

# Microadénopathies et cancers des VADS

Frédéric Michel<sup>1</sup>, Jean-Michel Prades<sup>1</sup>, Jean-Marc Dumollard<sup>2</sup>, Caroline Martin<sup>3</sup>, Mamadou Birame Faye<sup>1</sup>, Andrei P. Timoshenko<sup>1</sup>, Christian Martin<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Service d'Oto-rhino-laryngologie, de chirurgie cervico-faciale et plastique, Hôpital Bellevue, CHU de Saint-Etienne.

<sup>2</sup> Laboratoire d'Anatomopathologie, Hôpital Bellevue, CHU de Saint-Etienne.

<sup>3</sup> Service de Santé publique et d'information médicale, Hôpital Saint Jean Bonnefonds, CHU de Saint-Etienne.

## RÉSUMÉ

**Introduction :** L'envahissement ganglionnaire cervical des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (VADS) a une valeur pronostique majeure et guide le choix thérapeutique. Cette étude analyse les adénopathies métastatiques infracentimétriques dans les évidements cervicaux. **Matériel et méthodes:** De 1999 à 2003, 217 évidements cervicaux consécutifs ont été étudiés chez 152 patients traités pour un carcinome épidermoïde des VADS non antérieurement traité. Les adénopathies ont été systématiquement dénombrées, mesurées, sectionnées en coupes sériées de 2 mm d'épaisseur puis examinées au microscope après coloration standard. Par définition, les microadénopathies (mADP) ont un grand axe < 10 mm. **Résultats:** En moyenne 21,5 adénopathies ont été analysées par évidement. Les mADP métastatiques (mADPpN+) représentent 45% de l'ensemble des adénopathies pN+. Les mADP métastatiques avec rupture capsulaire (pN+R+) représentent 31% des adénopathies pN+R+. Les mADP pN+ ont été notées chez 66% des patients pN+ et étaient le seul mode d'envahissement ganglionnaire chez 18% des patients pN+. Pour chaque patient, le nombre de mADP pN+ était corrélé au nombre d'adénopathies pN+. Le nombre moyen de mADP pN+ et pN+R+ était plus élevé chez les patients N2 et N3 par rapport aux patients N0 et N1. **Conclusion:** Le diagnostic des microadénopathies métastatiques nécessite l'évidement soigneux du tissu cellulo-ganglionnaire cervical avec une méthodologie anatomopathologique exhaustive mais réalisable en pratique courante. Les microadénopathies métastatiques interviennent dans la stratégie du traitement complémentaire. Leur valeur pronostique est en cours d'étude. (Fr ORL - 2005 ; 86 : 17 - 22)

**Mots clés :** adénopathies cervicales métastatiques, carcinome épidermoïde, coupes sériées, évidement ganglionnaire, micrométastases

Date de soumission : Juin 2004

Date d'acceptation : Novembre 2004

**Auteur correspondant : Frédéric Michel**

e-mail : fredmichelorl@hotmail.com

17 - Fr ORL - 2005 ; 86

## ABSTRACT

**Introduction:** Cervical lymph node involvement has a major impact on prognosis and treatment decisions in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract (SCC-UADT). We investigated the rate of lymph node micrometastases (< 10 mm) in neck dissection specimens. **Material and methods:** From 1999 to 2003, 217 consecutive neck dissections in 152 patients with previously untreated SCC-UADT were studied. Excised nodes were counted, measured, serially cut at 2-mm intervals, subjected to standard staining, and examined under a light microscope. **Results:** Mean number of nodes per dissection was 21.5. Among lymph node metastases (pN+), 45% were micrometastases, and among pN+ with extracapsular spread (pN+R+), 31% were micrometastases. Among pN+ patients, 66% had micrometastases and 18% had only micrometastases. In individual patients, the number of pN+ micrometastases was correlated with the number of pN+ metastases. Mean numbers of pN+ and of pN+R+ micrometastases were higher in N2 and N3 patients than in N0 and N1 patients. **Conclusion:** The diagnosis of node micrometastases, which affects decisions regarding adjunctive treatments, requires painstaking dissection of the neck with pathological examination of all excised nodes. This procedure is feasible in everyday practice. A study of the prognostic significance of node micrometastases is ongoing at our center.

