and quantitative analysis of inorganic particles from woodworking operations. *AM IND HYG ASSOC J* 1981;42:461-7.

23. CHUNG KY, CUTHBERT RJ, REVELL GS, WASSEL SG, SUMMERS N. Astudy on dust emission, particle size distribution and formaldehyde concentration during machining of medium density fibreboard. *ANN OCCUP HYG.* 2000;44:455-66.
24. VINCENT R, JEANDEL B. COLCHIC-occupational exposure to chemical agents database: Current content and development perspectives. *APPL OCCUP ENVIRON HYG.* 2001;16:115-21.
25. NEWMAN SP, MOREN F, CLARKE SW. Deposition pattern of nasal sprays in man. *RHINOLOGY.* 1988;26(2):111-20.
26. WEBER R, KEERL R, RADZIWILL R, SCHICK B, JASPERSEN D, DSHAMBAZOV K, MLYNSKI G, DRAF W. Videoendoscopic analysis of nasal steroid distribution. *RHINOLOGY.* 2001 Jun;37(2): 69-73.
27. HEALD D, BERRIDGE M, MUSWICK G, et al. Nasal biodistribution and pharmacokinetics of an aqueous formulation of triamcinolone acetonide utilizing positron emission tomography (PET). *ANN ALLERGY ASTHMA IMMUNOLOGY.* 1997;78:96.
28. JEAL W, FAULDS D. Triamcinolone acetonide a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. *DRUGS.* 1997 February;53(2):257-280.
29. PENNINGTON AK, RATCLIFFE JH, WILSON CG, HARDY JG. The influence of solution viscosity on nasal spray deposition and clearance. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS.* 1998;43: 221-224.
30. LIPWORTH BJ, JACKSON CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millenium. *DRUG SAFETY.* 2000; 23(1):11-33.
31. CAVE A, ARLETT P, LEE E. Inhaled and nasal corticosteroids: Factors affecting the risks of systemic adverse effects. *PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS.* 1999 Sept;83:153-179.
32. ALLEN D. Systemic effects of intranasal steroids: An endocrinologist's perspective. *JOURNAL OF ALLERGY, CLINICAL AND IMMUNOLOGY.* 2000 Oct;106 suppl.4:179-190.
33. BLACK A, EVANS JC, HADFIELD EH, MACBETH RG, MORGAN A, WALSH M. Impairment of nasal mucociliary clearance in woodworkers in the furniture industry. *BR J IND MED.* 1974;31:10-7.
34. AHMAN M, HOLMSTROM M, CYNKIER I, SODERMAN E. Work related impairment of nasal function in Swedish woodworker teachers. *OCCUP ENVIRON MED.* 1996;53:112-7.
35. JANKOWSKI R, GEORGEL T, VIGNAUD JM, HEMMANOUI B, TOUSSAINT B, GRAFF P, GEOFFROIS L, HENROT P, KAMINSKY MC. Endoscopic surgery reveals that woodworker's adenocarcinomas originate in the olfactory cleft. *RHINOLOGY* 2007; 45(4):308-314.
36. GEORGE B, SALVAN D, LUBOINSKI B, BOISSONNET H, LOT G. Tumeurs malignes de l'ethmoïde. Série homogène de 41 cas opérés par voie mixte. *NEUROCHIRURGIE.* 1997;43:121-124.
37. MOREAU JJ, BESSÈDE JP, HEURTEBISE F, MOUFID A. Adénocarcinomes de l'ethmoïde chez les travailleurs de bois : étude rétrospective de 25 cas. *NEUROCHIRURGIE.* 1997;43:111-117.
38. URSO C, NINU MB, FRANCHI A, PAGLIERANI M, BONDI R. Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract: A clinico-pathologic study of 18 cases. *TUMORI.* 1993;79:205-210.
39. NUNEZ F, SUAREZ C, ALVAREZ I, LOSA J, BARTHE P, FRESNO M. Sinonasal adenocarcinoma: Epidemiological and clinico-pathological study of 34 cases. *J OTOLARYNGOL* 1993;22(2): 86-90.
40. ROUX FX, PAGES JC, NATAF F, DEVAUX B, LACCOURREYE O, MENARD M, BRASNU D. Les tumeurs malignes ethmoïdo-sphénoïdales : cent trente cas ; étude rétrospective. *NEURO CHIRURGIE.* 1997;43:100-110.
41. JEGOUX F, FERRON CH, MALARD O, CARIOU G, FAURE A, BEAUVILLAIN DE MONTREUIL C. Adénocarcinome de l'ethmoïde : expérience nantaise (80 cas). Place de la résection de la base ducrâne par voie trans-faciale. *ANN OTOLARYNGOL CHIR CERVICOFAC.* 2004;121(4):213-21.
42. LEROUX-ROBERT J. Les cancers de l'ethmoïde chez les travailleurs du bois. *CAHIERS D'O.R.L.* 1974;9(6):585-93.
