



Thèse

2022

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Biopsie de la muqueuse orale : la taille est-elle importante ?

Garcia, Chloé

How to cite

GARCIA, Chloé. Biopsie de la muqueuse orale : la taille est-elle importante ? Doctoral Thesis, 2022. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:164999

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:164999>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:164999](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:164999)

Thèse préparée sous la direction du Professeur Tommaso Lombardi

" Biopsie de la muqueuse orale : la taille est-elle importante ? "

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine Dentaire
par

Chloé GARCIA

Montanaire (VD)

Thèse n° 799

Genève

2022

TABLE DES MATIÈRES

I.	Résumé	3
II.	Introduction au sujet : la cavité buccale et ses lésions	5
	a. Anatomie topographique	5
	b. Principales lésions de la muqueuse buccale	5
	i. Lésions à risque	6
	ii. Lésions précurseurs	6
	iii. Lésions malignes – carcinome épidermoïde	8
	iv. Lésions à médiations immunologiques	9
	v. Lésions pigmentées	11
III.	Introduction au sujet : la biopsie	12
	a. Définition de la biopsie	12
	b. Indications et contre-indications	12
	c. Prélèvements tissulaires : la biopsie ou l'exérèse ?	13
	d. Technique chirurgicale pour une biopsie de la muqueuse buccale	13
IV.	Article original	17
V.	Discussion	22
VI.	Remerciements	26
VII.	Bibliographie	27

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

De nombreuses lésions de la muqueuse orale ne peuvent pas être diagnostiquées sur de simples données symptomatologiques, anamnestiques et/ou cliniques. La biopsie devient alors l'examen de choix et est considérée comme étant le gold standard pour poser un diagnostic.

Néanmoins, lorsqu'aucun diagnostic définitif histopathologique ne peut être déterminé, le rapport du pathologiste ne s'avère être que descriptif conduisant parfois à la répétition de la procédure chirurgicale.

Parmi les causes responsables de l'incapacité de poser un diagnostic, les erreurs d'échantillonnages, le manque d'informations cliniques et radiologiques et les prélèvements de mauvaise qualité sont les plus souvent relevés.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer si la taille de la biopsie d'une lésion de la muqueuse buccale pouvait conditionner l'établissement d'un diagnostic histopathologique. Les objectifs secondaires étaient d'analyser la corrélation entre les diagnostics cliniques et histopathologiques, en se basant sur la spécialisation du médecin préleveur ainsi que sur les sites des prélèvements.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les données analysées ont été extraites des rapports de biopsie des patients ayant subi une biopsie envoyée au Laboratoire d'histopathologie buccal et maxillo-facial du service de Chirurgie des Hôpitaux Universitaires de Genève entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2017. Les paramètres étudiés étaient l'âge et le sexe du patient, la localisation de la lésion prélevée, la taille macroscopique (longueur, largeur, épaisseur [mm]), le diagnostic clinique présumé du clinicien préleveur ainsi que la spécialisation de ce dernier. Le volume des biopsies a ensuite été calculé sur la base de la taille macroscopique. Les biopsies dont le rapport histopathologique était uniquement de type descriptif ont été considérées comme « sans diagnostic ».

RÉSULTATS

Sur les 1089 biopsies incluses dans l'étude, dont plus de deux tiers ont été réalisées par des chirurgiens spécialisés, 81 n'ont pas conclu à un diagnostic histopathologique (7,4%). L'analyse univariée a montré que la probabilité d'obtenir un diagnostic histopathologique augmentait lorsque la taille de la biopsie dépassait 10mm de longueur, pour les patients plus âgés (> 40 ans en comparaison avec les < 21 ans). En outre, cette probabilité était supérieure lorsque les biopsies étaient réalisées par des chirurgiens spécialisés. En analyse multivariée, seule la longueur de la biopsie était un facteur indépendant associé à un diagnostic histopathologique définitif.

Au total, 61,8% des diagnostics cliniques présumés concordaient avec les diagnostics histopathologiques définitifs. En analyse univariée, la concordance des diagnostics était augmentée pour les lésions précancéreuses, cancéreuses et auto-immunes, comparées aux lésions précurseurs ($p < 0,001$). La concordance était également associée à la localisation labiale et gingivale, en comparaison avec les lésions linguales ($p = 0,013$). Dans le modèle multivarié, les seules variables significativement associées à la concordance des diagnostics étaient la taille de la biopsie et certains groupes de diagnostic (lésions auto-immunes et précurseurs en comparaison avec les lésions potentiellement malignes).

CONCLUSIONS

La biopsie dans la muqueuse orale est une méthode chirurgicale simple et fiable très importante dans le bilan diagnostic d'une lésion. Le diagnostic et l'interprétation histopathologique peuvent s'avérer difficile voire impossible si le matériel soumis pour examen est de qualité et de taille insuffisante. Selon les résultats de cette étude, une longueur de 10mm de l'échantillon semble être adéquate pour optimiser la pose du diagnostic.

INTRODUCTION AU SUJET : LA CAVITÉ BUCCALE ET SES LÉSIONS

ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE

Anatomiquement, la cavité orale s'étend des lèvres aux joues jusqu'aux piliers de la gorge postérieurement. Elle peut être divisée en deux : le vestibule oral délimité par les lèvres, les joues et les arcades dentaires et la cavité orale propre délimitée par les arcades dentaires sur la partie antérieure, les joues latéralement, le palais dur et mou supérieurement, le plancher buccal inférieurement et l'oropharynx postérieurement. [1,2, 3]

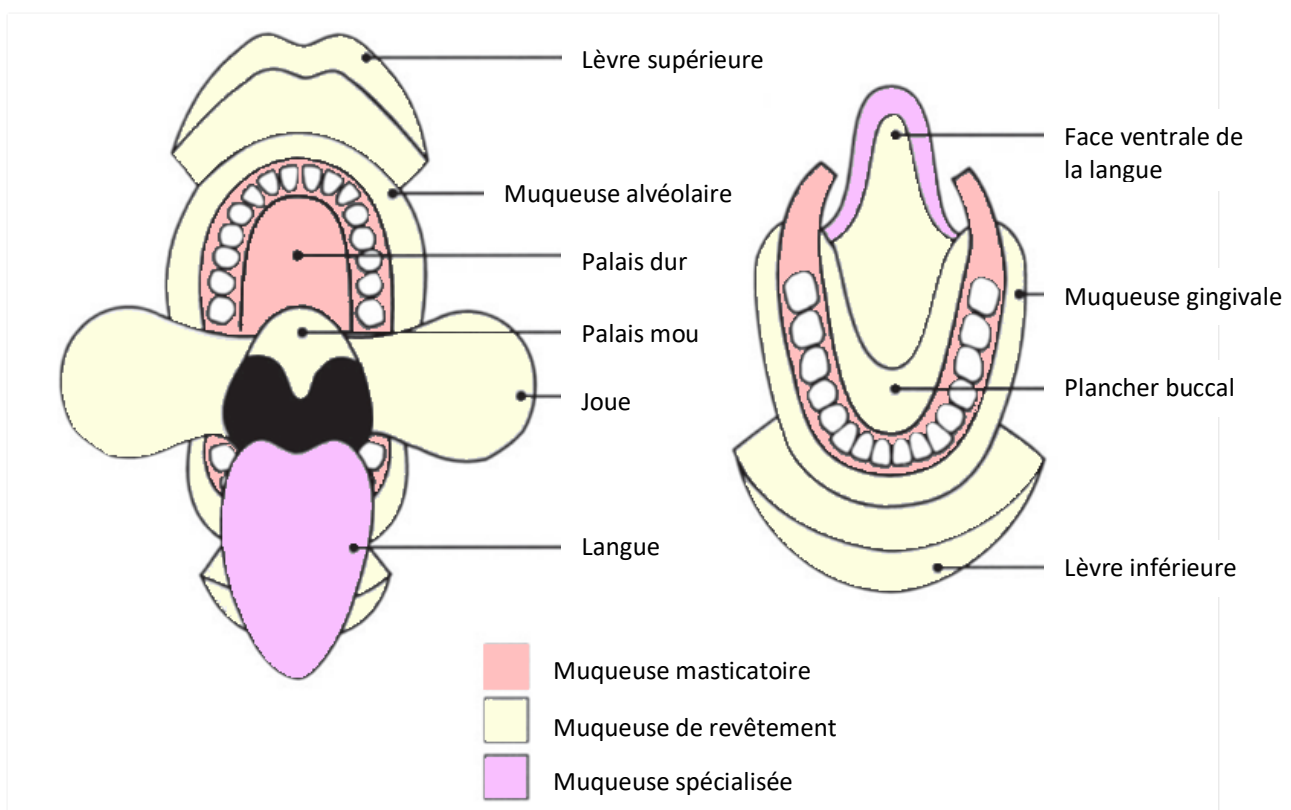


FIGURE 1 : Anatomie de la cavité buccale [3]

PRINCIPALES LÉSIONS DE LA MUQUEUSE ORALE

L'ensemble des muqueuses décrites ci-dessus peuvent présenter des lésions. Afin de faciliter la compréhension de l'article, la classification des lésions sera la même que dans ce dernier, soit : lésions « à risque », lésions précurseurs (Oral Intraepithelial Neoplasia OIN), lésions malignes, lésions à médiation immunologique et lésions pigmentées.

