

IL PROBLEMA LINFONODALE REGIONALE NEL CARCINOMA DELLA LARINGE

ANTONIO GRECO - ANTONELLA FESTINI - LUCIANO BUBBICO

Latero-cervical lymphonodal metastases in laryngeal carcinoma: a diagnostic problem.

The authors studied 110 patients affected by laryngeal carcinoma who underwent prophylactic or therapeutic latero-cervical lymphadenectomy.

An histological examination of the lymph nodes taken from each patients was made, in order to assess possible neoplastic degeneration.

Analyses pointed out a frequent discrepancy between clinical findings obtained performing neck palpation and histologic results, causing many responses to be falsely negative or positive.

The Authors emphasize the importance of the employment of high-resolving-power techniques, such as CT, MRI, Echotomography, Subtle-needle aspiration and Immunolymphoscintigraphy, in order to come to a more reliable diagnosis and to make the best therapeutic choice.

The main characteristics and indications of each technique are also illustrated.

KEY WORDS: Lymph node metastasis, Laryngeal cancer.

Introduzione

L'interessamento linfonodale laterocervicale condiziona fortemente la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma laringeo¹². Infatti, secondo l'attuale sistema di stadiazione clinica dei tumori¹⁵, un paziente N1 viene considerato allo stadio III qualun-

que siano le dimensioni del tumore primitivo.

Dall'esame della letteratura si rileva una frequente discordanza tra esame clinico palpatorio del collo ed esame istologico effettuato dopo svuotamento chirurgico delle stazioni linfonodali laterocervicali. Tale discordanza determina un notevole numero di falsi negativi e falsi positivi.

I falsi negativi (N0+) sono quei casi in cui l'esame clinico palpatorio del collo è negativo, mentre il successivo esame istologico eseguito sul contenuto dello svuotamento latero-cervicale evidenzia la presenza di micrometastasi.

I Clinica Otorinolaringoiatrica, Università di Roma "La Sapienza".

Per la corrispondenza: Dr. Antonella Festini, Via della Balduina 200, 00136 Roma.

Lavoro pervenuto in Redazione il 12.9.1989. Accettato per la pubblicazione il 15.10.1989.

I falsi positivi sono al contrario quei casi in cui la palpazione del collo risulta positiva, ma risulta poi negativo l'esame microscopico.

La percentuale di falsi negativi e falsi positivi varia secondo le casistiche; la percentuale di falsi negativi (micrometastasi) oscilla da valori massimi del 30%^{1,3} a valori minimi del 6%¹³ (Tabella I), mentre la percentuale di falsi positivi è del 6% secondo Serafini e coll.¹⁰, del 10% secondo Sancho e coll.⁹, del 12,5% per Gerard-Marchant⁵ ed infine del 19,5% per Shaukat e coll.¹¹.

TABELLA I
Percentuale di micrometastasi linfonodali in pazienti con carcinoma laringeo.

Ogura e coll.	(1971)	16%
Molinari	(1972)	14%
Piquet e coll.	(1974)	25%
Bocca e Pignataro	(1975)	24%
Staffieri	(1976)	6%
De Santo e coll.	(1982)	30%
Bocca e coll.	(1984)	30%

I falsi negativi inducono nell'errore di non trattare pazienti con linfonodi interessati da metastasi; i falsi positivi inducono invece ad un eccesso di trattamento (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) nei riguardi di pazienti con stazioni linfonodali esenti da metastasi.

Lo scopo della nostra ricerca è quello di valutare la percentuale di falsi negativi e falsi positivi nell'ambito della nostra casistica e di verificare l'importanza di un approccio diagnostico strumentale a fianco del tradizionale esame clinico palpatorio del collo.

Materiali e metodi

La nostra casistica comprende 110 pazienti affetti da carcinoma laringeo e sottoposti a svuotamento chirurgico latero-cervicale di tipo profilattico o terapeutico nel decennio compreso tra il 1972 e il 1981.

I linfonodi prelevati sono stati successivamente esaminati istologicamente per accertare la presenza o meno di cellule neoplastiche.

I dati sono stati ottenuti dallo studio delle cartelle cliniche e poi riportati in una cartella appositamente elaborata per consentirne la memorizzazione in un computer a fini statistici.