43. LIÉTIN B, MOM T, AVAN P, et al. Adénocarcinomes de l'ethmoïde : analyse rétrospective des facteurs pronostics. *ANN OTO LARYNGOL CHIR CERVICOFAC.* 2006;123(5) :211-20.
44. SY A, MARANDAS P, HARTL F, et al : Les adénocarcinomes de l'ethmoïde, à propos d'une série de 76 patients traités à l'institut gustave Roussy de 1983 à 1999. *In XXXVIème rapport de la société française de carcinologie cervico-faciale : Les tumeurs malignes du massif facial et des cavités naso-sinusiennes.* Fontanel JP, Klossek JM. EDK, Paris 2004 :31-40.
45. ROUX FX, BEHM E, PAGE P, LACCOURREYE O, PAGES JC, BRASNU D. Adenocarcinomas of the ethmoid sinuses. Epidemiological data. *ANN OTOLARYNGOL CHIR CERVICOFAC.* 2002;119(5): 271-80.
46. NYLANDER LA, DERNENT JM. Carcinogenic effects of wood dust : review and discussion. *AM J IND MED.* 1993;24:619-617.
47. BIMBI G, SARACENO MS, RICCIO S, et al. Adenocarcinoma of ethmoid sinus: An occupational disease. *ACTA OTORHINOLARYNGOL ITAL.* 2004;24(4):199-203.
48. DEMERS PA, KOGEVINOS M, BOFFETTA P, LECLERC A, LUCE A, GERIN M, BATTISTA G, BELLI S, BOLM-AUDORF U, BRINTON LA, et al. Wood dust and sino-nasal cancer: Pooled analysis of twelve case-control studies. *AM J IND MED* 1995;28: 151-66.
49. MARCUCCILLI A, PERDRIX A, METRAS E, COSTA SALUTE C, GARY Y, SAENZ F, DE GAUDEMARIS R. Evaluation des symptômes et de la fonction respiratoire en relation avec les expositions aux poussières de bois dans les ateliers de menuiseries industrielle. *ARCH MAL PROF.* 1998;59(5):1250-3274
50. DE GABORY L, STOLL D, DARROUZET V, BÉBÉAR JP. Les adénocarcinomes de l'ethmoïde, étude rétrospective de 76 patients. *In XXXVIème Rapport de la société française de carcinologie cervico-faciale : Les tumeurs malignes du massif facial et des cavités naso-sinusiennes.* Fontanel JP, Klossek JM. EDK, Paris 2004:41-50.
51. BRASNU D, LACCOURREYE O, BASSOT V, LACCOURREYE L. Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy and combined resection for ethmoid sinus adenocarcinoma reaching and/or invading the skull base. *ARCH. OTOLARYNGOL HEAD NECK SURG* 1996; 122:765-768.
52. KRAUS DH, STERMAN BM, LEVINE HL, WOOD B, TUCKER HM, LAVERTU P. Factors influencing survival in ethmoid sinus cancer. *ARCH. OTOLARYNGOL. HEAD NECK SURG.* 1992;118(4):367-372.
53. LUND VJ, HARRISSON DFN. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *AM. J. SURG.* 1988;156: 187-190.
54. MCCUTCHEON IE, BLACKLOCK JB, WEBER RS, DE MONTE F, MOSER RP, BYERS M, GOEPFERT H. Anterior transcranial resection of tumors of the paranasal sinuses: Surgical technique and results. *NEUROSURG.* 1996;38(3):471-480.
55. SHAH JP, KRAUS DH, ARBIT E, GALICICH JH, STRONG EW. Craniofacial resection for tumors involving the anterior skull base. *OTOLARYNGOL. HEAD NECK SURG.* 1992;106:387-393.
56. VON TUYL R, GUSSACK GS. Prognostic factors in craniofacial surgery. *LARYNGOSCOPE.* 1991;101(3):240-244.
57. DE GABORY L, CONSO F, KRIEF P, STOLL D. Is ethmoidal adenocarcinoma screening in employees exposed to wood dust justified? *REV LARYNGOL OTOL RHINOL.* 2008;129,4:219-226.
58. KLEINSASSER O, SCHROEDER HG. Adenocarcinomas of the inner nose after exposure to wood dust. *ARCH OTORHINOLARYNGOL.* 1988;245:1-15
59. BATSAKIS J, HOLTZ F, SUEPER R, ARBOR A. Adenocarcinoma of nasal and paranasal cavities. *ARCH OTORHINOLARYNGOL.* 1963; 77:625-633.
60. FRANQUEMONT D, FECHNER R, MILLS S. Histologic classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *AM J SURG PATHO.* 1991;15:368-375.
61. VERNET JL, KENNEL P, PILLER P, METHLIN A, WALTER P, CONRAUX C. Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal fossae and sinuses: Histological classification, clinical aspects and prognostic assessment. *REV LARYNGOL OTOL RHINOL.* 1994;115:107-112.

62. FRANCHI A, GALLO O, SANTUCCI M. Clinical relevance of the histological classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinomas. *HUMAN PATHOL.* 1999;30:1140-1145.
63. WU TT, BARNES L, BAKKER A, SWALSKY PA, FINKELSTEIN SD. K-ras-2 and p53 genotyping of intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *MOD PATHOL.* 1996;9(3):199-204.
64. KENNEDY MT, JORDAN RC, BEREAN KW, PEREZ-ORDÓÑEZ B. Expression pattern of CK7, CK20, CDX-2, and villin in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *J CLIN PATH* 2004;57:932-937.
65. KORINTH D, PACYNA-GENGELBACH M, DEUTSCHMANN N, et al. Chromosomal imbalances in wood dust-related adenocarcinomas of the inner nose and their associations with pathological parameters. *J PATHOL.* 2005;207:207-15.
66. BOYSEN M, SOLBERG LA. Changes in the nasal mucosa of furniture workers. A pilot study. *SCAND J WORK ENVIRON HEALTH* 1982;8(4):273-82.
67. BOYSEN M, VOSS R, SOLBERG LA. The nasal mucosa in softwood exposed furniture workers. *ACTA OTOLARYNGOL* 1986; 101:501-8.
68. WILHELMSSON B, LUNDH B. Nasal epithelium in woodworkers in the furniture industry. A histological and cytological study. *ACTA OTOLARYNGOL.* 1984;98:321-34.
69. WILHELMSSON B, HELLQUIST H, OLOFSSON J, KLINTENBERG C. Nasal cuboidal metaplasia with dysplasia. *ACTA OTOLARYNGOL.* 1985;99:641-648.
70. BUSSI M, GERVASIO C-F, RIONTINO E, et al. Study of ethmoidal mucosa in a population at occupational high risk of sinonasal adenocarcinoma. *ACTA OTOLARYNGOL.* 2002;122(2):197-201
71. VALENTE G, FERRARI L, KERIM S, GERVASIO CF, RICCI E, MIGLIARETTI G, PIRA E, BUSSI M. Evidence of p53 immunohistochemical overexpression in ethmoidal mucosa of woodworkers. *CANCER DETECTION AND PREVENTION.* 2004;28:99-106.
72. WOLF J, SCHMEZER P, FENGEL D, SCHROEDER HG, SCHEITHAUER H, WOESTE P. The role of combination effects on the etiology of malignant nasal tumours in the wood-working industry. *ACTA OTOLARYNGOL.* 1998 Suppl;535:1-16.
73. TORJUSSEN W, SOLBERG LA, HØGETVEIT AC. Histological changes of the nasal mucosa in active and retired nickel workers. *BR J CANCER.* 1979;40(4):568-80.
74. STOSIEK P, KASPER M, MOLL R. Changes in cytokeratin expression accompany squamous metaplasia of the human respiratory epithelium. *VIRCHOWS ARCH A PATHOL ANAT HISTOPATHOL.* 1992;421(2):133-41.
75. MOLL R, FRANKE WW, SCHILLER DL, et al. The catalogue of human cytokeratins: Patterns of expression in normal epithelial, tumors, and culture cells. *CELL.* 1982;31:11-24.
76. MOLL R. Cytokeratins as markers of differentiation: Expression profiles in epithelia and epithelial tumors. *Gustav Fisher, Stuttgart, Germany.* 1993.
77. BORDENAVE L, BAREILLE R, ROUAIS F, LEFEBVRE F, AMEDEE J, BAQUEY C. Human tracheal epithelial cells in culture: A suitable model for testing the cytocompatibility of materials for endotracheal use. *J. MATER. SC. MATER. MED.* 1993;4:327-36.
78. MOLL R, ZIMBELMANN R, GOLDSCHMIDT MD, KEITH M, LAUFER J, KASPER M, KOCH PJ, FRANKE WW. The human gene encoding cytokeratine 20 and its expression during foetal development and in gastrointestinal carcinomas. *DIFFERENTIATION.* 1993;53(2):75-93.
79. BASHIR AA, ROBINSON RA, BENDA JOA, SMITH RB. Sinonasal adenocarcinoma: Immunohistochemical marking and expression of oncoproteins. *HEAD NECK.* 2003;25:763-771.
80. FRANCHI A, MASSI D, PALOMBA A, BIANCALANI M, SANTUCCI M. CDX-2, cytokeratine 7 and cytokeratine 20 immunohistochemical expression in the differential diagnosis of primary adenocarcinomas of the sinonasal tract. *VIRCHOWS ARCH.* 2004;445:63-67.
