

Facteurs prédictifs de métastases ganglionnaires occultes dans le cancer du larynx

Predictive factors of occult lymph node metastases in laryngeal cancer

A. Chebil, C. Zitouni, W. Thabet, M. Masmoudi, M. Hasnaoui, K. Mighri

¹ Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, CHU Tahar Sfar, Mahdia, Tunisie

² Faculté de médecine de Monastir, Université de Monastir

Reçu: 08 septembre 2022; Accepté: 25 Octobre 2022

RÉSUMÉ

But: Déterminer la fréquence de métastase ganglionnaire occulte dans le carcinome épidermoïde du larynx et identifier ses facteurs prédictifs.

Méthodes: Etude rétrospective portant sur 59 patients présentant un carcinome épidermoïde du larynx classés cN0, ayant eu un évidement ganglionnaire.

Résultats: Une atteinte ganglionnaire occulte concernait 11,9% des patients. A l'étude univariée, l'atteinte sus-glottique, une taille tumorale >4cm, l'engainement péri-nerveux et les embolies vasculaires étaient pourvoyeurs d'une atteinte ganglionnaire occulte. A l'étude multivariée, nous n'avons trouvé aucun facteur en relation avec une métastase occulte.

Conclusion: Les patients cN0 devraient recevoir un curage prophylactique en cas de facteurs prédictifs de métastases ganglionnaire occulte. Les facteurs retenus dans notre étude étaient: l'atteinte sus-glottique et la taille tumorale.

Mots-clés: Larynx, Carcinome épidermoïde; Métastase ganglionnaire, Facteurs de risque.

ABSTRACT

Objective: Determine the rate of occult nodal metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma and identify its predictive factors.

Methods: A retrospective study including 59 patients treated for laryngeal squamous cell carcinoma with clinically negative neck and undergoing lymph node dissection.

Results: The rate of occult metastasis was 11.9%. On univariate study, supraglottic extension, tumor size > 4 cm, perineural and lymphovascular invasion were identified as predictive factors of occult metastasis. No independent factor was identified on multivariate study.

Conclusion: Patients with clinically negative neck should undergo prophylactic lymph node dissection in presence of risk factors of occult metastasis. The factors that have been identified in our study were supraglottic extension and tumor size > 4 cm.

Keys-words: larynx; Squamous cell carcinoma; Lymph node metastasis, Predictive factors.

INTRODUCTION:

Plusieurs facteurs pronostiques influencent la survie dans les cancers du larynx. L'atteinte ganglionnaire constitue un des facteurs pronostiques les plus importants [1-4]. En effet, elle représente un facteur de récurrence régionale et de métastases à distance [5-6]. De ce fait, le traitement des aires ganglionnaires constitue un pilier important de la prise en charge. Dans les cancers laryngés, l'évidement ganglionnaire est indiqué en cas d'atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique [7-8]. Néanmoins, il existe un risque de métastases ganglionnaires occultes (MGO), facteur important de récurrence après traitement initial. Chez les patients cN0, l'évidement ganglionnaire reste un sujet de controverse [9]. Il convient donc de sélectionner les patients à haut risque d'atteinte ganglionnaire afin

d'éviter tant un traitement insuffisant à l'origine de récurrences régionales et à distance, qu'un traitement excessif, facteur de morbidité supplémentaire (vasculaire, nerveux et lymphatique).

D'où l'intérêt de cette étude qui a pour objectif de déterminer la fréquence de métastase ganglionnaire occulte dans le cancer du larynx et d'identifier ses facteurs prédictifs dans le but de planifier une meilleure prise en charge.

MATERIEL ET METHODES:

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 59 patients présentant un carcinome épidermoïde du larynx, colligés à notre service d'ORL CHU Tahar Sfar Mahdia, durant une période de 29 ans (1992 – 2021). Ont été inclus dans cette étude tous les patients suivis



pour un carcinome épidermoïde primitif, sans atteinte ganglionnaire clinique ou radiologique ni métastases à distance et ayant eu un évidement ganglionnaire.

Nous avons étudié l'impact des facteurs suivants sur l'apparition de MGO: l'âge, la taille tumorale (grand axe tumoral au scanner), le grade histologique (bas grade: carcinome bien différencié ou moyennement différencié; haut grade: carcinome peu différencié ou indifférencié) [1], l'atteinte sus-glottique (tumeur purement sus-glottique ou extension sus-glottique d'une tumeur glottique), l'atteinte sous-glottique (tumeur purement sous-glottique ou extension sous-glottique d'une tumeur glottique), l'atteinte du cartilage thyroïde, l'atteinte de la loge hyo-thyro-épiglottique (HTE), l'extension extra-laryngée et le stade avancé (cT3, cT4).