**Keywords:** Cervical node metastases, Squamous cell carcinoma, Serial sections, Neck dissection, Micrometastases.

Service d'Oto-rhino-laryngologie, de chirurgie cervico-faciale et plastique - Hôpital Bellevue

CHU de Saint-Etienne - 42055 Saint-Etienne cedex 2

## Microadénopathies et cancers des VADS.

### GLOSSAIRE

- mADP : microadénopathie (adénopathie dont le grand axe de section < 10mm).
- MADP : macroadénopathie (adénopathie dont le grand axe de section > 10mm).
- pN+ : avec atteinte métastatique histologique ganglionnaire.
- pN+R+ : avec atteinte métastatique histologique ganglionnaire en rupture capsulaire.
- UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

### INTRODUCTION

L'envahissement ganglionnaire cervical des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures est un facteur pronostique majeur de récurrence loco-régionale, de métastase à distance et de survie. La détection clinique des adénopathies cervicales métastatiques par la palpation est limitée [1-3].

Avec environ 20% de diagnostics erronés, par excès ou par défaut, l'échographie cervicale semble être le meilleur examen pour la détection des adénopathies cervicales métastatiques par rapport à la tomodensitométrie, à l'imagerie par résonance magnétique et à l'imagerie par émission de positrons [4]. Les adénopathies métastatiques infracentimétriques échappent en règle à l'imagerie.

L'analyse anatomopathologique de l'évidement ganglionnaire cervical reste la méthode de référence pour le diagnostic des adénopathies métastatiques [1, 3, 5-7]. Les principaux paramètres de cette analyse anatomopathologique (localisation, taille, nombre, envahissement et rupture capsulaire des adénopathies) ont une valeur pronostique et permettent de proposer un traitement complémentaire adapté [2-3, 5-6, 8]. La méthodologie de cette analyse anatomopathologique est donc déterminante.

Le but de ce travail a été l'étude de l'envahissement métastatique et de la rupture capsulaire des adénopathies infracentimétriques dans les évidements ganglionnaires cervicaux.

### MATERIEL ET METHODES

De 1999 à 2003, 217 évidements cervicaux consécutifs ont été analysés. La population comportait 152 patients (143 hommes et 9 femmes) d'âge moyen 57 ans (35 à 89 ans). Tous les patients ont été traités pour une première et unique localisation tumorale de carcinome épidermoïde des VADS sans métastase générale. Pour les 152 patients, les localisations tumorales initiales étaient la cavité buccale (10%), l'oropharynx (39%), la margelle laryngée (10%), l'hypopharynx (20%) et le larynx (21%). La classification TNM pré-thérapeutique selon l'UICC 1997 [9] est résumée dans le Tableau I. Un examen tomodensitométrique loco-régional n'a pas été systématiquement pratiqué et la classification de la tumeur et des adénopathies (T et N) a été clinique.

**Tableau I : Classification TNM pré-thérapeutique clinique selon l'UICC 1997 (9) des 152 patients étudiés.**

	T1	T2	T3	T4	Total	%
N0	3	47	19	5	74	50
N1	3	19	10	3	35	23
N2	0	7	14	4	25	16
N3	0	5	7	6	18	11
Total	6	78	50	18	152	100
%	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>33</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	

Le type d'évidement ganglionnaire était déterminé par la localisation tumorale et le statut ganglionnaire préopératoire.

Pour les patients classés N0, un évidement ganglionnaire sélectif était pratiqué, des aires I-II-III pour les lésions de la cavité buccale et des aires II-III-IV pour les lésions du pharynx et du larynx. Pour les patients N1 ou N2, un évidement radical modifié (avec préservation d'au moins un des trois éléments: nerf accessoire, muscle sterno-cléido-mastoïdien ou veine jugulaire interne) était pratiqué. Il comportait les aires II-III-IV-V, avec une dissection de l'aire V limitée à la région supraclaviculaire latérale et était étendu à l'aire I pour les lésions avec atteinte de la cavité buccale. Pour 8 patients N2 et pour les patients N3, un évidement radical était pratiqué. Il comportait les aires II-III-IV-V et était étendu à l'aire I pour les lésions de la cavité buccale. L'aire VI était traitée avec l'exérèse tumorale et n'a pas été comptabilisée dans cette étude. Ainsi, 112 évidements sélectifs, 79 évidements radi-

## Microadénopathies et cancers des VADS.

caux modifiés et 26 évidements radicaux ont été pratiqués.

Tous les examens anatomopathologiques ont été réalisés par le même anatomopathologiste. Après fixation par immersion pendant 24 heures dans une solution de liquide de Bouin, les adénopathies étaient dénombrées. Chaque adénopathie était mesurée après section selon le plus grand axe, sectionnée en coupe sériée de 2 mm d'épaisseur et analysée au microscope sur des coupes de 5mm d'épaisseur colorée par l'Hématoxyline, Eosine et Safran (HES). Par définition, les microadénopathies (mADP) avaient un grand axe <10 mm et les macroadénopathies (MADP) >10 mm. La durée moyenne de l'examen anatomopathologique de chaque évidement a été estimée à 80 minutes.

### Statistique

Le nombre moyen d'adénopathies analysées par évidement et l'envahissement global des mADP et des MADP a été calculé. Pour les patients pN+, en fonction de la classification N préthérapeutique, le nombre moyen de mADP et de MADP pN+ et pN+R+ par patient a été comparé avec le test T de Student et l'association des mADP et des MADP métastatiques a été évaluée. La recherche d'une corrélation statistique entre le nombre de mADP pN+ et le nombre total d'adénopathies métastatiques a complété cette étude. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

### RESULTATS

A partir des 217 évidements effectués chez les 152 patients de cette étude, 4672 adénopathies ont été examinées. Le nombre moyen d'adénopathies analysées est de 21,5 par évidement sans différence statistiquement significative suivant le type d'évidement.

L'envahissement métastatique ganglionnaire et la rupture capsulaire des mADP et des MADP sont présentés dans le Tableau II.

Le pourcentage d'envahissement est de 3,5% (151/4287) pour les mADP et de 48% (184/385) pour les MADP. Parmi les adénopathies pN+, le pourcentage de rupture capsulaire est de 45% (68/151) pour les mADP et 82% (144/175) pour les MADP  $\leq 30$ mm. Parmi les 152 patients, 89 sont pN+.

L'association des mADP et des MADP pN+ et pN+R+ dans les évidements cervicaux en fonction de la classification N pré-thérapeutique des patients est

présenté dans les Tableaux III et IV. Les mADP sont notées chez 66% des patients pN+ et représentent le seul mode d'envahissement ganglionnaire cervical chez 18% des patients pN+. Enfin, parmi les patients pN+, 85% sont pN+R+.

Le nombre moyen de mADP pN+ et pN+ R+ chez les patients N2N3 pN+ (respectivement 2,3 et 1,1) est statistiquement plus élevé que chez les patients N0N1 pN+ (respectivement 1,1 et 0,5).

Une liaison statistiquement significative entre le nombre de mADP pN+ et le nombre de MADP pN+ pour chaque patient a été notée avec un coefficient de corrélation  $R=0,46$ .

**Tableau II : Envahissement tumoral et rupture capsulaire des mADP et des MADP chez les 152 patients étudiés.**

	ADP		ADP pN+			ADP pN+R+		
	N	%		n	%		n	%
<b>mADP</b>	4287	<b>92</b>	$\leq 5$ mm	49	15	$\leq 5$ mm	16	7
			$> 5$ mm	102	30	$> 5$ mm	52	24
			total	151	<b>45</b>	total	68	<b>31</b>
<b>MADP</b>	385	<b>8</b>	$\leq 30$ mm	175	52	$\leq 30$ mm	144	65
			$> 30$ mm	9	3	$> 30$ mm	9	4
			total	184	<b>55</b>	total	153	<b>69</b>
<b>Total</b>	4672	<b>100</b>	total	335	<b>100</b>	total	221	<b>100</b>

*ADP: adénopathies*

*mADP: microadénopathies*

*MADP: macroadénopathies*

*ADP pN+: adénopathies métastatiques*

*ADP pN+R+: adénopathies métastatiques avec rupture capsulaire*

*n: nombre d'adénopathies.*

**Tableau III : Association des microadénopathies et des macroadénopathies métastatiques chez les patients pN+ (n=89).**

	mADP isolées	MADP isolées	mADP + MADP	Total
N0	9	9	3	21
N1	4	10	11	25
N2	1	8	16	25
N3	2	3	13	18
Total	16	30	43	89

*mADP isolées: patients avec microadénopathie pN+ et sans macroadénopathie pN+*

*MADP isolées: patients avec macroadénopathie pN+ et sans microadénopathie pN+*

*mADP + MADP: patients avec microadénopathie pN+ et macroadénopathie pN+.*

## Microadénopathies et cancers des VADS.

**Tableau IV : Association des microadénopathies et des macroadénopathies métastatiques chez les patients pN+R+ (n=75).**

	mADP isolées	MADP isolées	mADP + MADP	Total
N0	4	4	3	11
N1	3	9	10	22
N2	1	7	16	24
N3	2	3	13	18
Total	10	23	42	75

*mADP isolées: patients avec microadénopathie pN+ et sans macroadénopathie pN+*

*MADP isolées: patients avec macroadénopathie pN+ et sans microadénopathie pN+*

*mADP + MADP: patients avec microadénopathie pN+ et macroadénopathie pN+.*

## DISCUSSION

### Nombre moyen d'adénopathies analysées

Le nombre moyen d'adénopathies analysées dans notre étude (21,5) est largement supérieur à celui requis par l'UICC pour la classification histopathologique des adénopathies (pN) qui nécessite l'examen histologique de 6 adénopathies pour un évidement sélectif et de 10 adénopathies pour un évidement radical ou radical modifié [9]. Selon les séries, le nombre moyen d'adénopathies examinées varie de 14 à 50 pour les évidements sélectifs [1,2,10-11] et de 26 à 67 pour les évidements radicaux et radicaux modifiés [1,2,11-13]. La réalisation de curages sélectifs adaptés à la localisation tumorale explique probablement que le nombre moyen d'adénopathies analysées est moins élevé dans notre étude que pour d'autres.

Ce nombre moyen, très variable selon les séries, dépend aussi de la méthodologie anatomopathologique utilisée [2,13]. Dans notre étude, l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire est basé sur une dissection macroscopique des adénopathies. Avec une durée d'analyse supérieure, la radiographie de l'évidement dans une solution d'éthanol [2] ou l'inclusion totale de l'évidement dans la paraffine [11] permettent de noter des moyennes respectives de 43 et 67 adénopathies analysées par évidement.

### Envahissement et rupture capsulaire des adénopathies

Par rapport à un examen limité à une ou deux coupes par adénopathie, le principal objectif de cette analyse sériée microscopique de chaque adénopathie est la détection des micrométastases [11,14], notamment dans les mADP. En effet, 75% des micrométastases sont diagnostiquées dans les mADP [10,12]. Notre méthodologie, utilisée en pratique courante, montre que seules 3,5% des mADP sont métastatiques mais représentent 45% des adénopathies pN+. De même, 1,5% des mADP sont envahies avec rupture capsulaire mais représentent 31% des adénopathies pN+R+. Sans qu'existe de consensus au sein de l'UICC pour le nombre de coupes à examiner par adénopathie [9], suivant les séries, l'épaisseur des coupes sériées varie de 1 à 4 mm pour les évidements cervicaux [8,10,13-14] et de 1 à 2 mm pour l'étude spécifique du ganglion sentinelle [15-16].

Quelque soit le N préthérapeutique des patients, les mADP pN+ peuvent être présentes dans l'envahissement ganglionnaire cervical. Pour les patients pN+, le nombre de mADP pN+ augmente avec le N préthérapeutique et avec le nombre total d'adénopathies métastatiques.

Dans notre étude, les pourcentages de rupture capsulaire notés en fonction de la taille des adénopathies pN+ sont supérieurs à ceux de la littérature: 20 à 23% pour les mADP pN+ et 53 à 65% pour les adénopathies pN+ de 2 à 3 cm [3,6,17]. Le pourcentage de patients pN+R+ atteint 85% des patients pN+.

### Incidences préthérapeutique, thérapeutique et pronostique

Le bilan préthérapeutique, clinique et tomodynamométrique, sous estime l'envahissement ganglionnaire, notamment pour les petites adénopathies. Bien que 45% des adénopathies métastatiques soient des microadénopathies (Tableau II), le critère tomodynamométrique généralement admis d'envahissement tumoral d'une adénopathie cervicale est son diamètre  $\geq 10$ mm [2-3,12,17].

Sur le plan thérapeutique, l'évidement cellulo-ganglionnaire cervical doit emporter les mADP. En effet, pour les 21 patients pN+ initialement classés N0, 43% (9/21) avaient un envahissement ganglionnaire cervical uniquement constitué de microadénopathies et 75% (32/43) des patients N2 et N3 présentaient des mADP pN+ (Tableau III). Les mADP métastatiques

## Microadénopathies et cancers des VADS.

interviennent dans la décision d'un traitement complémentaire dont les facteurs ganglionnaires sont le nombre d'adénopathies pN+ et leur rupture capsulaire [1,6,18-19]. Ainsi, une radiothérapie ou une radiochimiothérapie complémentaire peut être respectivement proposée pour tout patient pN+ [1,18] ou pN+R+ [6,19].

Néanmoins, les valeurs pronostiques des micrométastases, notées principalement dans les mADP [10,12], et de la rupture capsulaire microscopique restent controversées [5,20-21]. Dans les cancers pulmonaires, pour les patients initialement classés pN- avec une méthodologie anatomopathologique standard, une différence statistiquement significative sur la survie a été mise en évidence entre les patients classés pN- et pN+ après un examen microscopique pratiqué avec des coupes sériées plus fines [21]. En matière de rupture capsulaire, des résultats discordants sont notés sur la valeur pronostique des ruptures capsulaires macroscopiques et microscopiques [5,20].

### CONCLUSION

Le diagnostic de métastase dans les adénopathies cervicales de diamètre < 10 mm (mADP) ne peut être qu'anatomopathologique.

Il nécessite l'évidement soigneux du tissu celluloganglionnaire des aires cervicales de drainage de la tumeur traitée et une analyse anatomopathologique exhaustive.

L'examen anatomopathologique des sections de 2 mm d'épaisseur de chaque adénopathie prélevée est réalisable en pratique courante. Ainsi, 45% des adénopathies métastatiques et 31% des adénopathies métastatiques avec rupture capsulaire sont des microadénopathies. Les microadénopathies métastatiques sont notées chez 66% des patients pN+. Pour les patients pN+ : -1) le nombre de microadénopathies pN+ est corrélé au nombre total d'adénopathies pN+, -2) 85% sont pN+R+, et, -3) le nombre moyen de microadénopathies pN+ et pN+R+ est plus élevé chez les patients N2 et N3 par rapport aux patients N0 et N1.

Les microadénopathies métastatiques représentent un facteur déterminant du traitement complémentaire. L'évaluation de leur valeur pronostique dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures fait l'objet d'une étude en cours.

### RÉFÉRENCES

1. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. *Head Neck* 1999; 21: 694-702.
2. Van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996; 106: 987-991.
3. Gillies EM, Luna MA. Histologic evaluation of neck dissection specimens. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998; 31:759-771.
4. Stuckensen T, Kovacs AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000; 28: 319-324.
5. Olsen KD, Caruso M, Foote RL, et al. Primary head and neck cancer. Histopathological predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994; 120: 1370-1374.
6. Myers EN, Fagan JJ. Management of the neck in cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999; 108: 828-832.
7. Kerrebijn JD, Freeman JL, Irish JC, Witterick IJ, Brown DH, Rotstein LE, Gullane PJ. Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic? *Head Neck* 1999; 21: 39-42.
8. Hamakawa H, Takeruma K, Sumida T, Kayahara H, Tanioka H, Sogawa K. Histological study on pN upgrading of oral cancer. *Virchows Arch.* 2000; 437: 116-121.
9. Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors, 5th edition. Wiley, New York. 1997.
10. Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 1995; 17: 473-479.
11. Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 2000; 22: 380-385.

## Microadénopathies et cancers des VADS.

---

12. Don DM, Anzai Y, Lufkin RB, Fu YS, Calcaterra TC. Evaluation of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995; 105: 669-674.
13. Van den Brekel MW, Stel HV, van der Valk P, Van der Waal I, Meyer CJ, Snow GB. Micrometastases from squamous cell carcinoma in neck dissection specimens. *Eur Arch Otolaryngol.* 1992; 249: 349-353.
14. Jose J, Coatesworth AP, MacLennan K. Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma : histopathological analysis and reporting. *Head Neck* 2003; 25: 194-197.
15. Stoeckli SJ, Steinert H, Pflatz M, Schmid S. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125: 221-226.
16. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1999; 21: 728-733.
17. Friedman M, Roberts N, Kirshenbaum GL, Colombo J. Nodal size of metastatic squamous cell carcinoma of the neck. *Laryngoscope* 1993; 103: 854-856.
18. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 124: 180-187.
19. Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. A long-term assessment of adjuvant chemotherapy on outcome of patients with extracapsular spread of cervical metastases from squamous carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1996; 77: 181-185.
20. De Carvalho MB. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion an its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 1998; 20: 16-21.
21. Ferlito A, Devaney KO, Devaney SL, Carbone A, Rinaldo A. Micrometastases: have they an impact on prognosis? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999; 108: 1185-1189.