81. KRANE JF, O'CONNELL JT, PLICH BZ, FAQUIN W. Cytokeratin and mucin expression in intestinal-type sinonasal adenocarcinome. *MOD PATH.* 2000;13:814.
82. RESTO VA, KRANE JF, FAQUIN WC, LIN DT. Immunohistochemical distinction of intestinal-type sinonasal adenocarcinoma from metastatic adenocarcinoma of intestinal origin. *ANN OTOL RHINOL LARYNGOL.* 2006;115(1):59-64.
83. CHOI HR, STURGIS E, RASHID A, DEMONTE F, LUNA MA, BATSAKIS JG, EL-NAGGAR AK. Sinonasal adenocarcinoma: Evidence for histogenic divergence of the enteric and nonenteric phenotypes. *HUM PATHOL.* 2003;34:1101-1107.
84. CHU P, WU E, WEISS LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: A survey of 435 cases. *MOD PATH* 2000;13:962-972.
85. ABECASIS J, VIANA G, PISSARA C, PEREIRA T, FONSECA I, SOARES J. Adenocarcinomas of the nasal cavity and paranasal sinuses: A clinicopathological and immunohistochemical study of 14 cases. *HISTOPATHOLOGY.* 2004;45(3):254-9.
86. MOSKALUK CA, ZHANG H, POWELL SM, CERILLI LA, HAMPTON GM, FRIERSON HF Jr. Cdx2 protéin expression in normal and malignant human tissues: an immunohistochemical survey using tissue microarrays. *MOD PATHOL.* 2003;16:913-919.
87. DE LOTT LB, MORRISON C, SUSTER S, COHN DE, FRANKEL WL. CDX2 is a useful of intestinal-type differentiation: A tissue microarray-based study of 629 tumors from various sites. *ARCH PATHOL LAB MED* 2005;129(9):1100-5.
88. FRANCHI A, MASSI D, BARONI G, SANTUCCI M. CDX-2 homeobox gene expression. *AM J SURG PATHOL.* 2003;27(10):1390-1.
89. PRALL F, NOLLAU P, NEUMAIER M, et al. CD66a (BGP) an adhesion molecule of the carcinoembryonic antigen family, is expressed in epithelium, endothelium and myeloid cells in a wide range of normal human tissues. *J HISTOCHEM CYTOCHEM* 1996;44: 35-41.
90. NAP M, MOLLGARD K, BURTIN P, FLEUREN GJ. Immunohistochemistry of carcino-embryonic antigen in the embryo, fetus and adult. *TUMOR BIOL.* 1988;9:145-153.
91. NAP M, HAMMARSTRÖM ML, BÖRMER O, et al. Specificity and affinity of monoclonal antibodies against carcinoembryonic antigen. *CANCER RES.* 1992;52:2329-2339.
92. OBRINK B. CEA adhesion molecules: Multifunctional proteins with signal-regulatory properties. *CURR OPIN CELL BIOL.* 1997;9 (5):616-26.
93. BENCHIMOL S, FUKS A, JOTHY S, BEAUCHEMIN N, SHIROTA K, STANNERS C. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intercellular adhesion molecule. *CELL.* 1989 april;57(2):327-334.
94. HAMMARSTRÖM S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *CANCER BIOLOGY.* 1999;9:67-81.
95. MCKINNEY CD, MILLS SE, FRANQUEMONT DW. Sinonasal intestinal-type adenocarcinoma: Immunohistochemical profile and comparison with colonic adenocarcinoma. *MOD PATHOL.* 1995;8(4): 421-6.
96. CASTILLO C, BUOB D, MORTUAIRE G, CHEVALIER D, AUBERT S, COPIN MC, LEROY X. Signet-ring cell adenocarcinoma of sinonasal tract: An immunohistochemical study of the mucus profile. *ARCH PATHOL LAB MED.* 2007;131(6):961-4.
97. PERRONE F, OGGIONNI M, BIRINDELLI S, SUARDI S, TABANO S, ROMANO R, MOIRAGHI ML, BIMBI G, QUATTRONE P, CANTU G, PIEROTTI MA, LICITRA L, PILOTTI S. TP53, P14ARF, P16INK4A and H-ras gene molecular analysis in intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *INT J CANCER.* 2003;105:196-203.
98. YOM SS, RASHID A, ROSENTHAL DI, ELLIOTT DD, HANNA EY, WEBER RS, EL-NAGGAR AK. Genetic analysis of sinonasal adenocarcinoma phenotypes: Distinct alterations of histogenetic significance. *MOD PATHOL.* 2005;18:315-319.

99. OZOLEK JA, HUNT JL. Tumor suppressor gene alterations in respiratory epithelial adenomatoid hamartoma (REAH): Comparison to sinonasal adenocarcinoma and inflamed sinonasal mucosa. *AM J SURG PATHOL.* 2006;30:1576-1580.
100. KORINEK V, BARKER N, MORIN PJ et al. Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. *SCIENCE.* 1997;275(5307):1784-87.
101. MORIN PJ, SPARKS AB, KORINEK V, BARKER N, CLEVERS H, VOGELSTEIN B, KINZLER KW. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations of beta-catenin or APC. *SCIENCE.* 1997;275(5307):1787-90.
102. FRATTINI M, PERRONE F, SUARDI S, BALESTRA D, CARAMUTA S, COLOMBO F, LICITRA L, CANTÙ G, PIEROTTI M, PILOTTI S. Phenotype-genotype correlation: Challenge of intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *HEAD NECK* 2006;28:909-915.
103. PÉREZ P, DOMÍNGUEZ O, GONZÁLEZ S, GONZÁLEZ S, TRIVIÑO A, SUÁREZ C. Ras gene mutations in ethmoid sinus adenocarcinoma: Prognostic implications. *CANCER.* 1999 Jul 15; 86(2):255-64.
104. BOS JL, FEARON ER, HAMILTON SR, VERLAAN-DE VRIES M, VAN BOOM JH, VAN DER EB AJ, VOLGENSTEIN B. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *NATURE.* 1987;327:293-297.
105. SABER AT, NIELSEN LR, DICTOR M, HAGMAR L, MIKOCZY Z, WALLIN H. K-ras mutations in sinonasal adenocarcinoma in patients occupationally exposed to wood or leather dust. *CANCER LETTERS* 1998;126:59-65.
106. JANSSEN KP, EL MARJOU F, PINTO D, SASTRE X, ROUILLARD D, FOUQUET C, SOUSSI T, LOUWARD D, ROBINE S. Targeted expression of oncogenic K-ras in intestinal epithelium causes spontaneous tumorigenesis in mice. *GASTRO ENTEROLOGY.* 2002;123(2):492-504.
107. GALLO O, FRANCHI A, FINI-STORCHI I, CILENTO G, BODDI V, BOCCUZZI S, URSO C. Prognostic significance of c-erbB-2 oncoprotein expression in intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract. *HEAD NECK.* 1998;20:224-31.
108. PEREZ-ORDONEZ B, HUYNH NN, BEREAN KW, JORDAN RCK. Expression of mismatch repair proteins, beta catenin, and E cadherin in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *J CLIN PATHOL.* 2004 Oct;57(10):1080-3.
109. VALENTE G, MAMO C, BENA A, et al. Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in sinonasal carcinomas. *HUM PATHOL.* 2006;37:391-400.
110. DE GABORY L, DEMINIÈRE C, STOLL D. Expression immunohistochimique de l'ACE, de l'UEA-I et du Ki-67 dans les papillomes inversés naso-sinusiens. *REV LARYNGOL OTOL RHINOL.* 2008;129,3:159-165.

PRESSE / PRESS

PHOTODYNAMIC THERAPY OF DISEASE OF THE HEAD AND NECK

Merrill A. BIEL

2008 - 183 pages. Hardcover - 7x10 in

Full-color Illustrations.

ISBN10: 1-59756-080-4

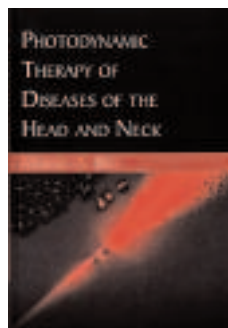
ISBN13: 978-1-59756-080-1

Price: US\$ 175.00 - CAN\$ 197.00 - £ 110.00

Plural Publishing, Inc., 5521 Ruffin Road, San Diego, CA 92123, USA.

Email: information@pluralpublishing.com

Website: <http://www.pluralpublishing.com>



This authoritative text presents the background, methodology and outcomes for Photodynamic Therapy (PDT) treatment of diseases of the head and neck. The author, an expert and pioneer in this field, discusses the indications for PDT treatment with their advantages and pitfalls. As PDT is an approved therapy for treatment of head and neck cancers in many countries in the world, this text provides the clinician and basic researcher with an understanding of PDT and how to successfully employ it for the successful treatment of head and neck cancers. This comprehensive book is unique in that no other scientific text has devoted itself to the presentation of PDT treatment of head and neck and upper aerodigestive tract disease, a treatment area that has its own unique treatment issues.

This is the first text for clinicians and researchers who need to perform or learn about PDT of the head and neck. The text includes both established treatment modalities as well as new and upcoming treatments, such as the use of PDT to treat antibiotic resistant infections.

Contents: The Roswell Park History of PDT: 1972 to the Present: A Personal Perspective / Principles of Photodynamic Therapy-Induced Killing of Tumor Cells / PDT Laser Physics and Safety / Photodynamic Therapy (PDT) in Oral Cancer / Photodynamic Therapy of Early Laryngeal Cancer / Interstitial PDT Cancer Treatment / Intraoperative Adjuvant PDT of Head and Neck Cancer / Photodynamic Therapy (PDT) in Nasopharyngeal Cancer / Photodynamic Therapy for Esophageal Diseases / The Use of Photodynamic Therapy in the Management of Lung Cancer / Photodynamic Therapy in Skin Cancer of the Head and Neck / Nursing Care of the Photodynamic Therapy (PDT) Head and Neck Patient / Photodynamic Therapy of Recurrent Respiratory Papillomatosis / PDT of Bacterial and Fungal Biofilms / Glossary of Terms / Audience : Otolaryngology-Head and Neck Surgeons, Oncologists, Neurosurgeons, Gastroenterologists, Pulmonologists, Maxillofacial Surgeons, Departments of Speech-Language Pathology.