LÉSIONS À RISQUE

Les lésions à risques sont définies comme des lésions histologiquement bénignes mais comportant néanmoins un risque élevé de transformation en lésion maligne. Cliniquement, ces lésions se présentent généralement sous forme de lésions blanches (hyperkératosique), mais différentes formes cliniques peuvent coexister (érythème, fibrose, atrophie). Histologiquement, les aspects les plus évocateurs sont les hyperkératoses, les atrophies épithéliales et/ou les fibroses du chorion. ^[1]

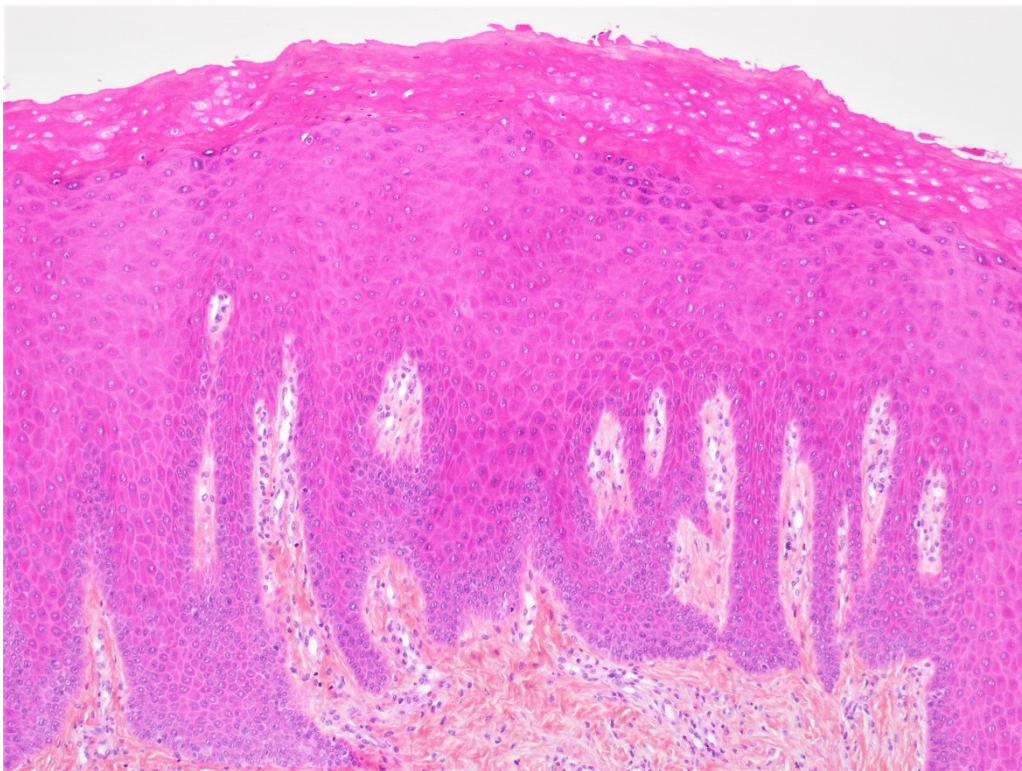


FIGURE 2 : Aspect histologique d'une kératose tabagique

LÉSIONS PRÉCURSEURS : OIN

Les néoplasies intraépithéliales orales (*ang.* Oral Intraepithelial Neoplasia (OIN)) sont des lésions dont la transformation maligne est en cours et histologiquement décelable. Cliniquement, ces lésions se présentent sous quatre formes fondamentales. La forme *kératose irrégulière inflammatoire*, caractérisée par des plaques kératosiques d'épaisseur irrégulière, associée à un érythème plus ou moins marqué, généralement plus visible sur les bords à délimitation irrégulière. La forme *mosaïque* est la forme la plus caractéristique, et se présente comme une plage érythémateuse plutôt bien délimitée et parsemée de points blancs. La forme

d'*érythème pur* est l'aspect le plus rare et est caractérisée par une plaque érythémateuse « veloutée » bien délimitée. La forme de *muqueuse normale* se retrouve principalement sur les contours d'une pièce d'exérèse, dont l'aspect clinique semble sain mais dont l'analyse histopathologique décèle des altérations dysplasiques plus ou moins sévères. Histologiquement, on observe une désorganisation de l'épithélium, des anomalies cellulaires telles que des noyaux hyperchromatiques, des anisocytoses (« population de cellules de taille inégale » ^[5]) ou des anisocaryoses (« présence dans une population cellulaire de noyaux de taille inégale » ^[5]). On peut également retrouver des divisions cellulaires dans les couches superficielles de l'épithélium, des troubles de la maturation cellulaire ainsi qu'une perte de la stratification. Bien que les grades de dysplasie diffèrent selon la proportion de l'épithélium touché par les anomalies histologiques, la lame basale n'est jamais franchie, donc il n'y a pas d'invasion des tissus sous-jacents à ce stade. ^[1, 6, 7]

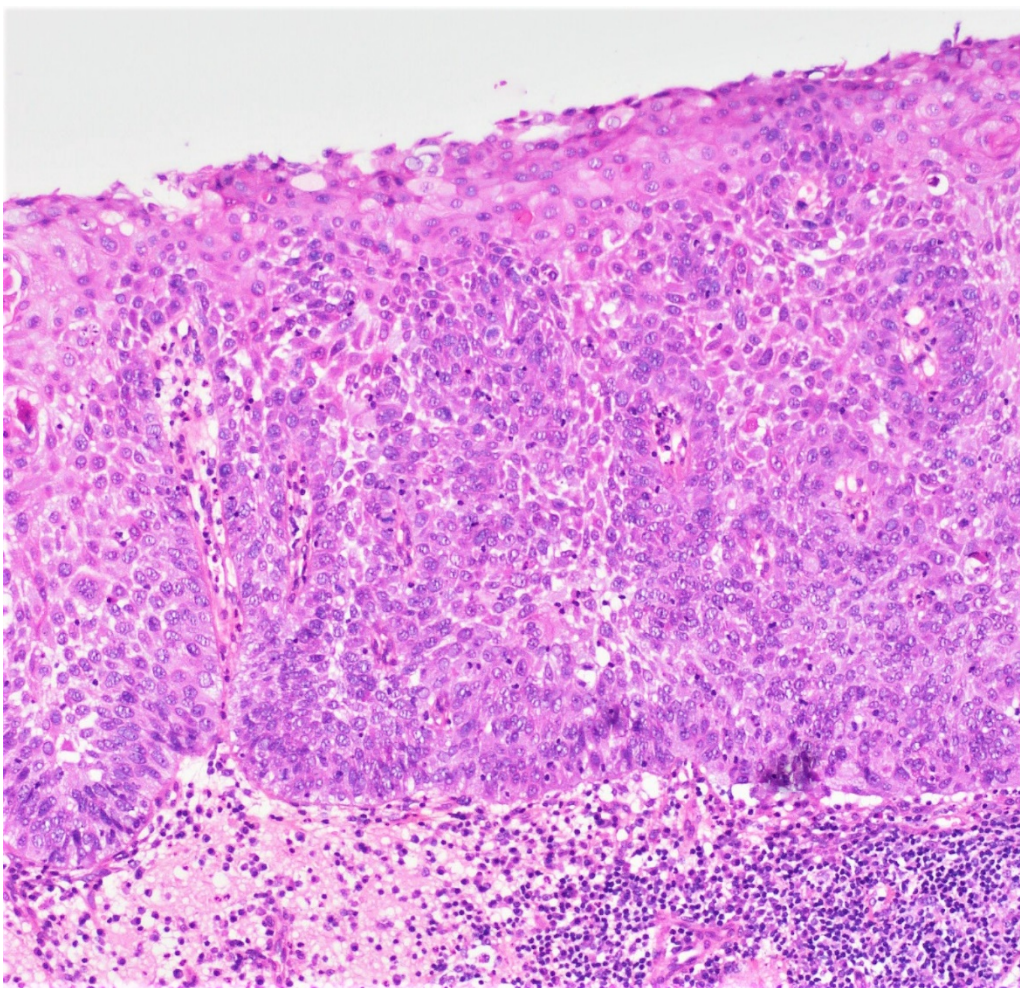


FIGURE 3 : Aspect histologique d'une OIN de haut grade (dysplasie sévère)

LÉSION MALIGNE – CARCINOME ÉPIDERMOÏDE

Les descriptions cliniques et histologiques, décrites dans ce chapitre, concernant les lésions malignes n'intéresseront que le carcinome épidermoïde, compte tenu du fait qu'il représente plus de 95% de la totalité des tumeurs malignes de la cavité buccale ^[1].

Cliniquement, le carcinome épidermoïde peut se présenter sous différents aspects, selon notamment l'état de l'épithélium de revêtement (intact, détruit, envahi), la profondeur de l'invasion tumorale, l'étendue en surface de la lésion, l'importance de la kératose, le degré d'inflammation du stroma ainsi que l'importance de la nécrose et du saignement.

Il existe néanmoins trois tableaux cliniques typiques ^[1]: la forme *ulcéro-végétante* est la plus répandue et se caractérise par une ulcération plus ou moins importante, dont le fond est situé au-dessus de la muqueuse voisine de couleur variable (granulations blanches de kératine, rouge ou noirâtre si certaines zones sont hémorragiques, ou jaune grisâtre si la zone est nécrotique). La forme *ulcéreuse* présente le même tableau clinique que la forme ulcéro-végétante, à l'exception du fait que le niveau du fond de l'ulcération se situe sur le même plan, voire plus profondément que la muqueuse voisine. Enfin, la forme *végétante* est caractérisée par une masse indurée à la palpation, de surface irrégulière dont la couleur est plus ou moins blanche selon le degré de kératinisation.

Histologiquement, il est engendré par une invasion et une prolifération de cellules tumorales à partir de l'épithélium de revêtement avec dépassement de la lame basale, puis une invasion et destruction des tissus sous-jacents (chorion, sous muqueuse, muscle sous-jacent) ^[7].

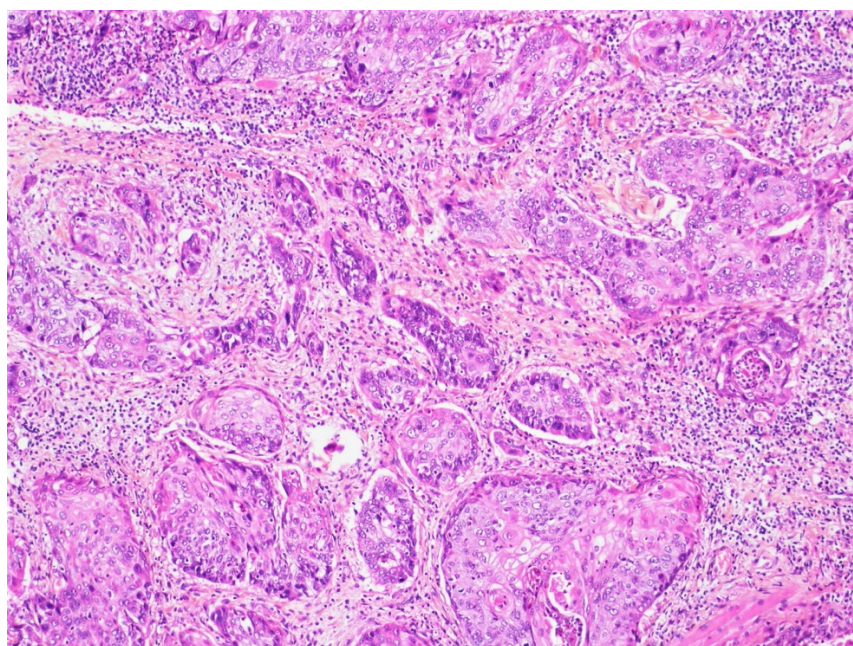


FIGURE 4 : Aspect histologique d'un carcinome épidermoïde invasif

LÉSION À MÉDIATION IMMUNOLOGIQUE

De nombreuses lésions de la muqueuse orale sont d'origine immunitaire. Nous allons, dans ce travail, nous intéresser uniquement au lichen plan oral ainsi qu'aux deux maladies bulleuses les plus fréquentes que sont le pemphigus et le pemphigoïde.

Bien que les détails de sa pathogénie soit encore controversés ^[8], il est néanmoins admis que le lichen plan, qui est défini comme « une dermatose chronique inflammatoire de la peau et des muqueuses ^[9] », est une maladie auto-immune à médiation cellulaire. Le lichen plan oral (LPO) est une lésion dont l'évolution est habituellement très longue (parfois plusieurs décennies) et dont l'aspect clinique varie dans le temps en raison des poussées d'activité et quiescence ainsi que l'action de facteurs exogènes (tabac, santé bucco-dentaire, candidose etc). Sa forme clinique plus fréquente (forme commune) résulte en lésion très imagée (réticulée, dendritique, nappe etc). Sur la base de l'évolution et des aspects cliniques, six formes cliniques sont reconnues : les formes réticulée, pointillée, en plaque, érosive, atrophique et bulleuse. ^[8, 9, 10] La forme tardive du LPO qui a perdu toute activité correspond à un état cicatriciel (état post-lichénien). Les transformations malignes sont par ailleurs observées dans les phases tardives et l'état post-lichénien.

Histologiquement, un infiltrat inflammatoire sous-épithélial en bande plus ou moins dense est retrouvé au niveau du chorion proportionnellement à l'activité du LPO. Il y a également une limite indistincte entre le chorion et l'épithélium par endroits ainsi qu'un raccourcissement des crêtes épithéliales et une apoptose des kératinocytes. ^[1, 9]

Le pemphigus vulgaire, qui est la forme de pemphigus la plus souvent retrouvée au niveau de la muqueuse orale, est une maladie bulleuse chronique auto-immune, caractérisée par la formation de bulles intraépithéliales ^[11]. Cliniquement, les lésions se présentent sous forme de petite bulles plates et blanches qui éclatent rapidement, aboutissant à des érosions douloureuses dont le centre est rouge et le pourtour blanc ^[1]. Les muqueuses palatine, jugales, labiales et linguale sont les plus souvent touchées. ^[12]

Une perte de cohésion inter-kératinocytaire et un faible infiltrat inflammatoire seront identifiés à l'analyse histologique. Le clivage se fait au niveau des couches supra basales de l'épithélium, alors que les cellules de la couches basales restent intactes. ^[1, 11]

La pemphigoïde cicatricielle, aussi appelé pemphigoïde des muqueuses (ang. *mucous membrane pemphigoid* ^[11]), est la forme des pemphigoïdes qui engendre le plus souvent des lésions au niveau de la muqueuse orale. C'est une maladie auto-immune chronique caractérisée par la formation de bulles sous-épithéliales. Bien que l'ensemble de la cavité orale puisse être touchée, la manifestation clinique la plus commune est caractérisée par une atteinte de la muqueuse gingivale qui peut varier d'un érythème irrégulier avec un léger inconfort à un érythème intense généralisé associé à la présence de bulles très douloureuses. Ces dernières se rompent très facilement et mènent à des érosions ou ulcérations jaunâtres entourées d'un halo érythémateux. ^[1, 11, 12]

L'histologie présente une perte de cohésion entre l'épithélium et le chorion très inflammatoire. Le toit de la bulle est souvent atrophique et une hyperbasophilie de l'assise basale est fréquente. ^[1,11]

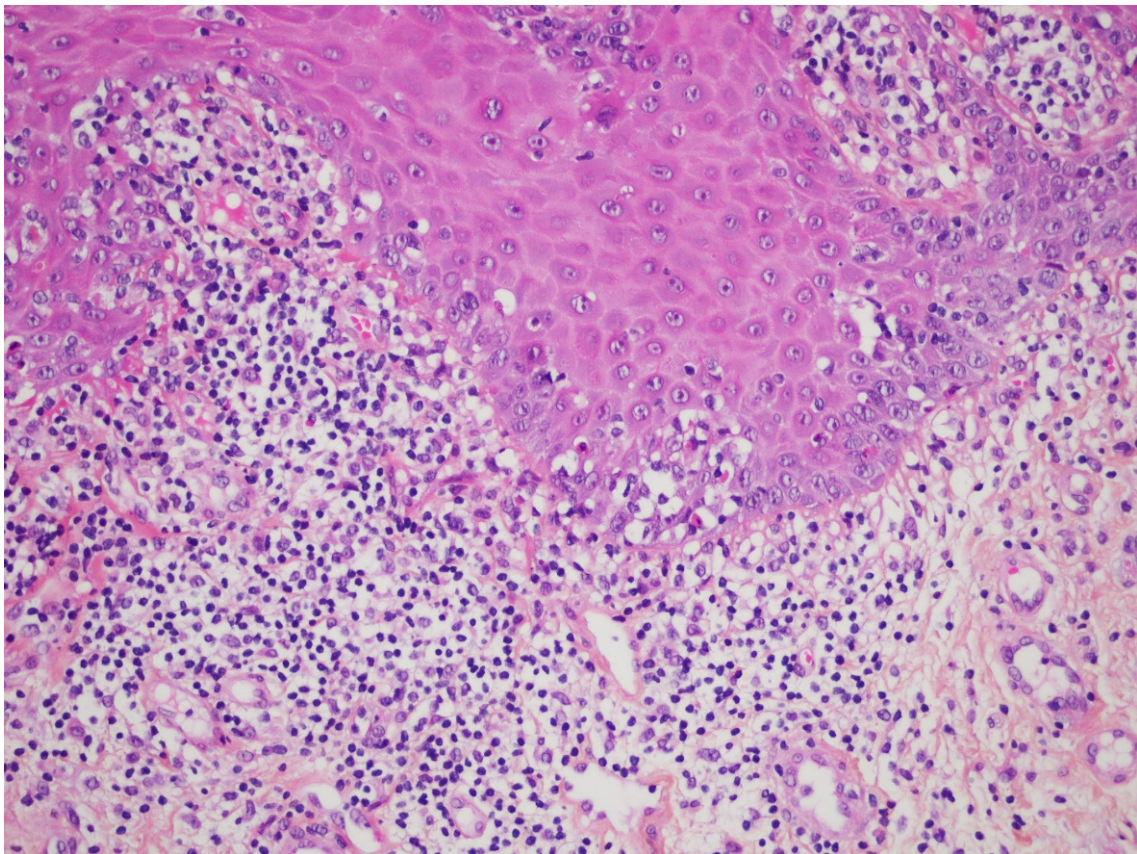


FIGURE 5 : Aspect histologique d'un lichen plan

LÉSION PIGMENTÉE

Les lésions pigmentées sont fréquemment retrouvées au niveau de la muqueuse orale. Elles peuvent prendre différentes formes cliniques et peuvent être le signe de variations physiologiques (pigmentation ethniques), des manifestations de maladies systémiques ou des lésions bénignes et malignes. ^[13] Les pigmentations peuvent être d'origine endogènes ou exogènes ; les substances endogènes incluent la mélanine, l'hémoglobine, l'hémosidérine ou la carotène, alors que les substances exogènes sont généralement des corps étrangers.

Les tableaux cliniques sont multiples, dépendant de l'origine de la pigmentation. Concernant la couleur, elle peut varier du rouge-brun, bleuâtre, ou gris-noirâtre. ^[14] La localisation peut être unilatérale ou bilatérale (principalement dans le contexte de manifestations buccales de maladies systémiques) et les lésions peuvent être bien ou mal limitées.

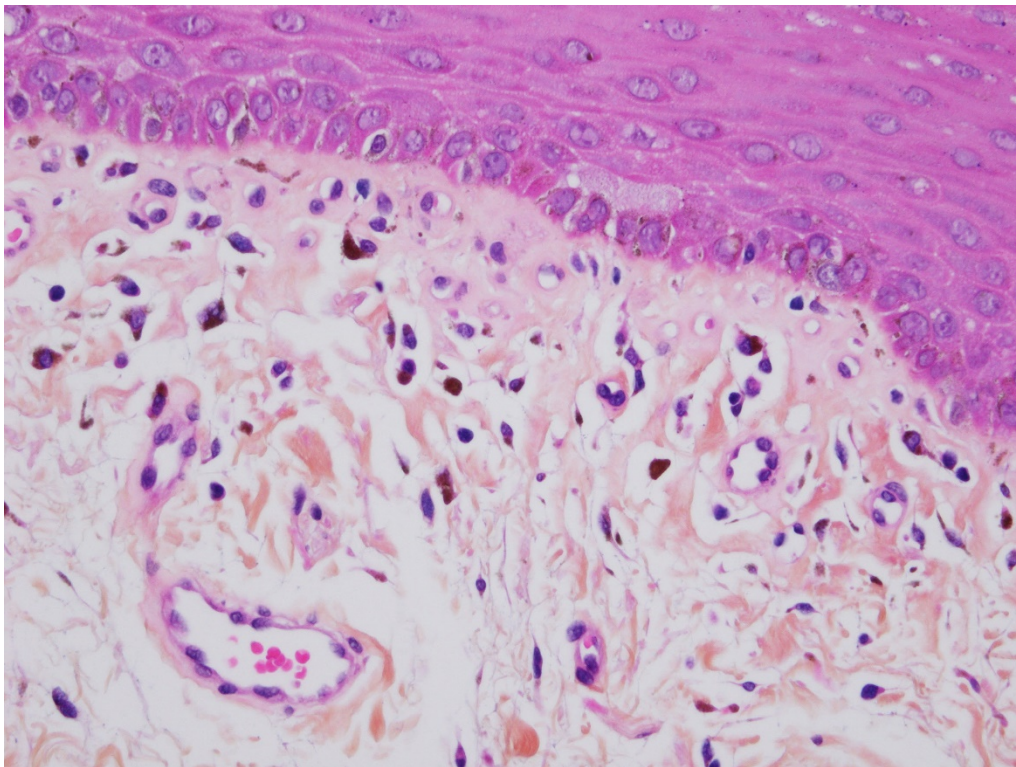


FIGURE 6 : Aspect histologique d'une macule mélanique

Pour le diagnostic de ces lésions, la biopsie suivie d'une analyse histopathologique est considérée être le gold-standard. ^[15, 16, 17]