Nous avons effectué une étude analytique univariée à la recherche des signes prédictifs d'atteinte ganglionnaire occulte. Nous avons utilisé le test chi-deux de Pearson. En cas de non validité de ce test, le test exact bilatéral de Fisher a été utilisé.

Nous avons ensuite procédé à une étude multivariée en soumettant les variables à une régression logistique.

Les tests ont été considérés significatifs pour une valeur de $p < 0,05$.

RESULTATS:

L'âge moyen de nos patients était de 60 ans [38-80 ans], tous de genre masculin. Parmi nos patients, 96,6% étaient tabagiques et 63,6% rapportaient une consommation d'alcool.

La taille tumorale moyenne était de 3 cm [1-7cm]. La tumeur était de haut grade dans 3,4% des cas et de bas grade dans 96,6% des cas.

Une atteinte du cartilage thyroïde a été notée dans 52,5% des cas. La loge HTE était infiltrée par la tumeur dans 20,3% des cas. Parmi nos patients, une extension extra-laryngée a été retrouvée chez 24 patients (40,6%).

La tumeur intéressait les 3 étages dans la plupart des cas (30,6 % des cas) (Tableau I). Une atteinte sus-glottique et sous glottique ont été notées dans 57,6% et 58% des cas respectivement.

Tableau I: Distribution des patients en fonction du siège tumoral

Siège tumoral	Nombre de patients	Pourcentage des patients
Glottique	13	22 %
Sus-glottique	5	8,5 %
Glotto-sous glottique	12	20,3 %
Glotto-sus glottique	11	18,6 %
3 étages	18	30,6 %

La tumeur était à un stade localement avancé (cT3 – cT4) dans 88,1% des cas: (tableau II)

Tableau II: Répartition des patients en fonction du stade cT

Stade cT	Pourcentage de patients
cT2	11,9%
cT3	69,5%
cT4a	18,6%

La chirurgie tumorale effectuée était comme suit: (tableau III)

Tableau III: Type de chirurgie tumorale

Type de chirurgie	Nombre de patients
Laryngectomie totale	55
Pharyngo-laryngectomie totale	3
Laryngectomie carrée + Reconstruction par un lambeau grand pectoral	1

Un évidement bilatéral des secteurs II, III et IV a été effectué dans tous les cas. Un évidement du secteur central a été fait dans 20 cas. L'évidement s'est compliqué d'une lymphorragie dans 1 cas. Une lobo-isthmectomie a été faite dans 18 cas. Une thyroïdectomie totale a été effectuée dans 2 cas.

L'atteinte ganglionnaire concernait 11,9% des patients (7 patients). Aucun cas de rupture capsulaire n'a été noté. Le stade ganglionnaire était comme suit: (tableau IV)

Tableau IV: Répartition des patients en fonction du stade pN

Stade pN	Pourcentage de patients
pN0	88,1%
pN1	5,1%
pN2b	3,4%
pN2c	3,4%

L'évolution a été marquée par la survenue d'une poursuite évolutive locale dans 2 cas, d'une récurrence locale dans 1 cas et d'une récurrence à distance (pulmonaire) dans 2 cas: deux patients uniquement avaient une atteinte ganglionnaire (1 cas de poursuite locale et 1 cas de récurrence à distance). Aucun cas de poursuite/récurrence régionale n'a été noté.

A l'étude univariée, l'atteinte sus glottique ($p=0,01$) et une taille tumorale $> 4\text{cm}$ ($p=0,03$) étaient pourvoyeurs d'une atteinte ganglionnaire occulte (Tableau V).

En revanche, l'âge supérieur à 65 ($p=0,66$), le stade localement avancé ($p=0,81$), l'atteinte sous-glottique ($p=0,70$), le grade histologique ($p=0,22$), l'atteinte du cartilage thyroïde ($p=0,42$), l'atteinte de la loge HTE ($p=0,99$) et l'extension extra-laryngée ($p=0,10$) n'étaient pas statistiquement corrélés à une atteinte ganglionnaire histologique (Tableau V).

A l'étude multivariée, nous n'avons trouvé aucun facteur indépendant statistiquement en relation avec l'atteinte ganglionnaire (Tableau V).



Tableau V: Analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs de métastase ganglionnaire occulte

	Etude univariée	Etude multivariée
Age supérieur à 65	0,66	0,10
Stade localement avancé	0,81	0,92
Atteinte sus-glottique	0,01	0,99
Atteinte sous-glottique	0,70	0,54
Taille tumorale > 4cm	0,03	0,19
Haut grade	0,22	0,85
Atteinte du cartilage thyroïde	0,42	0,99
Atteinte de la loge HTE	0,99	0,67
Extension extralaryngée	0,10	0,99

DISCUSSION:

L'incidence des MGO dans le cancer du larynx varie entre 11 et 21% dans la plupart des études [10-15]. Dans notre étude, l'incidence était 11,9%.