L'elaboratore da noi utilizzato in collaborazione con il centro di calcolo dell'Istituto di Statistica dell'Università di Roma "La Sapienza" è stato uno Sperry Univac 1100 multi-processor System con 2 CPU (Central Processing Unit).

Il package statistico prescelto è stato lo SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Di questo package statistico abbiamo utilizzato per l'analisi dei dati le seguenti procedure: frequences (per le distribuzioni semplici), cross-tabs (per le tabelle multidimensionali), multiresponse (per l'analisi delle risposte multiple).

Nella classificazione per stadi evolutivi dei tumori si è tenuto conto della classificazione TNM UICC 1978 (Tab. II).

Risultati

Abbiamo osservato una notevole discordanza tra i risultati ottenuti con l'esame clinico palpatorio del collo e quelli emersi all'esame istologico.

I pazienti con collo negativo all'esame clinico (N0) hanno presentato una notevole percentuale di positività all'esame istologico (20%). La massima incidenza di micrometastasi linfonodali è stata osservata nei carcinomi a sede di insorgenza transglottica (19%) e sovraglottica (12%) (Tabella III). La presenza di microinfiltrazione linfonodale è risultata direttamente propor-

TABELLA II
Stadio evolutivo dei tumori maligni della laringe (UICC 1978).

Tumori a sede sovraglottica	Tumori a sede glottica	Tumori a sede sottoglottica
T = Tumore primitivo		
Tis Carcinoma "in situ"	Carcinoma "in situ"	Carcinoma "in situ"
T1 Tumore limitato alla regione di insorgenza	Tumore limitato alla regione di insorgenza	Tumore limitato alla regione di insorgenza
T2 Tumore esteso alle corde vocali con motilità conservata	Tumore esteso alla regione sopra o sottoglottica con motilità cordale conservata	Tumore esteso alle corde vocali con motilità conservata
T3 Tumore limitato alla laringe con fissità di una o di entrambe le corde vocali	Tumore limitato alla laringe con fissità di una o di entrambe le corde vocali	Tumore limitato alla laringe con fissità di una o di entrambe le corde vocali
T4 Tumore a diffusione extralaringea	Tumore a diffusione extralaringea	Tumore a diffusione extralaringea

N = Linfonodi regionali

N0 Non esistono segni di interessamento dei linfonodi regionali

N1 Segni di interessamento omolaterale di linfonodi regionali mobili

N2 Segni di interessamento bilaterale di linfonodi regionali o di linfonodi controlaterali mobili

N3 Segni di interessamento di linfonodi regionali fissi

M = Metastasi a distanza

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza

Stadio I T1 N0 M0

Stadio II T2 N0 M0

Stadio III T3 N0 M0
T1 o T2 o T3 N1 M0

Stadio IV T4 N0 M0
T4 N1 M0
Tn N2 o N3 M0
Tn Nn M1

zionale al volume del tumore primitivo (Tabella III) e al grado di anaplasia del tumore laringeo (Tabella IV).

Tra i pazienti con collo positivo all'esame clinico palpatorio (N1-2-3) solo il 6% risultava negativo all'esame istologico. In

TABELLA III
Influenza di parametri clinici sul rischio di micrometastasi.

SEDE DEL TUMORE		
Tumore sovraglottico	N0 +	12%
Tumore glottico	N0 +	4%
Tumore transglottico	N0 +	19%
DIMENSIONI DEL TUMORE		
T1	N0 +	4%
T2	N0 +	12%
T3	N0 +	17%
T4	N0 +	28%

TABELLA IV
Influenza di parametri patologici sul rischio di micrometastasi.

G1 (Tumore altamente differenziato)	N0 +	9%
G2 (Tumore moderatamente differenziato)	N0 +	19%
G3 (Tumore scarsamente differenziato)	N0 +	13%
Reazione stromale positiva	N0 +	8%
Reazione stromale negativa	N0 +	16%

questi casi l'aumento di volume del linfonodo era da attribuirsi a linfadenite reattiva iperplastica semplice.

In questo gruppo di pazienti la discordanza tra N clinico ed N patologico si è verificata esclusivamente nei pazienti N1 ed N2, cioè con linfonodi mobili omolaterali o controlaterali rispetto al tumore primitivo; non abbiamo registrato alcuna divergenza tra rilievi clinici ed istologici nei pazienti con linfonodi fissi (N3).

Discussione

I nostri risultati confermano che l'esame clinico palpatorio dei linfonodi del collo secondo i criteri della classificazione TNM UICC 1978 è spesso discordante con l'esame istologico. L'attuale classificazione TNM UICC 1987¹⁵ ritiene che l'esame palpatorio debba essere completato da indagini semeiologiche strumentali che consentano un maggior potere di risoluzione.

Attualmente, per una valutazione clinica più accurata dei linfonodi laterocervicali, disponiamo della Tomografia Computerizzata (TC), della Risonanza Magnetica (RM) ed della Ecotomografia.

Mancuso⁷ ritiene che la TC permetta, in pazienti con colli positivi, di differenziare la linfadenite reattiva dalla infiltrazione neoplastica e che nei pazienti con colli negativi consenta di esplorare stazioni linfonodali inaccessibili all'esame clinico palpatorio.

Secondo Calero² la TC e la RM avrebbero un alto grado di risoluzione soprattutto nel definire i limiti del tumore primitivo laringeo, mentre nello studio delle metastasi laterocervicali sarebbe possibile ottenere risultati migliori con l'Ecotomografia.

Questa tecnica permette l'individuazione di linfonodi di piccole dimensioni (>0,5 cm) non sempre evidenziabili con l'esame palpatorio del collo, soprattutto in caso di linfonodi profondi. L'Ecotomografia ha inoltre il vantaggio di documentare dettagliatamente il rapporto dei linfonodi con la parete dei grossi vasi del collo⁶.

Secondo Turetta e coll.¹⁴ gli ultrasuoni possono offrire elementi utili per differenziare la natura neoplastica o infiammatoria del processo patologico linfonodale; i linfonodi metastatici presentano au-

mento prevalente del diametro trasversale, contorni irregolari ed ecostruttura disomogenea, mentre i linfonodi infiammatori mostrano soprattutto aumento del diametro longitudinale, contorni regolari ed ecostruttura omogenea.

In presenza di linfonodi aumentati di volume è possibile inoltre eseguire, sotto controllo ecografico, l'Agoaspirazione con ago sottile con successivo esame citologico. Questa tecnica individua le metastasi carcinomatose nel 100% dei casi⁴.

Infine, la semeiotica strumentale del collo può avvalersi della Immunolinfoscintigrafia che utilizza anticorpi monoclonali marcati con sostanze radioattive che interagiscono con antigeni specifici delle cellule tumorali (markers tumorali). Questa metodica, sebbene ancora in fase sperimentale, potrà dare in futuro un notevole contributo alla stadiazione linfonodale⁸.

Secondo la nostra opinione tutte le tecniche di imaging non invasive, come la TC, la RM e soprattutto l'Ecotomografia, offrono un notevole ausilio nello studio delle stazioni linfonodali profonde inaccessibili all'esame palpatorio, consentendo di individuare eventuali metastasi.

Nei pazienti N1 ed N2 le indagini semeiologiche strumentali che maggiormente possono contribuire alla differenziazione tra linfoadenopatie infiammatorie e neoplastiche sono l'Agoaspirazione con ago sottile e l'Immunolinfoscintigrafia.

L'Agoaspirazione con ago sottile permette l'esame citologico del materiale aspirato e quindi la differenziazione microscopica degli infiltrati infiammatori da quelli neoplastici. L'Immunolinfoscintigrafia consente invece l'individuazione delle sole metastasi neoplastiche. Infatti gli anticorpi monoclonali marcati interagiscono soltanto con gli antigeni (markers) presenti sul-

la superficie delle cellule neoplastiche, agendo quindi come indicatori positivi.

Nel caso di linfonodi fissi ai tessuti sopra e sottostanti (N3) la diagnosi differenziale tra adenopatie infiammatorie e neoplastiche non si rende necessaria perchè la fissità del linfonodo è sempre espressione di positività all'esame istologico, come risulta dalla nostra casistica e da quella di numerosi altri Autori.

In conclusione possiamo affermare che la corretta stadiazione dei linfonodi laterocervicali rappresenta senz'altro un elemento fondamentale nella strategia terapeutica da adottare nei pazienti con carcinoma laringeo e ne condiziona notevolmente i risultati a distanza.

L'efficacia delle metodiche terapeutiche di cui disponiamo deve essere valutata in funzione dei risultati ottenuti in gruppi omogenei di pazienti; sotto questo profilo la stadiazione preoperatoria ha un ruolo determinante e per tale motivo deve necessariamente attenersi ad una rigosità metodologica quanto più possibile affidabile.

L'esatta valutazione diagnostica permetterà quindi di scegliere la terapia più appropriata e di raggiungere risultati di sopravvivenza migliori di quelli attuali.

RIASSUNTO

Gli Autori hanno condotto uno studio su 110 pazienti affetti da carcinoma laringeo e sottoposti a svuotamento chirurgico latero-cervicale di tipo profilattico o terapeutico.

I linfonodi prelevati sono stati successivamente sottoposti ad esame istologico per accertare la presenza di cellule neoplastiche.

L'indagine ha rilevato una frequente discordanza tra i risultati ottenuti con l'esame clinico palpatorio del collo e quelli emersi all'esame istologico. Tale

discordanza ha determinato un notevole numero di falsi negativi e falsi positivi.

Gli Autori sottolineano pertanto l'importanza dell'impiego di metodiche strumentali ad elevato potere di risoluzione, quali la TC, la RM, l'Ecotomografia, l'Agoaspirazione con ago sottile e l'Immunolinfoscintigrafia, al fine di poter formulare la miglior ipotesi diagnostica e di poter effettuare la più appropriata scelta terapeutica. Di ciascuna metodica vengono altresì illustrati i pregi e le precipue indicazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Bocca E., Calcareo C., De Vincentiis I., Marullo T., Motta G., Ottaviani A.: *Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four years multicentric research*. Laryngoscope, 34, 1086-1090, 1984.
2. Calcareo C.: *Il TNM della laringe: rilievi e proposte*. Acta Otorhinol. Ital. 4, 697-701, 1984.
3. De Santo L.W., Holth J.J., Behars O.H., O'Fallau W.M.: *Neck dissection: is it worthwhile?* Laryngoscope 92, 502-509, 1982.
4. Fiaccavento S., Palma O.: *Contributo della citodiagnostica per aspirazione alla stadiazione di N. Il carcinoma sopraglottico: convegno internazionale*. Vittorio Veneto, 1986.
5. Gerard-Marchant R.: *Aspects histopathologiques et statistiques des ganglions laterocervicaux dans le cancer du larynx*. Tumori 60, 577-585, 1974.
6. Laudadio P., Casolino D., Ghighi G., Boriani F.: *L'Ecotomografia nella diagnostica differenziale delle tumefazioni latero-cervicali*. Acta Otorhinol. Ital. 1, 65-78, 1981.
7. Mancuso A.A.: *Cervical lymphnode metastases: oncologic imaging and diagnosis*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 10, 411-423, 1984.
8. Pateisky N., Philipp K., Skodler D., Burchell J.: *Radioimmunosintigraphy of the lymphatic system versus intravenous application of tumor-associated monoclonal antibodies: indications and clinical usefulness in the management of cancer patients*. J. Nucl. Med. 25, 486-489, 1984.
9. Sancho H., Hauss G., Saravane D.: *Etude des correlations histocliniques consequences sur le plan pronostic des adenopathies cervicales metastatiques*. Nuovo Arch. Ital. Otol. 5 (2), 473-480, 1977.
10. Serafini I., Rizzotto G., Borsaro A., Carlon G.: *Comparazione fra classificazione clinica e patologica delle linfadenopatie metastatiche cervicali*. Acta Otorhinol. Ital. 3, 617-624, 1983.
11. Shaukat A., Tiwari R., Snow G.B.: *False-positive and false-negative neck nodes*. Head & Neck Surgery 8, 78-82, 1985.
12. Schuller D.E., Platy C.E., Krause C.J.: *Spinal accessory lymph nodes: a prospective study of metastatic involvement*. Laryngoscope 88, 439-450, 1978.
13. Staffieri A.: *Lo svuotamento funzionale latero-cervicale. Resoconto statistico*. Nuovo Arch. It. Otol. 2, 203, 1976.
14. Turetta G., Fagian I., Vaona L., Ravasi M.A.: *Vantaggi e limiti dell'ecografia nello studio delle stazioni linfonodali del collo*. Acta Otorhinol. Ital. 4, 703-714, 1984.
15. UICC: *TNM - Classification of Malignant Tumors*. In Hermanek P.H., Sabin L.H. (eds). Berlin 1987.