INTRODUCTION AU SUJET : LA BIOPSIE

DÉFINITION

Le mot « biopsie » est originaire du grec - *bios* (vie) et *opsis* (vision) – vision de la vie. Elle peut être définie comme un « prélèvement d'un échantillon de tissu ou d'une lésion pour étude histologique, microbiologique, chimique ou immunologique qui doit, idéalement, comporter un fragment de tissu sain pour étude comparative et, par extension, la biopsie désigne également le fragment de tissu obtenu. ^[5] » ^[18]

Au – delà de la valeur médico-légale qu'apporte l'analyse histopathologique du prélèvement, cette dernière est non seulement utile pour la pose du diagnostic, permettant d'apporter des détails sur les caractères histologiques de la lésion, de définir s'il y a des critères de malignité et le degré de différenciation si tel est le cas, d'identifier le grade d'une dysplasie et de déterminer l'étendue de la lésion. La biopsie a aussi un rôle dans le pronostic et dans la planification de traitement de la lésion. Elle permet finalement également d'avoir un contrôle de l'évolution et de documenter la guérison ou la récurrence d'une lésion. ^[15 - 19]

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

L'Académie Américaine de Pathologie Orale et Maxillo-faciale recommande que « tout tissu anormal doit être soumis à une évaluation et une analyse microscopiques. » ^[15, 16]

Une biopsie de la muqueuse orale est indiquée pour toute lésion ulcéreuse progressive présente depuis plus de trois semaines et qui ne répond pas favorablement à l'éviction d'une éventuelle irritation locale, pour des macules rouges ou blanches notamment si elles ont un état de surface irrégulier et/ou d'aspect verruqueux, une lésion inflammatoire qui ne répond à aucun traitement local entre dix et quatorze jours, des changements dans les lésions kératosiques persistantes, des tumescences persistantes (visibles ou palpables) ainsi que toutes les lésions qui présentent des caractéristiques malignes ^[17, 18] telles qu'une muqueuse érythémateuse, une surface irrégulière, une persistance au-delà de deux semaines, des signes de croissance rapide, des saignements à une faible stimulation ou une induration des tissus environnants ^[19].

Concernant les contre-indications, il serait inutile de prélever tout tissu physiologique ou variations anatomiques telles qu'une pigmentation ethnique, une langue géographique ou des exostoses par exemple. Il n'est également pas indiqué de prélever en première intention des

lésions qui répondent favorablement à des traitements locaux, telles que des lésions irritatives ou traumatiques. De plus, il est important de connaître les antécédents médicaux des patients chez qui un prélèvement pourrait avoir des complications importantes. Les régions difficiles d'accès et/ou à proximité de structures nobles ainsi que des lésions vasculaires telles que des hémangiomes sont à éviter. ^[17 - 19]

PRÉLÈVEMENTS TISSULAIRES : LA BIOPSIE OU L'EXÉRÈSE ?

Dépendant de la lésion à analyser, deux types de prélèvements tissulaires sont possibles. Lorsque la lésion est de petite taille et ne représente *a priori* aucun signe de malignité, tels que des papillomes, fibromes ou granulomes par exemple, il est préférable d'effectuer une exérèse (ang. *incisional biopsy*), qui consiste à prélever la lésion dans sa totalité avec des marges péri lésionnelles de tissus sains. Cette approche est non seulement diagnostic, mais aussi thérapeutique, étant donné que l'ensemble de la lésion aura été excisée ^[18].

Lorsque la lésion à analyser est de taille importante, que l'aspect diffère d'une partie à l'autre ou qu'un caractère de malignité est suspecté, la biopsie, qui correspond à un prélèvement partiel de la lésion, (ang. *excisional biopsy*) est à privilégier. Lorsque la lésion est polymorphe, il est nécessaire de prélever à plusieurs endroits différents en prenant soin de sélectionner les sites au sein de la lésion dont les aspects cliniques sont les plus caractéristiques. ^[16-19]

Il existe, si le patient refuse une procédure chirurgicale par exemple, d'autres examens complémentaires. Bien qu'elle soit moins sensible et spécifique pour la pose d'un diagnostic fiable, il est possible de recourir à la cytologie exfoliative ou « brush biopsie », qui est une méthode non invasive permettant l'analyse des cellules de l'épithélium. Il n'est néanmoins pas recommandé de pratiquer ce genre d'examen pour la pose d'un diagnostic précis de lésions malignes. ^[15, 17]

TECHNIQUE CHIRURGICALE POUR UNE BIOPSIE DE LA MUQUEUSE BUCCALE

Bien que la biopsie soit considérée comme une méthode largement utilisée et bien connue dans le domaine médical ^[18], il est important de considérer les différentes étapes clés avant, pendant, et après l'intervention afin d'obtenir un prélèvement tissulaire adéquat, sans quoi l'analyse histopathologique pourrait être compromise. ^[20] Une attention particulière doit être

portée tout au long de la procédure, non seulement lors du prélèvement chirurgical, mais également lors de la manipulation et la fixation du tissu une fois la biopsie réalisée [15, 18, 19].

Le choix du site de prélèvement sera le premier facteur déterminant ; si la lésion est homogène dans son ensemble, il est conseillé de sélectionner une partie périphérique, afin de prélever également une part de muqueuse saine. Dans le cas contraire, si la lésion présente différents aspects cliniques, il est judicieux de prélever plusieurs morceaux tissulaires, de les numérotter, et de les placer chacun dans un contenant individuel [16, 18]. Une fois le(s) site(s) de prélèvement déterminé(s), l'anesthésie infiltrative locale, avec un vasoconstricteur, sera faite à distance de la lésion afin d'éviter au maximum les artefacts au niveau du tissu à biopsier [18, 19, 21]. Si le praticien est incertain concernant le site de la lésion à prélevé, il est préférable de référer le patient à un clinicien spécialisé car un mauvais choix dans le lieu de prélèvement tissulaire peut amener, au patient et au médecin-dentiste, un mauvais sentiment de sécurité. [17]

Les instruments utilisables pour effectuer le prélèvement tissulaire sont nombreux. Les plus communément employés sont le scalpel conventionnel, le punch, le laser ou le bistouri électrique.

Bien que ces deux derniers aient pour avantage de cautériser immédiatement les vaisseaux et donc de diminuer le saignement peropératoire, ils ont pour inconvénient d'induire des dommages thermiques et donc des artefacts au niveau du tissu prélevé, pouvant compromettre grandement l'analyse histopathologique et la pose d'un diagnostic. [18]

Le punch, qui est instrument constitué d'une poignée et d'une lame coupante cylindrique, permet de prélever du tissu de manière rapide et simple. Les diamètres du cylindre sont variables, dépendant de la lésion à biopsier. Il y a généralement peu d'artefact dans les tissus prélevés [15], mais certaines localisations telles que les muqueuses du palais mou ou du plancher buccal par exemple, manquent de fermeté et de support et sont trop mobiles pour permettre une biopsie au punch de qualité [18,19].

Lors de l'utilisation d'un scalpel conventionnel, l'incision doit être franche et profonde, afin de prélever non seulement l'épithélium, mais également le tissu conjonctif sous-jacent, sans lequel la pose du diagnostic peut être compromise. Plusieurs auteurs préconisent différentes tailles minimales de tissu à prélever ; Poh *et al.* recommandent des biopsies de la muqueuse orale d'au moins 3mm de diamètre et 2mm de profondeur pour des lésions sans caractère de malignité, et une profondeur augmentée jusqu'à 4-5mm pour des lésions hyperkératosiques ou dont l'épithélium est épaissi. [22] Les dimensions minimales conseillées par Raybaud *et al.*

sont de 4mm de longueur, de largeur et de profondeur. ^[23] Quant à Zargar, il recommande que la longueur du tissu prélevé représente trois fois la largeur, et que la profondeur soit de 3 à 4mm. ^[24]

Le tissu prélevé, dont la manipulation se doit d'être douce afin d'éviter d'engendrer des artefacts d'écrasement ^[16, 19], doit ensuite être immédiatement immergé dans le liquide de fixation, afin d'inhiber l'autolyse des tissus ^[16] et la putréfaction, et de stabiliser les protéines cellulaires ^[18]. Le formol est considéré comme le fixateur standard ^[15, 16] et devrait représenter vingt fois le volume du tissu prélevé. ^[18, 19, 28] Concernant l'orientation, il faut veiller à ce que la partie profonde du fragment soit placée en contact du film plastique. Dans le cas où une malignité est suspectée, il est important que le tissu biopsié soit correctement orienté dans les trois dimensions ; pour ce faire, il est possible d'ajouter un fil de suture sur une extrémité, par exemple la marge postérieure, qui permettra par la suite au pathologiste d'indiquer précisément la localisation des potentielles parties tumorales résiduelles. ^[16, 21, 24]

Puis, la plaie doit être suturée de manière étanche, pour diminuer le risque de saignement post-opératoire et favoriser la guérison. ^[18, 19] Si la situation ne le permet pas, au niveau de la muqueuse palatine par exemple, il est possible de laisser la plaie cicatriser en seconde intention. ^[18]



FIGURE 7 & 8 : Aspect macroscopique de deux biopsies de la muqueuse orale.

A gauche (Fig. 7), une biopsie de petite taille, inférieure à 1cm. A droite (Fig. 8), une biopsie de taille supérieure/égale à 1 cm

Il est important d'accompagner le prélèvement tissulaire avec l'histoire complète du patient tels que le nom, l'âge, le sexe, le contexte médical (maladies connues, médications, allergie) incluant les habitudes (consommation de tabac, drogues, alcool), ainsi que toutes les informations concernant la lésion elle-même telle que l'apparence clinique (couleur, forme, texture), la taille, la localisation et la potentielle présence d'autres lésions. Un diagramme précisant le lieu et la taille du prélèvement ainsi que des photos intra-orales préopératoires peuvent également être des données utiles pour le pathologiste. Il est également nécessaire de fournir, s'il y en a, les images et données radiologiques. [16, 20, 23 – 25]

Finalement, l'Académie Américaine de Pathologie Orale et Maxillofaciale [16] insiste sur l'obligation de corrélér le diagnostic histopathologique avec les données cliniques. C'est pour cela qu'il est essentiel que le praticien préleveur informe le pathologiste sur un ou plusieurs diagnostics différentiels cliniques [20, 23].

Il est donc indispensable que les lignes directrices ainsi que les protocoles de biopsies soient appliqués avant, pendant, et après le geste de prélèvement tissulaire, afin d'optimiser la probabilité d'obtenir un diagnostic histopathologique précis. [20] Une erreur lors d'une étape peut induire des artefacts et donc compromettre la qualité du tissu, pouvant ainsi rendre l'établissement d'un diagnostic histopathologique difficile voire impossible. Les artefacts induits lors de la manipulation du tissu prélevé sont les plus courants et les écrasements (ang. *crush*), les déchirures, les tiraillements sont les plus souvent cités. [23, 26]

Comme discuté précédemment, les recommandations concernant la taille du tissu à prélever sont multiples et variables. Alors que certains auteurs ont conseillé des biopsies de quelques millimètres [22-24], Ficarra *et al.* [27] ont affirmé que les biopsies de la muqueuse orale sont généralement de petite taille, sans plus de précision, et que les risques d'artefacts sont importants. Kumaraswamy *et al.* [25] ont souligné que plus le prélèvement est de taille importante, plus la probabilité d'obtenir un diagnostic histopathologique précis est grande.

L'objectif de cette étude était de déterminer l'influence de la taille de la biopsie d'une lésion de la muqueuse orale sur la qualité du diagnostic histopathologique, en prenant en compte différents paramètres tels que le type de la lésion, sa localisation ainsi que la spécialisation du chirurgien préleveur.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Original Article

Biopsy of the oral mucosa: Does size matter?

Benjamin Lazzarotto^{1,*}, Chloé Garcia¹, Carla Martinelli-Klay, Tommaso Lombardi

Unit of Oral Medicine and Pathology, Division of Oral Maxillofacial Surgery, Department of Surgery, University Hospitals of Geneva, Switzerland.

ARTICLE INFO

Article History:

Received 13 February 2022

Accepted 13 February 2022

Available online xxx

Keywords:

Diagnosis

Biopsy

Oral mucosa

Oral diseases

ABSTRACT

Aim: To analyze the relation between biopsy specimen's size and the definitive diagnosis. In addition, other variables including oral mucosa region, type of disease and general versus specialist practitioner were also assessed.

Methods: Data from specimens submitted to histopathological examination between 2007 and 2017 were retrospectively analysed.

Results: We analysed data on 792 patients. Out of 1089 archived reports, 81 (7.4%) had no definitive diagnosis. Multivariate analysis rendered biopsy length as the factor influencing the possibility to reach a definitive diagnosis.

Conclusion: The size of the specimen is an important parameter to achieve a correct histopathological diagnosis of the oral lesions investigated. According to our results, it seems that a 10 mm length is adequate to optimize the biopsy outcome. No statistically differences were observed between GPDs and oral surgery specialists, probably because biopsies were performed by experienced general practitioners, although not formally trained.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

1. Introduction

Biopsy procedure of oral mucosal lesions is a standard of care settled by several flagship publications [1,2]. Existing principles and guidelines refer to selection of the biopsy site, procedures and submission of the biopsy sample.

Failure to reach a definitive diagnosis counts up to 8.8% of submitted specimens [3,4], although frequently not mentioned in the studies. When a definitive histopathologic diagnosis cannot be reached, the resulting report is of descriptive nature, patient being ill served by a repeated procedure and delayed appropriate management steps.

Some studies have examined the reasons for not providing definitive diagnosis [4,5]. Sampling errors, lack of clinical/radiological information and poor quality of samples are among the most common highlighted pitfalls. However, a lack of attention has been noticed on how biopsy size affects the accuracy of histological evaluation. None of the published studies have worked out the numbers to stress out evidence-based practical implications.

For this reason, it was the aim of the present study to evaluate the impact of biopsy size on the possibility to achieve a diagnosis in oral mucosae biopsies.

2. Materials and methods

2.1. Study design and sample

The present investigation has been evaluated and approved by the ethics committee of the University Hospitals of Geneva (CER 2019–00372). This single-center study is based on the retrospective analysis of records of the histopathological laboratory, part of the Oral and Maxillofacial Surgery Division. The search included all oral mucosal incisional biopsies scalpel-made submitted for histopathologic examination between January 2007 and December 2017 (including single- and multiple-site biopsy specimens).

2.2. Study variables

All clinical data were extracted from biopsy submission forms, including patient age, sex, location of the lesion, clinical diagnosis, recorded word for word, and details of the submitting clinician (general practitioner dentists, oral surgery specialists and maxillo-facial surgeons).

Study outcomes were (1) definitive diagnosis when it could be reached in pathology reports (primary outcome); (2) an agreement measure between clinical diagnosis made during oral examination and histopathological diagnosis: we attributed “1” if both diagnoses were similar and “0” if not (secondary outcome). Final diagnosis for the lesion was described in 6 main categories according to

* Corresponding author at: Unit of Oral Medicine and Pathology, Division of Oral Maxillofacial Surgery, Department of Surgery, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland.

E-mail address: Benjamin.Lazzarotto@hcuge.ch (B. Lazzarotto).

¹ Lazzarotto B. & Garcia C. should be accredited with co-first authorship.

<https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.02.005>

2468–7855/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

histological findings: (1) malignancies, (2) oral intra-epithelial neoplasia (OIN), (3) potentially malignant disorders, (4) immunologically mediated lesions, including lichen planus or bullous diseases, (5) pigmented lesions, and (6) a miscellaneous group that included all other lesions.

We also reported the biopsy length (in millimetres), as a macroscopic examination was systematically conducted for biopsy specimens. The biopsy volume (in cubic centimetres) was extrapolated from the reports in which the dimension of specimens (length, width and depth) was used to calculate the volume.

2.3. Statistical methods

We described continuous variables by their mean $\pm$ standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR), and categorical variables by their frequencies and relative percentages. We compared different patient and lesions characteristics between lesions with definitive diagnosis versus no. Because one patient could have several lesions and biopsies, we used mixed-effects logistic regression models to take into account data clustering at the patient level to assess the association between biopsy length (independent variable) and definitive diagnosis (dependent variable). We tested for the assumption of log-linearity between biopsy length and definitive diagnosis, and because it was not verified, we categorized biopsy length in two groups: <10 and ≥ 10 mm. We did the same for age, and categorized age in 5 groups (<21 , 21–39, 40–49, 50–69, and 70–98 years). In the multivariable model, we forced the length of the biopsies as main predictor, as well as the lesion localization and the surgeon's specialty. Finally, we adjusted the analysis for the age and the gender of the patient.

We used again a mixed-effect logistic regression model to assess the agreement between clinician and histopathological diagnosis (secondary outcome). We performed the same assumption tests as for the definitive diagnosis modeling. For agreement, we forced in the model both the biopsy volume and length, and also groups of final diagnosis, as main predictors. We forced also the lesion localization and the surgeon's specialty in the multivariable model.

We reported odds ratios and their 95% CI, and p-values. All analyses were performed using Stata version intercooled 16 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Statistical significance was defined as $P < 0.05$ (two-sided).

3. Results

In total, we included 1089 biopsies taken from 792 patients in our study. A total of 100 clinicians were in charge of the biopsies, including two thirds of surgery specialists (67.1%) Table 1. summarizes all patient, biopsy and clinician characteristics. Overall, the most common diagnosis reported was autoimmune mediated lesions (40.7%), followed by malignancies (16.3%), potentially malignant disorders (15.2%), OIN (11.1%). Pigmented lesions (0.9%) were the less represented diagnosis in our study.

As shown in Table 1, 177 malignancies were diagnosed during the years under study (154 squamous cell carcinomas, 12 verrucous carcinoma, 2 metastasis and the other 9 were of various nature), accounting for 16.3% of all cases. Almost all of them were submitted by specialists (70.6% from oral surgery specialists and 26.7% from maxillofacial surgeons).

Overall, a small proportion of biopsies did not have a definitive diagnosis in their histopathology report (7.4%, $n = 81$). We explored the factors associated with the existence of definitive diagnosis (Table 2). At univariate, the odds of definitive diagnosis were higher for biopsy of more than 10 mm length, for older patients (≥ 40 years compared to <21 years), and when biopsies were done by surgery specialists, in comparison to general practitioner dentists. There was no association with the patient gender. In the multivariable model,

Table 1

Description of the observations on oral biopsy.

Variables	
Patient characteristics ($n = 792$)	
Mean patient age ($\pm$ SD, median: IQR)	57.9 (± 16.2 , 59: 47–70)
Gender, n (%)	
Male	343 (43.4)
Female	444 (56.2)
Unknown	3 (0.4)
Submitting clinician characteristics ($n = 100$)	
Specialties, n (%)	
Surgery specialists	80 (80.0)
General practitioners dentists	20 (20.0)
Sample characteristics ($n = 1089$)	
Mean lesion length, cm ($\pm$ SD, median: IQR)	1.00 (± 0.42 , 1.00: 0.70–1.10)
Mean lesion wide, cm ($\pm$ SD, median: IQR)	0.54 (± 0.27 , 0.50: 0.40–0.60)
Mean lesion height, cm ($\pm$ SD, median: IQR)	0.30 (± 0.20 , 0.30: 0.20–0.40)
Mean lesion volume, cm ($\pm$ SD, median: IQR)	0.22 (± 0.38 , 0.11: 0.054–0.225)
Lesion localization, n (%)	
Gingiva	353 (32.4)
Labial mucosa	72 (6.6)
Buccal mucosa	330 (30.3)
Tongue	209 (19.2)
Hard palate	21 (1.9)
Floor of the mouth	73 (6.7)
Soft palate	9 (0.8)
Unknown	22 (2.0)
Categories of diagnosis, n (%)	
None	81 (7.4)
Potentially malignant	166 (15.2)
OIN	121 (11.1)
Malignancies	177 (16.3)
Autoimmune	443 (40.7)
Pigmented	10 (0.9)
Others	91 (8.4)
Agreement clinical/definitive diagnosis, n (%)	
Yes	673 (61.8)
No	102 (9.4)
Incomplete data	314 (28.8)

SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

the odds of definitive diagnosis stayed significantly higher by 2.14-fold (95% CI 1.12 to 4.10) for biopsy of more than 10 mm length compared to less than 10 mm, and after adjustment for the patient age, gender, the medical specialist involved, and the localization. The biopsy length was the only independent factor associated with definitive diagnosis.

Overall, the agreement between clinical and histopathologic diagnoses was high (61.8%). At univariate (Table 3), agreement was significantly lower for biopsy length above and including 10 mm. The odds of agreement were significantly higher for OIN, malignancies, and autoimmune lesions in comparison to potentially malignant lesions ($p < 0.001$). Finally, the agreement was globally associated to the lesion localization (global $p = 0.013$) with higher odds of agreement for gingival localization, or labial in comparison to lingual localization. In the multivariable model, the agreement stayed significantly associated and increased by 2.97-fold (95% CI 1.02 to 8.66) for every increase of 1 mm³ of biopsy volume, and with the groups of diagnoses (increased odds by 9.71-fold; [95% CI 4.05 to 23.30] for autoimmune, decreased odds by 0.26 [95% CI 0.11 to 0.60] for OIN compared to potentially malignant lesions), after adjustment for the biopsy length, the surgeon specialty, and the localization. Other covariates remained non-significantly associated with the agreement.

4. Discussion

The results of this study provide the first evidence of a significant relationship between biopsy size and histological diagnosis. We analysed the data of 1089 consecutive histopathologic reports to explore this issue. We also sought to establish a cut-off value for biopsy

Table 2

Association between lesion with and without definitive diagnosis and different patient and lesion characteristics.

Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Categories of length			0.015			0.022
<10 mm	1.00	-		1.00	-	
≥10mm	2.11	1.16–3.85		2.14	1.12–4.10	
Age in categories			0.048			0.082
<21	1.00	-	-	1.00	-	-
21–39	3.15	0.73–13.54	0.123	3.53	0.81–15.36	0.092
40–49	7.42	1.60–34.39	0.010	7.52	1.59–35.56	0.011
50–69	6.61	1.64–26.69	0.008	5.93	1.48–23.84	0.012
≥70	5.33	1.30–21.85	0.020	4.14	1.01–17.07	0.049
Gender			0.107			0.096
Female	1.00	-		1.00	-	
Male	0.65	0.38–1.10		1.60	0.92–2.77	
Lesion localization			0.176			0.131
Labial mucosa	1.00	-	-	1.00	-	-
Unknown	0.85	0.18–4.09	0.841	1.28	0.24–6.68	0.773
Gingiva	2.31	0.93–5.75	0.072	3.02	1.14–8.02	0.027
Buccal mucosa	1.78	0.73–4.38	0.206	1.95	0.75–5.08	0.171
Tongue	1.29	0.51–3.25	0.591	1.38	0.51–3.71	0.529
Palate/floor of the mouth	3.68	0.99–13.60	0.051	3.67	0.93–14.42	0.062
Specialties			0.012			0.058
GDPs	1.00	-		1.00	-	
Specialists	3.45	1.32–9.09		2.61	0.97–7.06	

OR: odds ratio; CI: confidence interval; GDPs: general dental practitioners.

length that would increase the rate of achievement of a definitive diagnosis.

Incisional biopsy is used when removal of the whole lesion is not possible or not indicated. It is commonly accepted that assessment of the biopsy sample by pathologists do not separate from the clinician performance. In particular, clinicians should make effort to provide a sufficient amount of tissue when performing a biopsy. Failure to sample an adequate dimension accounts to 10% of histopathologic examination without definitive diagnosis, as recently reported by some authors [4]. However, an evidence-based impact of biopsy size on histopathologic diagnosis remains an under evaluated issue to date.

Our data demonstrate that small specimens result in a significant reduction of the odds of reaching definitive diagnosis: obtaining biopsy sample longer than 10 mm was associated with a 2.14 times higher likelihood of reaching a definitive diagnosis. Tiny samples may be lacking representative areas of the lesion. Moreover, samples of inadequate size and volume exhibit more histological tissue artefacts [6]. Thus, interpretation may be compromised, impeding the pathologist's ability to reach an unequivocal diagnosis.

There have been empirical suggestions of great variation concerning the dimensions of incisional biopsy. Concerning length, most of the time no strict size criteria is stated [7]. Some authors suggest that length of sample should be three-times its width [8]. A depth of 2 to

Table 3

Association between lesions with an agreement between clinical and histopathology versus not and different patient and lesion characteristics.

Variables	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Categories of length			0.010			0.375
<10 mm	1.00	-		1.00	-	
≥10mm	0.55	0.35–0.87		0.77	0.44–1.36	
Biopsy volume	1.10	0.60–2.03	0.748	2.97	1.02–8.66	0.047
Group of diagnosis			<0.001			<0.001
Potentially malignant	1.00	-	-	1.00	-	-
OIN	0.30	0.14–0.67	0.003	0.26	0.11–0.60	0.002
Malignancies	2.27	1.02–5.09	0.046	1.55	0.69–3.58	0.308
Autoimmune	8.81	3.72–80.87	<0.001	9.71	4.05–23.30	<0.001
Pigmented	1.13	0.19–6.62	0.892	1.20	0.21–6.73	0.838
Others	1.79	0.73–4.43	0.206	1.66	0.68–4.09	0.267
Lesion localization			0.013			0.685
Tongue	1.00	-	-	1.0	-	-
Unknown	4.04	0.49–32.93	0.193	1.21	0.13–11.36	0.868
Gingiva	1.96	1.07–3.58	0.029	0.74	0.36–1.49	0.397
Buccal mucosa	1.64	0.65–4.16	0.294	1.52	0.55–4.20	0.415
Labial mucosa	2.98	1.57–5.67	0.001	0.68	0.30–1.50	0.338
Palate/floor of the mouth	1.00	0.48–2.11	0.994	1.07	0.46–2.49	0.870
Specialties			0.327			0.294
GDPs	1.00	-		1.00	-	
Specialists	1.72	0.58–5.00		1.81	0.60–5.44	

OR: odds ratio; CI: confidence interval; GDPs: general dental practitioners.

5 mm has been discussed. Broadly speaking, depth should be selected in order to include the basement membrane and underlying connective tissue [9–11]. It is all the more important in cases of thickened epithelial lining and hyperkeratosis. In addition, adequate tissue depth will disclose important diagnostic features in mucosal dysplastic and malignant lesions. Basement membrane and underlying corium are mandatory in such cases to determine the occurrence of invasion, influencing diagnosis and prognosis as well.

Practical implications arise from this study. While trying to minimize postoperative discomfort for the patient, operating surgeons should still be aware of maximizing diagnostic outcome. Although no cut-off value was statistically identified, a general recommendation of 10 mm in length can be drawn to improve the odds.

Biopsy size not only affects the possibility to reach a histopathological diagnosis per se, but larger sampling allows more accurate diagnosis. Some authors estimated the accuracy of incisional biopsy examination by concordance analysis between provisional biopsy diagnosis and final resection diagnosis [5]. Mucosal biopsy examination showed a satisfactory accuracy rate of 87.5%. However, 13.3% of misdiagnoses were attributed to insufficient tissue. Most of discordance was imputed to sampling error, that is to say when submitted specimen is not representative of the lesion in toto.

Interestingly, multiple-site biopsy examination is a technique advocated to allow for more representative specimens [5,12]. Underdiagnosis is a key concern when it comes to potentially malignant lesions, and multiple-site biopsy seems to be powerful to decrease underdiagnosis rate compared to single-site examination.

Noteworthy, the other factors under study were not statistically associated with the presence of a definitive diagnosis. Although not statistically significant, there was an overall trend for an association with the specialty of the submitting clinician, surgical specialists tending to achieve more readable biopsies than GPDs ($p = 0.058$). The lack of significant difference could be explained in part by the fact that GPDs submitting biopsies, although not specialists, had gained experience with this procedure.

This study also allowed examining agreement rate between clinical and histopathological diagnoses. The diagnostic concordance was of 61.8% in the present sample. Concordant biopsy specimens were of larger volume, not surprisingly, as more representative tissue is provided. An association with the group of diagnoses was also observed, OIN being arguably a more difficult group to evaluate. On the contrary, high concordance was noticed for the immunological mediated lesions group, which is in line with other analyses [3]. Although some previous reports recorded slightly more concordance for specialists [13], our data showed a similar accuracy between GPDs and surgical specialists.

The present analysis analysed reports only where a clinical diagnosis was provided. Blameworthy, 21.4% of the submitted specimens did not have a preliminary diagnosis. Incidentally, 27% of the specimens without clinical diagnosis disclosed malignant or premalignant features on histopathologic examination. This may reveal a lack of awareness regarding the importance of detailed data collection in the diagnostic process or poor knowledge of the clinical presentation of such lesions.

This study presents certain limitations. Aside from the size, many pitfalls lie along the road to successful biopsy and may act as confounding factors. Submitted specimens must indeed be representative of the patient's disease, and some artefacts may arise during tissue removal surgery, which might impede the correct diagnosis. Moreover, different clinicians performed all the reviewed biopsies. However, in order to obviate potential biases in the histopathologic evaluation, specimens were processed and analysed in standardized fashion at the same pathology department.

Medico-legal responsibilities of practitioners include a clear obligation to diagnose oral mucosal diseases or to appropriately refer. Histopathologic examination is considered the standard of care for any mucosal tissue removed from the oral and maxillo-facial region

in the course of patient care. Clinically normal tissues are notably considered as exceptions, e.g. tissue removed when performing gingival recontouring. Delay in diagnosis in cases of malignancies has resulted in legal actions against dental and medical care providers and represents for the most common allegation of malpractice claims in head and neck cancer patients [14]. Overall, claims related to diagnosis account between 3.2 and 5.6% according to recent reviews [15,16].

The present data aimed to highlight some sampling issues and guide clinicians to ward the best patient care. We acknowledge however that taking a biopsy measuring 10 mm may be in some cases difficult to achieve according to the lesion localization. Ethical concerns should be balanced with the necessity to obtain the appropriate diagnosis needed to treat the patient.

5. Conclusions

Biopsy is a simple, reliable and indispensable diagnostic tool for oral mucosal lesions. Diagnosis may be compromised when decreasing biopsy specimen size. In order to maximize its diagnostic outcome, a 10 mm long sample may be recommended to ensure an adequate amount of tissue. Moreover, in order to make the clinician aware of the limitations of histological interpretation, macroscopic examination including specimen size should be clearly documented in the histopathologic report.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Institutional review board statement

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of University Hospitals of Geneva (protocol code CER 2019–00372).

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no competing interest.

Acknowledgments

We would like to thank Professor Angèle Gayet-Ageron for her valuable contribution with the statistical analysis.

References

- [1] Melrose RJ, Handlers JP, Kerpel S, Summerlin DJ, Tomich CJ. American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. The use of biopsy in dental practice. The position of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Gen Dent* 2007 Sep-Oct;55(5):457–61 quiz 462–3, 488.
- [2] American Academy of Pediatric Dentistry. Management considerations for pediatric oral surgery and oral pathology. The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2021:450–60.
- [3] Mendez M, Haas AN, Rados PV, Filho Sant'ana M, Carrard VC. Agreement between clinical and histopathologic diagnoses and completeness of oral biopsy forms. *Braz Oral Res* 2016 Aug;30(1):e94. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0094.
- [4] Ghoreishi S, Zargarani M, Baghaei F. Survey of pathology reports with no definitive diagnosis in oral lesions: the necessary skills for the clinicians. *Heliyon* 2020 Apr;6(4):e03848. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03848.
- [5] Chen S, Forman M, Sadow PM, August M. The diagnostic accuracy of incisional biopsy in the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg* 2016 May;74(5):959–64. doi: 10.1016/j.joms.2015.11.006.
- [6] Rezende Oliveira S, Fernandes Araújo Almeida T, Aparecida da Silva T, Alves Mesquita R, Guimarães Abreu L. Comparison of tissue artifacts in punch and scalpel biopsies of oral and maxillofacial lesions: a systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020 Dec;121(6):704–12. doi: 10.1016/j.joms.2020.06.005.
- [7] Avon SL, Klieb HB. Oral soft-tissue biopsy: an overview. *J Can Dent Assoc* 2012;78:c75.
- [8] Zargarani M. A review of biopsy in dentistry: principles, techniques, and considerations. *J Dent Mater Techn* 2014;3:47–54.

- [9] Poh CF, Ng S, Berean KW, Williams PM, Rosin MP, Zhang L. Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc* 2008 Apr;74(3):283–8.
- [10] Kumaraswamy KL, Vidhya M, Rao PK, Mukunda A. Oral biopsy: oral pathologist's perspective. *J Cancer Res Ther* 2012 Apr-Jun;8(2):192–8. doi: [10.4103/0973-1482.98969](https://doi.org/10.4103/0973-1482.98969).
- [11] Raybaud H, Voha C, Cardot-Leccia N, Monteil RA. Optimisation des biopsies des muqueuses buccales [Optimizing biopsies of the oral mucosa]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2012 Nov;113(5):397–401 French. doi: [10.1016/j.stomax.2012.07.001](https://doi.org/10.1016/j.stomax.2012.07.001).
- [12] Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, et al. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 Aug;104(2):217–25. doi: [10.1016/j.tripleo.2007.02.012](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.02.012).
- [13] Patel KJ, De Silva HL, Tong DC, Love RM. Concordance between clinical and histopathologic diagnoses of oral mucosal lesions. *J Oral Maxillofac Surg* 2011 Jan;69(1):125–33. doi: [10.1016/j.joms.2010.07.075](https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.07.075).
- [14] Epstein JB, Kish RV, Hallajian L, Sciubba J. Head and neck, oral, and oropharyngeal cancer: a review of medicolegal cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015 Feb;119(2):177–86. doi: [10.1016/j.oooo.2014.10.002](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.10.002).
- [15] Ji YD, Peacock ZS, Resnick CM. Characteristics of national malpractice claims in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2020;78:1314–8.
- [16] He P, Mah-Ginn K, Karhade DS, Donoff B, Adeeb N, Gupta R, Medford S, Afshar S. How often do oral maxillofacial surgeons lose malpractice cases and why? *J Oral Maxillofac Surg* 2019 Dec;77(12):2422–30. doi: [10.1016/j.joms.2019.07.001](https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.07.001).

DISCUSSION

Le but de cette étude rétrospective était d'analyser la relation entre la taille des biopsies et le diagnostic définitif histopathologique. D'autres variables telles que le type de la lésion, sa localisation de la lésion et la spécialisation du chirurgien préleveur ont également été analysées. Les résultats de cette étude, pour laquelle nous avons analysé 1089 rapports histopathologiques, fournit la première preuve d'une relation significative entre la taille de la biopsie et le diagnostic histopathologique définitif. Nous avons également cherché à définir une valeur seuil pour la longueur d'une biopsie qui permettrait d'augmenter le taux d'obtention d'un diagnostic histopathologique final.

La qualité et la quantité d'un échantillon biopsique sont très souvent déterminants pour l'interprétation correcte d'une lésion.^[26]

Plusieurs études ont discuté l'importance d'une quantité suffisante de tissu pour la pose d'un diagnostic histopathologique, sans pour autant démontrer une taille minimale idéale.

L'étude de Ghoreishi *et al.* ^[20], dont le but était de déterminer les causes et la fréquence de l'impossibilité de poser un diagnostic définitif histopathologique à la suite de biopsies de la muqueuse orale, a indiqué que, parmi les 8,8% des biopsies dont le diagnostic histologique n'avaient pas pu être établi, 10% était dus à un manque de tissu prélevé, 13,3% résultaient d'un prélèvement tissulaire non représentatif de la lésion et 1% était illisible en raison d'artefacts.

L'étude de Chen *et al.* ^[30], qui consistait à déterminer le taux de concordance entre l'analyse histopathologique des biopsies incisionnelles et le diagnostic définitif à la suite de la résection totale des lésions, a démontré que 87,5% des diagnostics des lésions de la muqueuse étaient concordants. Parmi les discordances, 13,3% résultaient d'une quantité insuffisante de tissu prélevé et 60% étaient dues à une erreur d'échantillonnage (*ang.* sampling errors). Ces dernières découlaient du fait que la lésion prélevée n'était pas représentative de l'ensemble de la lésion, ou lorsqu'une seule biopsie avait été entreprise sur une lésion hétérogène de la muqueuse. Concernant les 13,3% discordants dû à un manque de tissu, l'analyse histologique avait été compromise car l'architecture tissulaire était endommagée, et que la membrane basale était absente. Cette étude a également mis en évidence que plusieurs biopsies au sein d'une même lésion permettaient d'éviter tout risque de surdiagnostic et de sous-diagnostic, qui pourrait entraîner de lourdes conséquences pour le patient, dans les deux cas, s'il s'agit de lésions malignes.

Dans le cadre de la muqueuse orale, il n'existe à ce jour pas d'étude fondées sur des preuves scientifiques évaluant l'impact de la taille d'une biopsie sur la possibilité d'obtenir un diagnostic précis histopathologique.

En revanche, plusieurs études concernant des lésions d'autres organes ont pu mettre en évidence une valeur seuil de la taille de tissu à prélever permettant d'augmenter la probabilité de poser un diagnostic histopathologique. Concernant la prostate par exemple, les résultats de l'étude d'Öbek *et al.* ont démontré que la longueur de l'aiguille pour une biopsie transrectale de la prostate est un paramètre important dans le taux de détection du cancer, et suggèrent une valeur minimale d'aiguille de 11.9mm permettant une assurance de la qualité de la biopsie [28] .

Les résultats de notre étude ont montré que les biopsies de petite taille aboutissaient une probabilité diminuée d'obtenir un diagnostic histopathologique précis. Les prélèvements dont la longueur égalait ou dépassait les 10mm étaient associés à une probabilité 2,14 fois plus importante d'obtenir le diagnostic histopathologique que des biopsies de taille inférieure aux 10mm. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que de petits prélèvements sont moins représentatifs de l'ensemble de la lésion clinique. Les biopsies de petite taille sont également plus à risque de subir des dommages lors de la manipulation et de la fixation et des erreurs d'orientation [26,29]

Plusieurs considérations empiriques concernant les dimensions des biopsies ont été émanées : si certains auteurs préconisent des tailles minimales de quelques millimètres [22], d'autres recommandent que la longueur du tissu soit trois fois plus importante que la largeur. [24] Quant à la profondeur de prélèvement, bien qu'une variation entre 2-5mm ait été discutée selon les auteurs et les lésions [22 – 24], elle doit surtout permettre d'obtenir l'entièreté de l'épaisseur épithéliale, ainsi que la membrane basale et une partie du chorion, qui sont essentielles pour l'obtention d'un diagnostic histopathologique précis, notamment dans le cas de lésions dysplasiques et malignes.

Malgré le fait qu'aucune valeur seuil statistiquement significative n'a pu être mise en évidence dans notre étude concernant la taille des prélèvements tissulaires, une biopsie de minimum 10mm de longueur a montré une augmentation de la probabilité d'obtenir un diagnostic histopathologique précis.

Les paramètres secondaires de notre étude n'ont pas influencé de manière significative le diagnostic. Une tendance accrue, statistiquement non significative, a été observée lors des

biopsies faites par les spécialistes par rapport aux médecins-dentistes généralistes ($p=0,058$). Cette absence de différence significative entre les omnipraticiens et les spécialistes pourrait être expliquée par le fait que seuls les médecins-dentistes généralistes qui ont de l'expérience en médecine orale et formés aux procédures chirurgicales effectuent des prélèvements. L'étude de Wan *et al.* ^[31], qui consistait à analyser l'usage et le point de vue des médecins-dentistes généralistes et des spécialistes sur les biopsies, a révélé que peu d'omnipraticiens estimaient avoir les compétences et les connaissances pour entreprendre ces procédures de prélèvements, et préféraient référer le patient à un spécialiste. Un autre paramètre mis en évidence par Wan *et al.* ^[31] était la fréquence d'identification de lésions de la muqueuse orale qui nécessiterait une biopsie : alors que les spécialistes en constatent plusieurs par mois, voire chaque semaine, la plupart des médecins-dentistes généralistes remarquent des lésions à prélever une fois par année, ce qui résulte en un manque d'expérience non seulement avec la procédure de prélèvement, mais également avec les diagnostics histopathologiques.

Notre étude a également permis d'analyser le taux de concordance entre le diagnostic clinique présumé et le diagnostic histopathologique définitif. Ce taux de concordance était de 61,8%, et était statistiquement associé au volume de la biopsie : pour chaque millimètre cubique ajouté, la probabilité de concordance entre les diagnostics cliniques et histopathologique augmentait de 2,97 fois ($p=0,047$), ce qui peut être expliqué par le fait que plus de tissu représentatif de la lésion a pu être analysé. Une association avec les groupes de lésions a aussi pu être mise en évidence. Similairement aux observations de l'étude de Mendez *et al.* ^[32], le taux de concordance élevé était retrouvé pour les maladies immunitaires. Cependant, le taux de concordance pour les lésions de néoplasies intra-épithéliales était faible. Bien que certains auteurs relèvent de légères différences ^[26, 33], la spécialisation du préleveur n'avait, selon notre étude, pas d'impact sur la concordance des diagnostics cliniques et histopathologiques.

Nous avons pris en compte, pour ces analyses de concordance, uniquement les rapports sur lesquelles figuraient un diagnostic clinique présumé proposé par le clinicien préleveur. Malheureusement, 21,4% des biopsies reçues n'avaient pas de diagnostic clinique, et parmi ceux-ci, 27% se sont avérées être des lésions malignes ou précurseurs. Ces résultats sont en accord avec ceux de Patel *et al.* ^[33] qui ont relevé une absence de diagnostic clinique dans 20% des cas, et une présence de signes de malignité dans 14,3% de ces rapports incomplets. Ceci indique un manque de sensibilisation quant à l'importance des données cliniques détaillées

dans le processus de diagnostic, ou un manque de connaissances des tableaux cliniques des lésions.

Notre étude présente néanmoins des limites : les biopsies ont été réalisées par de nombreux cliniciens différents avec des connaissances théoriques et pratiques variables en pathologie orale. Cependant, afin de minimiser les biais dans l'évaluation histopathologique, toutes les biopsies ont été traitées et analysées selon une procédure standardisée dans le même laboratoire d'histopathologie diagnostique.

En conclusion, bien qu'il puisse être parfois difficile de prélever des tissus d'une taille importante (localisation, taille de la lésion, considérations éthiques), le praticien doit s'efforcer d'envoyer au laboratoire un échantillon dont la taille est la plus grande possible, idéalement, d'après cette étude, 10mm de longueur paraissent être une taille optimale (Figures 7 &8). D'autre part, l'expérience nous montre que les désagréments ressentis par le patient sont semblables que l'on prélève une biopsie de petite taille ou une biopsie avoisinant les 10mm. En revanche, l'avantage sera d'obtenir avec une probabilité majeure un diagnostic précis qui permettra la prise en charge adéquate du patient.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée et apporté leur soutien tout au long de la rédaction de cette thèse de Doctorat, et tout particulièrement :

Pr. Tommaso Lombardi pour son temps et sa disponibilité, et qui m'a guidée et conseillée tout au long de l'étude ainsi que dans la rédaction de cette thèse. Je le remercie également chaleureusement pour les images histologiques et d'analyses macroscopiques. (Figures 2 à 8)

Dre Carla Martinelli-Klay et Mmes Eliane Dubois et Claire Hermann pour leur aide lors de la récolte des données

Pr. Angèle Gayet-Ageron pour son temps et la réalisation des analyses statistiques

Benjamin Lazzarotto par son aide et conseils avisés tout au long de cette étude

L'ensemble de mes amis et collègues internes du Service de Chirurgie Orale et Implantologie

BIBLIOGRAPHIE

- (1). Küffer R., Lombardi T., Husson-Bui C., Courrier B., Samson J. La muqueuse buccale, de la clinique au traitement, Paris : MED'COM ; 2009.
- (2). Berkovitz B. K. B., Holland G. R., Moxham B. J., Oral Anatomy, Histology and Embryology, Mosby Elsevier, Fourth edition, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2009.
- (3). Bergmeier L., Oral Mucosa in Health and Disease, Springer International Publishing AG, Cham, 2018.
- (4). Nanci A., TenCat's Oral Histology: Development, Structure and Function, 7th Edition, Mosby Elsevier, St Louis, 2008.
- (5). Ambroise-Thomas P., Auquier L., Benhamou J.P., Biquet D., Blondeau P., Bonfils S., Bourel M., Cara M., Cauchoux J., Chatelain C., Civatte J., Debesse B., Frottier J., Juillet P., Laccoureye H., Legrain M., Milliez J., Pallardy G., Pialoux P., Polonovski P., Pouliquen Y., Rochemaure J. Le vocabulaire médical du XXI^{ème} siècle, Académie Nationale de Médecine, <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>
- (6). Küffer R., Lombardi T., Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN), Oral Oncology, 2002;38:125-130.
- (7). Laguyer, E., La détection précoce des lésions précancéreuses : la biopsie est-elle toujours le « Gold-Standard »?, Université du Droit et de la Santé de Lille 2, Faculté de Chirurgie Dentaire, Lille, 2017.
- (8). Roopashree M.R., Gondhalekar R.V., Shashikanth M.C., George J., Thippeswamy S.H., Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus-a review, Journal of Oral Pathology and Medicine, 2010;39:729-734.
- (9). Lombardi T., Küffer R., Concept actuel du lichen plan oral. Le diagnostic facile au début, peut devenir très difficile dans les lichens anciens, La Presse Médicale, 2016;45:227-239.
- (10). Lysitsa S., Abi Najm S., Lombardi T., Samson J., Lichen plan buccal : histoire naturelle et transformation maligne, Médecine Buccale Chirurgie Buccale, 2007;13:19-29.
- (11). Ramos-e-Silva M., Ferreira A., De-Moura-Castro Jacques C., Oral involvement in autoimmune bullous diseases, Clinics in Dermatology, 2011;29:443-454.
- (12). Rashid, H., Lamberts, A., Diercks, G.F.H. *et al.* Oral Lesions in Autoimmune Bullous Diseases: An Overview of Clinical Characteristics and Diagnostic Algorithm, American Journal of Clinic Dermatology, 2019;20:847–861.
- (13). Kauzman A., Pavone M., Blanas N., Bradley G., Pigmented lesions of the oral cavity: review, differential diagnosis, and case presentations, Journal of the Canadian Dental Association, 2004;70:682-683.
- (14). Fricain J.-C., Sibaud V., Pigmentations de la muqueuse buccale, La Presse Médicale, 2017;46:303-319.
- (15). Logan R.M., Goss A.N., Biopsy of the oral mucosa and use of histopathology services, Australian Dental Journal, 2010;55:9-13.
- (16). Melrose R.J., Handlers J.P., Kerpel S., Summerlin D.J., Tomich C.J., The use of biopsy in dental practice, The position of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology, General Dentistry, 2007;55:457-461.

- (17). Khadse S.V., Aggarwal A., Manjunath S.M., Bailwad S.A., Prakash Pawar A., Baru S.K., Singh S., Biopsy as a diagnostic tool: a review, *Online Journal of BioSciences and Informatics*, 2013;5.
- (18). Mota-Ramírez A., Silvestre F.J., Simó J.M., Oral biopsy in dental practice, *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 2007;12:504-510.
- (19). Gagan Ka S., Manisha S., Oral biopsy – Revisited!, *Annals of Dental Research* 2011;1:44-53.
- (20). Ghoreishi S., Zargaran M., Baghaei F., Survey of pathology reports with no definitive diagnosis in oral lesions: the necessary skills for the clinicians, *Heliyon*, 2020;25.
- (21). Oliver R.J., Sloan P., Pemberton M.N., Oral biopsies: methods and applications, *British Dental Journal*, 2004;196:329-333.
- (22). Poh C.F., Ng S., Berean K.W., Williams P.M., Rosin M.P., Zhang L., Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions, *Journal of the Canadian Dental Association*, 2008 ;74:283-288.
- (23). Raybaud H., Voha C., Cardot-Leccia N., Monteil R.A., Optimisation des biopsies des muqueuses buccales, *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 2012;113:398-402.
- (24). Zargaran M, A Review of Biopsy in Dentistry: Principles, Techniques, and Considerations, *Journal of Dental Materials and Techniques*, 2014 ;3:47-54.
- (25). Kumaraswamy K.L., Vidhya M., Rao P.K., Mukunda A., Oral biopsy: oral pathologist's perspective, *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2012;8:192-198.
- (26). Seoane J., Varela-Centelles P.I., Ramírez J.R., Cameselle-Teijeiro J., Romero M.A., Artefacts in oral incisional biopsies in general dental practice: a pathology audit, *Oral Diseases*, 2004;10:113-117.
- (27). Ficarra G., McClintock B., Hansen L.S. Artefacts created during oral biopsy procedures, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 1987;15:34-37.
- (28). Öbek C., Doğanca T., Erdal S., Erdoğan S., Durak H., Core length in prostate biopsy: size matters, *Journal of Urology*, 2012;187:2051-2055.
- (29). Margarone J.E., Natiella J.R., Vaughan C.D., Artifacts in oral biopsy specimens, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1985;43:163-172.
- (30). Chen S., Forman M., Sadow P.M., August, M., The Diagnostic Accuracy of Incisional Biopsy in the Oral Cavity, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2016;74:959-964.
- (31). Wan A., Savage N.W., Biopsy and diagnostic histopathology in dental practice in Brisbane: usage patterns and perceptions of usefulness, *Australian Dental Journal*, 2010;55:162-169.
- (32). Patel K.J., De Silva H.L., Tong D.C., Love R.M., Concordance between clinical and histopathologic diagnoses of oral mucosal lesions, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011;69:125-133.
- (33). Mendez M., Haas A.N., Rados P.V., Filho Sant'ana M., Carrard V.C., Agreement between clinical and histopathologic diagnoses and completeness of oral biopsy forms, *Brazilian Oral Research* 2016;30:94-103.
- (34). Meghana S.M., Ahmedmujib B.R., Surgical artefacts in oral biopsy specimens: Punch biopsy compared to conventional scalpel biopsy, *Journal of Oral Maxillofacial Pathology*, 2007;11:11-14.
- (35). Mottle I., Parsons P.A., Irvine G.H., Avoiding artefacts in oral biopsies: the punch biopsy versus the incisional biopsy, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1995; 33:244-247.

- (36). Diamanti N., Duxbury A.J., Ariyaratnam S., Macfarlane T.V., Attitudes to biopsy procedures in general dental practice, *British Dental Journal*, 2002;192:588-592.
- (37). Soyele O.O. et al., Concordance between clinical and histopathologic diagnosis and an audit of oral histopathology service at a Nigerian tertiary hospital, *The Pan African Medical Journal*, 2019;34:100.