Dans notre série, l'âge avancé n'était pas un facteur prédictif d'atteinte ganglionnaire, de même que pour la série de Patel et al [1].

Le stade localement avancé constitue l'un des facteurs les plus constants dans la plupart des séries [10-15]. En effet, dans une méta-analyse récente (5630 patients), Sharbel et al. [12] ont démontré que le risque de MGO occulte passait de 13% à 25% en cas de stade localement avancé. Mais ce facteur n'était pas statistiquement significatif dans notre étude. En revanche, une taille tumorale importante était pourvoyeuse d'atteinte ganglionnaire occulte (p=0,03).

Le siège constitue un autre facteur prédictif important [11,12,15]. En effet le siège sus-glottique constitue le siège le plus pourvoyeur de MGO du fait de l'importance de son drainage lymphatique [10,11,16], contrairement aux cordes vocales qui ne possèdent pas de réseau lymphatique [1,11]. Sharbel et al. [12] ont montré que les tumeurs de siège sus-glottique avaient 23% de risque de MGO, comparativement aux tumeurs glottique où le risque de MGO était égal à 12,2% [12]. Hu et al. [17] et Langroudi et al. [18] ont trouvé un taux de MGO à 38% dans les tumeurs sus-glottiques. De même, une extension sous glottique constitue un facteur de risque de métastase ganglionnaire [19]. Ceci est expliqué par la richesse de drainage lymphatique du territoire sous-glottique [19]. Dans notre série, l'atteinte sus glottique était un facteur statistiquement significatif (p=0,01), contrairement à l'atteinte sous glottique.

Notre étude n'a pas démontré que le grade histologique était pourvoyeur d'atteinte ganglionnaire occulte, ce qui concordait avec les résultats de Sharbel et al [12]. En revanche, d'autres séries ont trouvé une relation statistiquement significative entre le haut grade et l'atteinte ganglionnaire histologique [1,10,14]. En effet, Patel et al. [1] ont montré que le risque de MGO passait de 10 à 30% en cas de haut grade, tous stades confondus.

En cas d'atteinte du cartilage thyroïde, le risque de métastase ganglionnaire basculait de 13 à 25% [12], ce qui en faisait un facteur pourvoyeur d'atteinte occulte [10,13]. Ce facteur n'avait pas de relation statistiquement significative dans notre étude.

Dans une série incluant 164 patients, l'extension à la loge

HTE était pourvoyeuse de MGO [13], contrairement à notre série et celle de Bayir el al [10].

Notre étude, ainsi que celle de Sharbel et al. [12] n'ont pas trouvé une relation entre l'atteinte extralaryngée et la présence d'adénopathies métastatiques, ce qui était discordant avec les résultats de Bayir et al. et Mnejja et al. [10,13].

L'indication de l'évidement ganglionnaire chez les patients cN0 reste un sujet de controverse. (Tableau VI)

Selon les recommandations américaines de la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [8], l'évidement ganglionnaire doit être restreint aux tumeurs sus-glottiques et aux tumeurs glottiques classées T4.

En revanche, selon les recommandations britanniques [7] et françaises [20], l'évidement est indiqué systématiquement hormis pour les tumeurs glottiques T1.

Tableau VI: Indications de l'évidement ganglionnaire dans les cancers laryngés cN0

Tumeur	Glottique	Sous glottique	Sus-glottique
SFORL 2019 [20]	T1: curage non indiqué T2/T3/T4: curage (II-IV) homolatéral ou bilatéral (si la tumeur dépasse la ligne médiane)	T1/T2/T3/T4: curage (II-IV) homolatéral ou bilatéral (si la tumeur dépasse la ligne médiane)	
NCCN 2022 [8]	T1/T2/T3: curage non indiqué T4: curage (II-IV) unilatéral ou bilatéral (si la tumeur dépasse la ligne médiane)	-	T1/T2/T3/T4: curage (II-IV) unilatéral ou bilatéral (si la tumeur dépasse la ligne médiane)
UK 2016 [7]	T1: curage non indiqué T2/T3/T4: curage bilatéral (II-IV)	T1/T2/T3/T4: curage bilatéral (II-IV)	

Ce travail comprend quelques limites à considérer: il s'agit d'une étude rétrospective et elle comporte un nombre réduit de cas ce qui pourrait expliquer le fait que certains facteurs étudiés n'avaient pas d'impact statistiquement significatif dans notre étude contrairement aux autres séries.

CONCLUSION:

Un évidement ganglionnaire inutile doit être évité en cas de faible probabilité de métastase ganglionnaire occulte. L'indication de l'évidement selon la majorité des auteurs, se base sur le siège et la classification TNM. Néanmoins, d'autres facteurs peuvent être prédictifs d'atteinte ganglionnaire occulte. Le stade localement avancé, le haut grade histologique et l'extension sus-glottique constituent les facteurs de risque de MGO les plus constants dans la littérature. Dans notre étude, nous avons retenu comme facteurs: la taille tumorale et l'atteinte sus-glottique.

Considerations Ethiques:

Déclaration d'intérêts:

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Déclaration de financement:

Les auteurs déclarent ne pas avoir reçu de financement particulier pour ce travail.



REFERENCES:

1. Patel TR, Eggerstedt M, Toor J, Tajudeen BA, Husain I, Stenson K, et al. Occult Lymph Node Metastasis in Early-Stage Glottic Cancer in the National Cancer Database. *Laryngoscope*. 2021;131:E1139-46.
2. Daneshi N, Fararouei M, Mohammadianpanah M, Zare-Bandamiri M, Parvin S, Dianatinasab M. Effects of Different Treatment Strategies and Tumor Stage on Survival of Patients with Advanced Laryngeal Carcinoma: A 15-Year Cohort Study. *J Cancer Epidemiol*. 2018;2018:9678097.
3. Santos TS, Estêvão R, Antunes L, Certal V, Silva JC, Monteiro E. Clinical and histopathological prognostic factors in locoregional advanced laryngeal cancer. *J Laryngol Otol*. 2016;130:948-53.
4. Mehanna H, West CM, Nutting C, Paleri V. Head and neck cancer--Part 2: Treatment and prognostic factors. *BMJ*. 2010;341:c4690.
5. Wendt TG, Bank P. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Onkologie*. 2002;25:208-12.
6. Mermod M, Tolstonog G, Simon C, Monnier Y. Extracapsular spread in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2016;62:60-71.
7. Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130:S75-82.
8. Caudell JJ, Gillison ML, Maghami E, Spencer S, Pfister DG, Adkins D. et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022; 20:224-234.
9. Fiorella R, Di Nicola V, Fiorella ML, Russo C. "Conditional" neck dissection in management of laryngeal carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2006;26:356-9.
10. Bayır Ö, Toptaş G, Saylam G, İzgi TC, Han Ü, Keseroğlu K, et al. Occult lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer and relevant predicting factors: a single-center experience. *Tumori*. 2021;3008916211026977.
11. Sanabria A, Shah JP, Medina JE, Olsen KD, Robbins KT, Silver CE et al. Incidence of Occult Lymph Node Metastasis in Primary Larynx Squamous Cell Carcinoma, by Subsite, T Classification and Neck Level: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12:1059.
12. Sharbel DD, Abkemeier M, Groves MW, Albergotti WG, Byrd JK, Reyes-Gelves C. Occult Metastasis in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021;130:67-77.
13. Mnejja M, Hammami B, Bougacha L, Chakroun A, Charfeddine I, Khabir A et al. Occult lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma: therapeutic and prognostic impact. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2010;127:173-6.
14. Chen LY, Weng WB, Wang W, Chen JF. Analyses of High-Risk Factors for Cervical Lymph Node Metastasis in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Establishment of Nomogram Prediction Model. *Ear Nose Throat J*. 2021;100:657S-662S.
15. Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG, Prince ME, Wolf GT et al. Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154:473-9.
16. Wang SX, Ning WJ, Zhang XW, Tang PZ, Li ZJ, Liu WS. Predictors of Occult Lymph Node Metastasis and Prognosis in Patients with cN0 T1-T2 Supraglottic Laryngeal Carcinoma: A Retrospective Study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2019;81:317-326.
17. Hu C, Zhang M, Xue J, Gong H, Tao L, Zhou L. [Analysis and management of occult cervical lymph node metastasis of cN0 supraglottic laryngeal carcinoma]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2020;34:615-7.
18. Langroudi M, Amirzargar B, Amali A, Sadeghi M, Jafar M, Hoseini MR, et al. Rate of Occult Cervical Lymph Node Involvement in Supraglottic Squamous Cell Carcinoma. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2017;29:133-6.
19. Lucioni M, D'Ascanio L, De Nardi E, Lionello M, Bertolin A, Rizzotto G. Management of paratracheal lymph nodes in laryngeal cancer with subglottic involvement. *Head Neck*. 2018;40:24-33.
20. Barry B, Malard O, Moriniere S. Cancer du larynx: Rapport 2019 de la Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale.