



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

**“Estensione extranodale delle metastasi linfonodali dei
carcinomi squamocellulari del distretto testa collo:
accuratezza diagnostica dell’imaging”**

Relatore

Chiar.mo Prof. Giorgio Peretti

Correlatori

Prof. Filippo Marchi

Dott. Simone Caprioli

Candidata

Beatrice Albarelli

Matricola: 4639891

Anno accademico 2025/2026

INDICE

CAPITOLO 1.....	4
• 1 Anatomia e definizione dei livelli linfonodali del collo: prospettiva anatomica, chirurgica e radiologica	4
• 1.1 Inquadramento anatomico del sistema linfatico testa-collo.....	5
• 1.2 La classificazione dei livelli linfonodali cervicali.....	6
• 1.3 Definizione anatomica dei livelli linfonodali cervicali.....	7
• 1.4 Definizione chirurgica dei livelli: il rapporto con la neck dissection.....	11
• 1.5 Definizione radiologica dei livelli: l'importanza della classificazione imaging-based.....	14
• 1.6 Inquadramento clinico delle tumefazioni laterocervicali.....	20
○ 1.6.1 Ecografia.....	25
○ 1.6.2 Tomografia Computerizzata (TC).....	29
○ 1.6.3 Risonanza Magnetica (RM).....	33
○ 1.6.4 Tomografia ad emissione di positroni/Tomografia Computerizzata (PET/TC).....	36
○ 1.6.5 Fine needle aspiration cytology (FNAC).....	38
○ 1.6.6 Fine needle aspiration biopsy (FNAB).....	39
• 1.7 Valutazione anatomopatologica.....	40
• 1.8 Conseguenze cliniche della diagnosi e della valutazione radiologica di ENE.....	47
• 1.9 Razionale dello studio.....	49

CAPITOLO 2 – SEZIONE SPERIMENTALE.....	52
• 2.1 Materiali e metodi.....	52
• 2.2 Analisi statistica.....	55
• 2.3 Risultati.....	57
○ 2.3.1 Caratteristiche cliniche e anatomo-patologiche.....	57
○ 2.3.2 Caratteristiche radiologiche.....	60
○ 2.3.3 Risultati dell’analisi statistica univariata e multivariata.....	64
○ 2.3.4 Performance diagnostica del modello multivariato.....	69
○ 2.3.5 Sviluppo di uno score radiologico semplificato per la predizione di pENE.....	70
• 2.4 Discussione.....	72
○ 2.4.1 Limiti dello studio.....	76
• 2.5 Conclusioni.....	77
CAPITOLO 3 – BIBLIOGRAFIA.....	78

CAPITOLO 1

1. ANATOMIA E DEFINIZIONE DEI LIVELLI LINFONODALI DEL COLLO: PROSPETTIVA ANATOMICA, CHIRURGICA E RADIOLOGICA

Il sistema linfatico del distretto testa-collo ha un ruolo fondamentale nella diffusione locoregionale delle neoplasie delle alte vie aero-digestive, nella stadiazione tumorale e nella pianificazione terapeutica. La rilevanza di tale sistema deriva non solo dalla complessità anatomica della regione cervicale, ma anche dal fatto che una quota molto consistente dei linfonodi dell'intero organismo è concentrata nel collo: secondo le revisioni anatomiche più accreditate, nel distretto cervicale sono presenti circa 150–300 linfonodi, su un totale complessivo di 800 linfonodi del corpo umano. [1,2]. L'elevata concentrazione di linfonodi nel distretto cervicale giustifica il ruolo del collo come principale crocevia di drenaggio linfatico per i distretti del cavo orale, della faringe, della laringe, delle ghiandole salivari, del cuoio capelluto e di altre strutture cervico-facciali, assumendo un significato decisivo nello studio delle metastasi linfonodali cervicali e, in prospettiva, dell'estensione extranodale/extracapsulare (ENE) [1,2].

Storicamente, la descrizione del sistema linfatico del distretto testa-collo è stata quella proposta da *Rouvière* (1938), che per lungo tempo ha costituito il principale riferimento anatomico per la topografia linfonodale cervicale. Successivamente, l'evoluzione della chirurgia oncologica del collo e la necessità di standardizzare la descrizione dei reperti anatomici e radiologici hanno portato al passaggio da una classificazione anatomica ad un sistema di ripartizione basato su livelli, più facilmente riproducibile e clinicamente utile [1,3].

Un passaggio fondamentale in questa evoluzione è stato rappresentato dalla proposta di *Shah* (1981), in favore di una suddivisione per livelli, con l'obiettivo di raggruppare i linfonodi cervicali in gruppi omogenei sulla base di criteri clinici e fisiopatologici. Tale impostazione è stata poi formalizzata dall'*American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) e dall'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC), fino a giungere alla classificazione oggi universalmente utilizzata [1–3].

Questa, si è sviluppata nel tempo, come risultato dell'integrazione di esigenze anatomiche, chirurgiche e radiologiche:

- **Anatomica**: finalizzata alla descrizione precisa dei compartimenti linfatici;
- **Chirurgica**, finalizzata a guidare la dissezione del collo e a definire l'estensione del trattamento;

- **Radiologica**, per garantire una localizzazione coerente dei linfonodi sulle metodiche di imaging, come Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM) [2,3].
La nomenclatura dei livelli cervicali è quindi un linguaggio interdisciplinare.

1.1 INQUADRAMENTO ANATOMICO DEL SISTEMA LINFATICO TESTA-COLLO

Il sistema linfatico della regione testa-collo è organizzato in una rete superficiale e una rete profonda:

- La prima comprende gruppi linfonodali periferici tra cui i linfonodi occipitali, mastoidei, parotidei, facciali, sottomentonieri e sottomandibolari, che sono la prima stazione di drenaggio per le strutture cutanee e mucose della regione cranio-facciale.
- La seconda è costituita dalle catene cervicali profonde (superiori e inferiori), disposte rispettivamente lungo la parte superiore e inferiore della vena giugulare interna [1]. I vasi efferenti dei linfonodi cervicali profondi inferiori convergono a formare il tronco giugulare, che a destra sbocca nel dotto linfatico destro e a sinistra, più frequentemente, nel dotto toracico in corrispondenza dell'angolo venoso [1].

Il drenaggio linfatico della regione testa-collo può essere schematicamente ricondotto a tre principali modalità:

1. drenaggio diretto ai linfonodi cervicali profondi inferiori;
2. drenaggio attraverso i linfonodi cervicali profondi superiori prima di raggiungere quelli inferiori;
3. drenaggio verso i cervicali profondi inferiori attraverso stazioni intermedie, quali i linfonodi occipitali, parotidei, sottomentonieri, sottomandibolari, facciali, mastoidei e linguali [1].

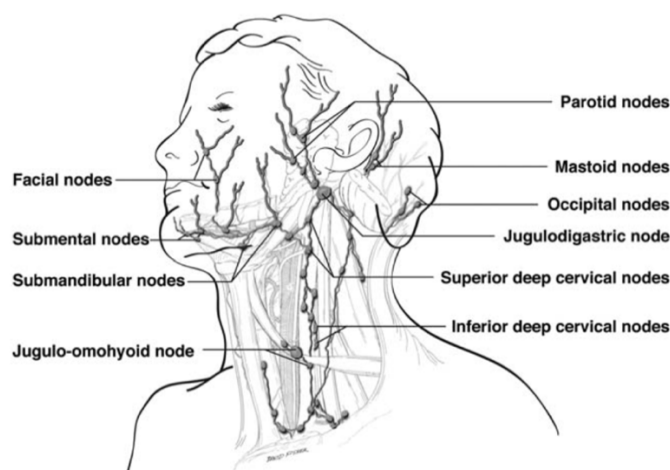


Fig. 1¹

1.2 LA CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI LINFONODALI CERVICALI

La classificazione attuale è quella proposta da *AAO-HNS/American Head and Neck Society* e da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, che suddivide i linfonodi cervicali in livelli numerici, da I a VII, con sottolivelli per alcune stazioni, in particolare I (A e B), II (A e B) e V (A e B). [1–3].

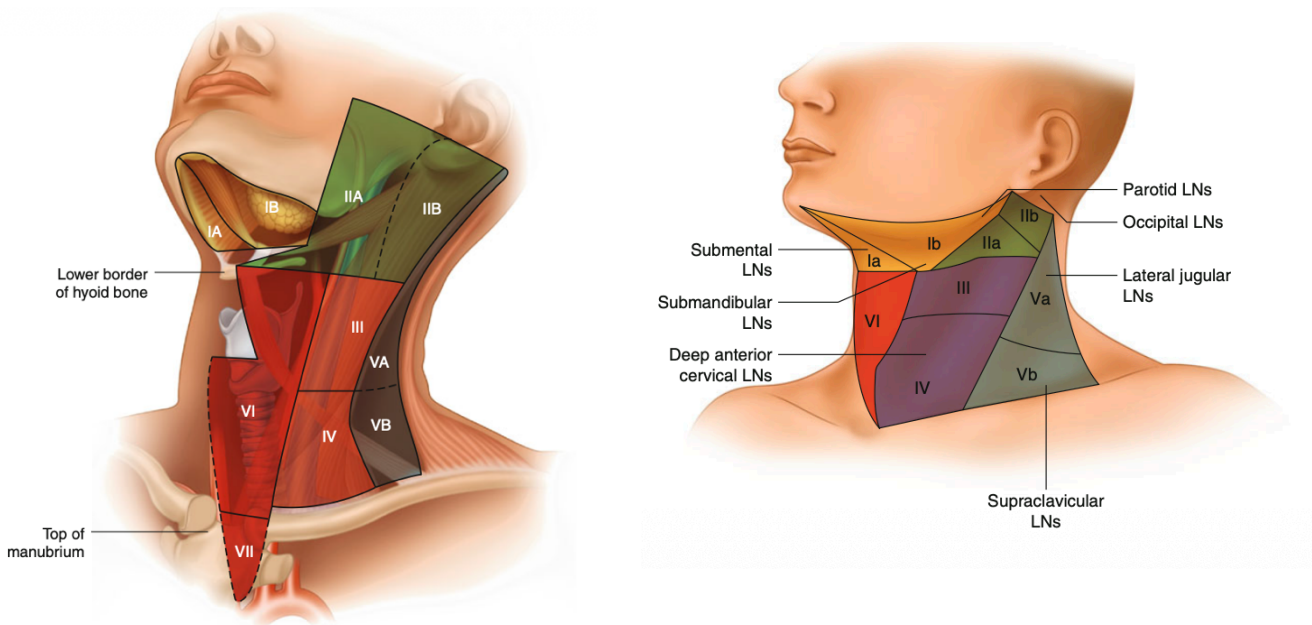


Fig. 2² e Fig. 3²

Va sottolineato che tale classificazione deriva principalmente dal contesto chirurgico della dissezione linfonodale laterocervicale; di conseguenza, alcuni gruppi linfonodali, pur rilevanti sul piano anatomico, non rientrano propriamente nella numerazione classica dei livelli e vengono indicati con il loro nome specifico, in particolare i linfonodi retrofaringei, occipitali, mastoidei, parotidei, facciali, linguali e alcuni gruppi cervicali superficiali e cervicali anteriori (pretracheali, paratracheali e infraioidei) [1].

1.3 DEFINIZIONE ANATOMICA DEI LIVELLI LINFONODALI CERVICALI

Level	Area	Sublevels	Areas drained
I	Submental LNs Submandibular LNs	IA IB	Floor of mouth, anterior oral tongue, anterior mandibular alveolar ridge, and lower lip Oral cavity, anterior nasal cavity, midface soft tissue structures, submandibular gland
II	Upper internal jugular nodes; lying between the skull base and the hyoid bone	IIA, IIB	Oral cavity, nasal cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, larynx, and parotid gland
III	Middle internal jugular nodes; lying between the hyoid bone and cricoid cartilage		Oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, and larynx
IV	Lower internal jugular nodes; extending between cricoid cartilage and the clavicle		The hypopharynx, cervical esophagus, and larynx
V	Posterior triangle (spinal accessory chain) LNs	VA VB	VA: nasopharynx and oropharynx VB: thyroid gland
VI	Pretracheal + prelaryngeal + paratracheal LNs		Thyroid gland, glottic and subglottic larynx, apex of piriform sinus, cervical esophagus
VII	Upper mediastinal LNs		

Fig. 4²

• Livello I: stazioni sottomentoniere e sottomandibolari

Il livello I è rappresentato dalle stazioni sottomentoniere e sottomandibolari ed è suddiviso in Ia e Ib.

- Il livello Ia corrisponde alla regione sottomentoniera, un triangolo delimitato dai ventri anteriori dei muscoli digastrici bilateralmente e inferiormente dall'osso ioide;
- Il livello Ib corrisponde alla regione sottomandibolare, delimitata inferiormente dai ventri anteriore e posteriore del digastrico e superiormente dal corpo della mandibola [2].

Dal punto di vista del drenaggio:

- Livello Ia:

I vasi *afferenti* derivano dalla parte centrale del labbro inferiore, dalla gengiva degli incisivi inferiori, e alcuni di essi dall'apice, dalla parte marginale e mediale della lingua.

I vasi *effereni* terminano nei linfonodi sottomandibolari oppure passano vicino all'osso ioide e ai muscoli infraioidei per terminare nei linfonodi cervicali profondi superiori. [1]

- Livello Ib:

I vasi *afferenti* provengono dai linfonodi sottomentonieri, dalla cute del viso (regione buccale, labiale, e nasale), dalla cavità orale (labbro, mucosa buccale, parte labiale della gengiva superiore, parte linguale della gengiva inferiore, dai due-terzi anteriori della lingua e pavimento orale), dalla ghiandola sottomandibolare e dalla sottolinguale.

I vasi *effeenti* terminano nei linfonodi cervicali profondi. [1]

• **Livello II: Cervicali profondi superiori (della catena giugulare superiore)**

Il livello II corrisponde ai linfonodi della catena giugulare superiore e circonda il terzo superiore della vena giugulare interna. Si estende dalla base cranica superiormente fino al margine inferiore dell'osso ioide inferiormente; anteriormente è delimitato dal margine laterale del muscolo sternoioideo e dal muscolo stiloioideo, mentre posteriormente dal margine posteriore dello sternocleidomastoideo [2]. Si stimano in questa regione da 4 a 7 linfonodi, il più grande di essi è il *linfonodo giugulodigastrico*, che risiede in una regione triangolare delimitata dal ventre posteriore del muscolo digastrico, dalla vena faciale e dalla giugulare interna. [1]

Esso viene distinto in Ila e I Ib:

- Nella classificazione chirurgico-anatomica classica il livello II viene suddiviso in Ila e I Ib mediante un piano passante per il nervo accessorio, con il Ila anteriore rispetto al nervo e il I Ib posteriore ad esso [2].

Dal punto di vista delle regioni anatomiche che vengono drenate, il livello II:

- Riceve *vasi afferenti* dai linfonodi occipitali, parotidei, sottomandibolari, sottomentonieri, cervicali superficiali, infraioidei, prelaringei, pretracheali, retrofaringei, e raccoglie la linfa proveniente dalla ghiandola sottomandibolare, sottolinguale, dalla parte superiore della tiroide, dalla lingua, dal faringe, dalla laringe e dalla parte superiore della trachea. [1]
- I vasi *effeenti* confluiscono nei linfonodi cervicali profondi inferiori o direttamente nel tronco giugulare[1]

Questo livello, rappresentando una delle principali stazioni di drenaggio, è frequentemente coinvolto nelle metastasi linfonodali dei tumori testa collo [2,3].

• **Livello III: Cervicali profondi medi (catena giugulare media)**

Il livello III corrisponde ai linfonodi della catena giugulare media.

Si sviluppa dal margine inferiore dell'osso ioide al ventre inferiore del muscolo omoioideo ed intorno al terzo medio della vena giugulare interna. Anteriormente è delimitato dal margine laterale dello sternoioideo e posteriormente dal margine posteriore dello sternocleidomastoideo [2].

Qui troviamo il *linfonodo giugulo-omoioideo*. [2].

Rappresenta una stazione intermedia di drenaggio per la cavità orale, rinofaringe, orofaringe, ipofaringe e laringe [2].

• **Livello IV: Cervicali profondi inferiori (catena giugulare inferiore)**

Il livello IV corrisponde ai linfonodi della catena giugulare inferiore.

Si diparte dal margine inferiore della cartilagine cricoide fino alla clavicola ed è intorno al terzo inferiore della vena giugulare interna, più precisamente tra quest'ultima e la vena succlavia. Anteriormente è definito dal margine laterale del muscolo sternoioideo, posteriormente dal margine posteriore dello sternocleidomastoideo [2].

Qui troviamo il *linfonodo di Virchow* [2]

Le regioni anatomiche drenate da tale livello:

- Riceve *afferenze* linfatiche dai linfonodi cervicali superiori profondi, dai paratracheali, dalla porzione inferiore della tiroide, dalla porzione superiore di esofago, faringe, trachea e ghiandola timica. [1]
- Le *efferenze* vanno al tronco giugulare. [1]

• **Livello V: gruppo del triangolo posteriore del collo**

Il livello V corrisponde al gruppo del triangolo posteriore del collo.

È circoscritto superiormente dall'inserzione di due muscoli, sternocleidomastoideo e trapezio, sulla mastoide, inferiormente dalla clavicola, medialmente dal margine posteriore dello sternocleidomastoideo e posteriormente dal margine anteriore del trapezio [2].

È suddiviso in Va e Vb dal passaggio del nervo accessorio spinale:

- il sottolivello Va comprende in particolare i linfonodi spinali accessori,
- il sottolivello Vb è caratterizzato dalla presenza dei linfonodi disposti lungo i vasi cervicali trasversi e dai linfonodi sopraclaveari [2].

Secondo la tabella (*Fig4*) riassuntiva riportata nella classificazione AAO-HNS:

- il livello VA riceve soprattutto drenaggio da rinofaringe e orofaringe
- il livello VB è interessato principalmente dal drenaggio della tiroide [2].

• **Livello VI: gruppo del compartimento centrale**

Il livello VI rappresenta il compartimento centrale del collo.

È caratterizzato dai linfonodi pretracheali, paratracheali, precricoidi e peritiroidei, tra cui quelli situati lungo il decorso dei nervi laringei ricorrenti. È compreso tra l'osso ioide superiormente e l'incisura giugulare dello sterno inferiormente, con limiti laterali rappresentati dalle arterie carotidi comuni [2].

Tale compartimento è cruciale soprattutto nella patologia tiroidea e nelle neoplasie della laringe glottica e sottoglottica, dell'apice del seno piriforme e dell'esofago cervicale [2].

Il livello VI si differenzia dai livelli giugulari laterali per la sua localizzazione anteriore e mediana, motivo per cui viene considerato separatamente sia nella classificazione chirurgica sia nella valutazione radiologica [2,3].

Sul piano del drenaggio linfatico:

- Riceve *afferenze* linfatiche dalla ghiandola tiroidea, dalla laringe (in particolare dalla porzione sottoglottica), dall'esofago cervicale e dalle strutture mediane della linea mediana del collo [2].
- Le *efferenze* sono dirette verso i linfonodi cervicali profondi inferiori (IV) e verso i linfonodi mediastici superiori (VII). [1]

• Livello VII: mediastinici superiori

I linfonodi del livello VII sono situati nel mediastino superiore, al di sotto del margine superiore del manubrio sternale, tra i margini medialti delle arterie carotidi comuni bilateralmente; il limite inferiore corrisponde alla vena anonima [2,3].

Questo livello assume rilievo in particolare nelle neoplasie tiroidee e nei tumori che si estendono lungo la continuità cervico-mediastinica [2].

1.4 DEFINIZIONE CHIRURGICA DEI LIVELLI: IL RAPPORTO CON LA NECK DISSECTION

La classificazione dei livelli cervicali è strettamente correlata alla chirurgia del collo (*neck dissection*). Il procedimento di dissezione del collo è stato per la prima volta esposto da George Crile nel 1906, e nasce come atto radicale rivolto all'asportazione del tessuto cervicale potenzialmente interessato da metastasi [2,4].

La radical neck dissection (RND), nella sua formulazione originaria, prevede l'asportazione dei livelli I–V assieme a strutture non linfatiche quali nervo accessorio spinale, vena giugulare interna e muscolo sternocleidomastoideo [2].

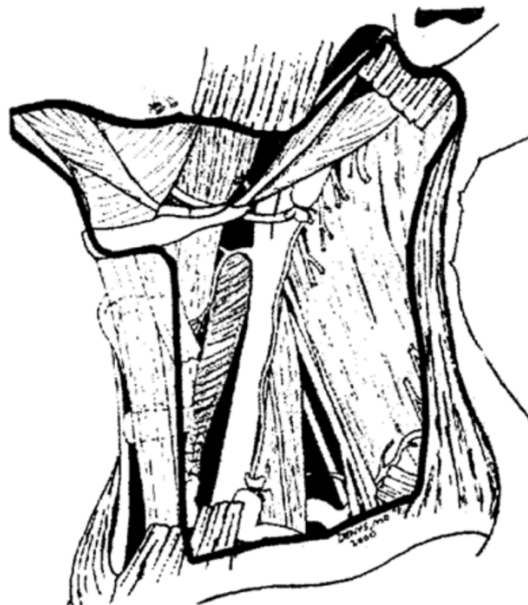


Fig. 5⁵, RND

Successivamente, una migliore comprensione dei pattern di diffusione metastatica e l'esigenza di ridurre le morbidità post operatorie hanno portato allo sviluppo di tecniche più conservative, come la modified radical neck dissection (MRND), che preserva le strutture non linfatiche citate sopra, e la selective neck dissection (SND), che preserva e/o rimuove uno o più gruppi linfonodali sulla base della malignità del tumore primitivo [2,4].

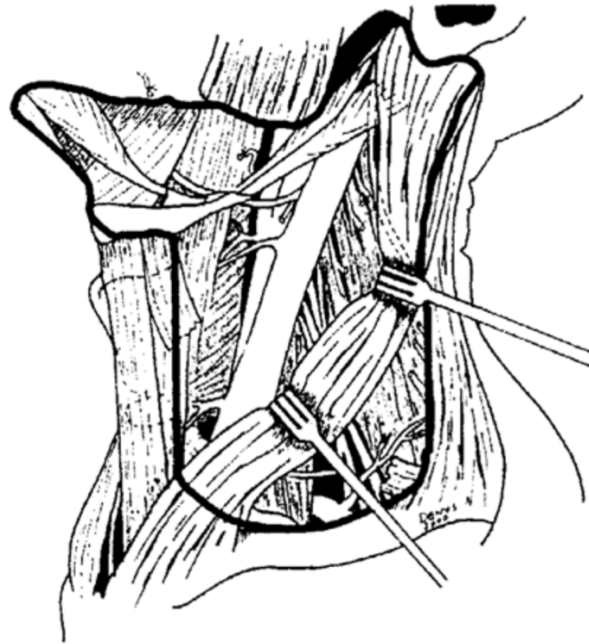


Fig. 6⁵, MRND

In questo contesto, dunque, i livelli linfonodali non rappresentano soltanto una suddivisione anatomica, ma costituiscono elementi chiave nella definizione dell'estensione della dissezione chirurgica:

- Nella *selective neck dissection*, è fondamentale specificare i livelli e i sottolivelli rimossi, usando ad esempio questa terminologia SND (I–III), SND (II–IV) o SND (VI) [2].

Questo aspetto è fondamentale per lo studio sull'ENE proposto in questa tesi, perché la correlazione tra livello coinvolto, numero di linfonodi metastatici, estensione extranodale e prognosi si basa proprio sulla corretta identificazione anatomico-chirurgica delle stazioni dissezionate [2,4].

La classificazione linfonodale è quindi una guida, e strumento indispensabile per eseguire un adeguato svuotamento del collo in funzione della sede del tumore primitivo e del rischio di metastasi occulte [3,4]. In tal senso, la suddivisione per livelli è ormai inseparabile dalla chirurgia oncologica cervico-facciale.

Nella **pratica chirurgica**, i limiti dei livelli linfonodali cervicali derivano dalla classificazione anatomica, ma vengono parzialmente adattati sulla base di reperi intraoperatori.

Tali modifiche riguardano esclusivamente alcuni limiti, mentre per gli altri rimangono validi quelli anatomici:

•Livello I, i limiti chirurgici coincidono con quelli anatomici, tranne nel:

- Livello Ib:

- *Limite posteriore* = identificato in corrispondenza del muscolo stiloioideo, che rappresenta un utile riferimento per la separazione dal livello II.

•Livello II: il *limite superiore* è rappresentato dal processo trasverso dell'atlante, il *limite inferiore* corrisponde al dotto tiro-linguo-facciale (riferimento per la distinzione tra i livelli II e III).

•Livello III, invariati, ad eccezione del:

- *Limite inferiore* = coincide con il ventre inferiore del muscolo omoioideo

•Livello IV, sovrapponibili a quelli anatomici, escluso il:

- Limite inferiore = corrisponde ai vasi trasversi del collo (arteria cervicale trasversa e vena omonima).

Per distinguere il livello III dal IV, utilizziamo come limiti:

- Mediale = fascio vascolo-nervoso cervicale (arteria carotide comune, vena giugulare interna e nervo vago)
- Profondo = plesso cervicale

•Livello V: il limite superiore è l'intersezione tra il muscolo trapezio e il muscolo sternocleidomastoideo, il limite profondo è costituito dal piano della fascia preveterbrale e dai muscoli scaleni.

I sottolivelli IIA/IIB e VA/VB mantengono invariati i loro limiti anatomici, essendo già definiti da reperi facilmente identificabili. Analogamente, i livelli VI e VII, appartenenti al compartimento centrale e mediastinico superiore, non richiedono adattamenti, in quanto delimitati da strutture anatomiche riconoscibili.

Nel complesso, i limiti chirurgici dei livelli linfonodali cervicali mantengono una stretta corrispondenza con quelli anatomici, ma vengono adattati in funzione della loro riconoscibilità intraoperatoria, privilegiando strutture vascolari, muscolari e nervose costanti e facilmente identificabili durante la dissezione del collo.

1.5 DEFINIZIONE RADIOLOGICA DEI LIVELLI: L'IMPORTANZA DELLA CLASSIFICAZIONE IMAGING-BASED

La prospettiva radiologica è un passaggio fondamentale: nella pratica clinica quasi tutti i pazienti con neoplasie testa-collo vengono sottoposti a TC o RM prima del trattamento, poiché l'imaging consente spesso di individuare linfonodi occulti dal punto di vista clinico [3].

Per questa ragione, Som e collaboratori hanno proposto una classificazione "*imaging-based*" dei livelli cervicali ³, costruita in modo tale da essere compatibile con quella clinico-chirurgica e fondata su punti di repere di *sectional imaging* identificabili [3].

Sebbene l'esame obiettivo clinico di palpazione del collo mantenga un ruolo indispensabile nella valutazione iniziale, l'imaging ha permesso una definizione più oggettiva e più facilmente riproducibile dei livelli linfonodali, riducendo la variabilità e superando alcune limitazioni della valutazione clinica.

In ambito radiologico, i limiti vengono definiti attraverso punti di repere visibili alle scansioni TC o della RM^{3,7}:

- La separazione fra livello I e livello II coincide con il margine posteriore della ghiandola sottomandibolare.
 - o Radiologicamente i livelli Ib e IIa sono separati dal piano verticale a livello della porzione posteriore della ghiandola sottomandibolare; il limite superiore di Ib è il muscolo miloioideo.[2].
- La distinzione tra IIa e IIb si basa sul rapporto con la vena giugulare interna, in particolare con il suo margine posteriore.
- La divisione tra i livelli II/III e V è il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo.
- La separazione tra livelli III/IV e VI utilizza come repere il versante mediale delle carotidi; più precisamente il IV e V sono suddivisi da una linea obliqua che parte dalla porzione posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e arriva al margine posteriore del muscolo scaleno anteriore.

- La distinzione tra livello VI e VII utilizza il manubrio sternale come limite inferiore del compartimento centrale cervicale [3].

Questi dettagli sono essenziali, perché rendono la classificazione radiologica riproducibile e riducono l'ambiguità descrittiva nei referti TC e RM [3].

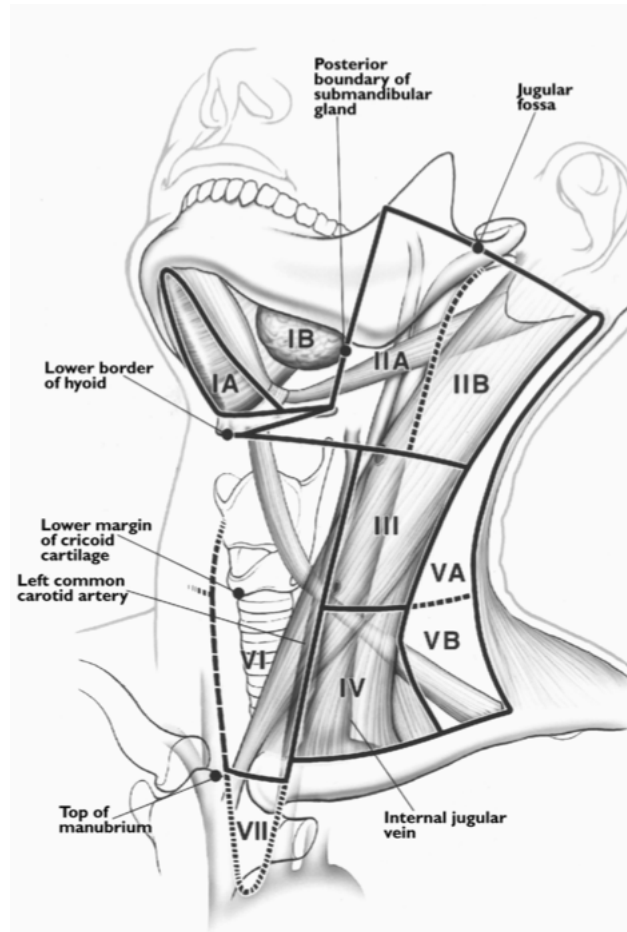


Fig. 7³

Descrivendo la classificazione *imaging-based* più dettagliatamente come riportato da Som e collaboratori ³, potremmo definire i seguenti rapporti, per ciascun lato del collo:

- **Livello I** = superiormente all'osso ioide, inferiormente al muscolo miloioideo e anteriormente ad una *linea* che attraversa il margine posteriore della ghiandola sottomandibolare
 - **Ia** (LN sottomentonieri) = tra i margini mediali dei ventri anteriori dei muscoli digastrici
 - **Ib** (LN sottomandibolari) = postero-laterale al livello Ia.
- **Livello II** = si sviluppa dalla base del cranio sino alla fossa giugulare (margine osseo) e al corpo inferiore dell'osso ioide.
Esso presenta come limiti : *superiormente* la base-cranio, *inferiormente* il margine inferiore del bordo dell'osso ioide, *lateralmente* il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e *medialmente* il margine posteriore della ghiandola sottomandibolare.
 - **IIa** (LN giugulari interni superiori) = collocato anteriormente, posteriormente, medialmente o lateralmente alla vena giugulare interna
 - **IIb** (LN accessori spinali superiori) = posteriore alla vena giugulare interna, e separato da un piano adiposo

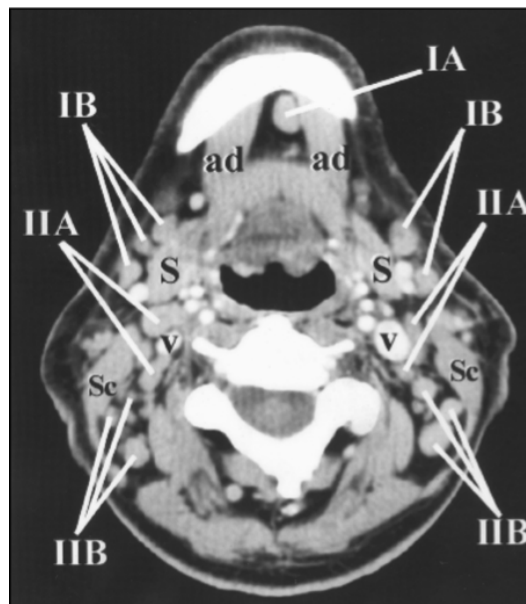


Fig. 8³

- **Livello III** (LN giugulari medi) = disposto tra il corpo inferiore dell'osso ioide e il margine inferiore dell'arco della cartilagine cricoidea, lateralmente al margine mediale dell'arteria carotide comune o carotide interna.

Come limiti rinveniamo: *superiormente* il margine inferiore dell'osso ioide, *inferiormente* il margine inferiore della cartilagine cricoidea, *medialmente* il margine laterale del muscolo sternoioideo, *lateralmente* il muscolo sternocleidomastoideo o il plesso cervicale (rami sensitivi).

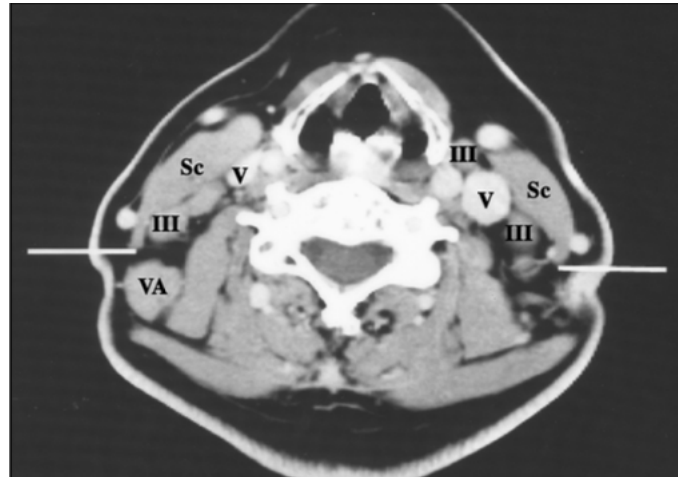


Fig. 9³

- **Livello IV** (LN giugulari inferiori) = posizionato tra il margine inferiore dell'arco della cartilagine cricoidea e la clavicola, lateralmente all'arteria carotide comune, e posteriormente ad una linea obliqua passante tra il margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e il margine postero-laterale del muscolo scaleno anteriore.

In questo livello i limiti sono: *superiormente* il margine inferiore della cartilagine cricoidea, *inferiormente* la clavicola, *medialmente e lateralmente* coincidono con il livello III.

- **Livello V** = sviluppato dalla base del cranio, lungo il margine posteriore di inserzione del muscolo sternocleidomastoideo, sino alla clavicola.

I linfonodi di questo livello si trovano all'imaging anteriormente ad una *linea trasversale* tracciata sul margine anteriore del muscolo trapezio.

- VA (superiore) = tra la base del cranio e il bordo inferiore dell'arco cartilagineo cricoideo, dietro al margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo.

- VB (inferiore) = situato tra il margine inferiore dell'arco della cartilagine cricoidea e la clavicola, posteriormente ad una *linea obliqua* lungo il bordo posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e postero laterale del muscolo scaleno anteriore.

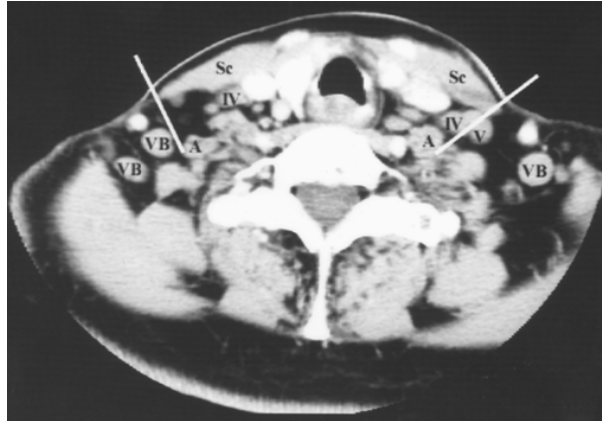


Fig. 10³

- **Livello VI** (LN viscerali) = collocato tra il corpo inferiore dell'osso ioide e la porzione superiore del manubrio dello sterno, nonché tra i margini medialì delle arterie carotidi comuni destra e sinistra.

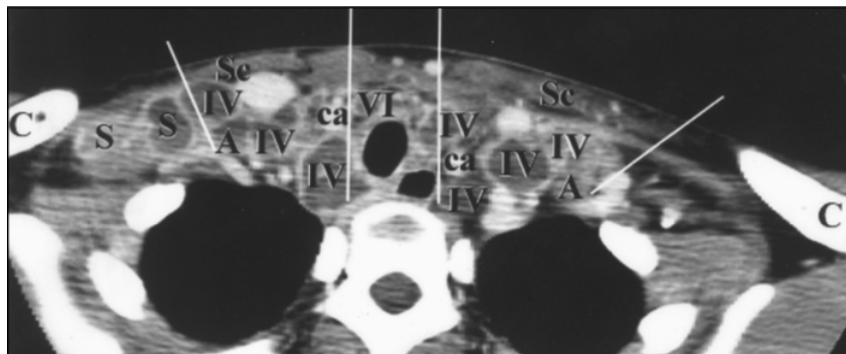


Fig. 11³

- **Livello VII** (LN mediastinici superiori) = al di sotto della porzione superiore del manubrio nel mediastino superiore e medialmente alle arterie carotidi comuni destra e sinistra.

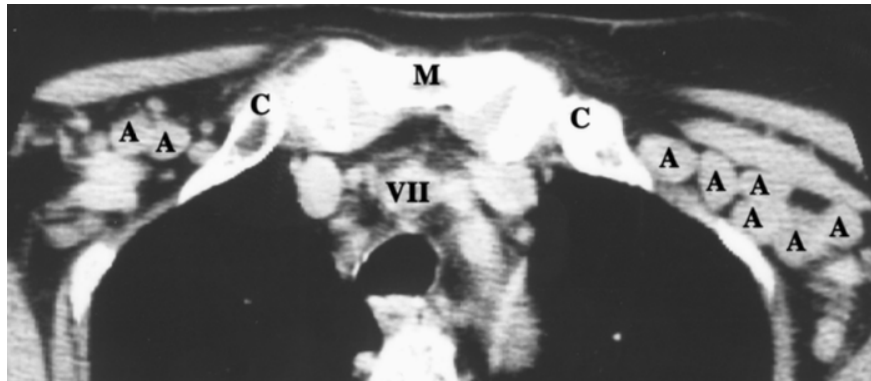


Fig. 12³

La classificazione imaging-based necessita di una standardizzazione tecnica affinché la localizzazione linfonodale sia riproducibile ³; come la posizione del capo neutra, lo studio dalla base cranica al manubrio sternale, l'impiego di mezzo di contrasto endovenoso (se possibile) e spessori sottili di acquisizione [3,7].

Con l'obiettivo dello studio proposto in questa tesi, questo punto merita di essere sottolineato, perché l'accuratezza della classificazione topografica dei linfonodi, incide sulla qualità della stadiazione e indirettamente, sulla valutazione di parametri di prognosi come l'ENE [3].

SIGNIFICATO CLINICO DELLA CLASSIFICAZIONE DEI LIVELLI LINFONODALI

La classificazione dei livelli linfonodali cervicali ha un valore che va ben oltre la descrizione topografica. In primo luogo, permette di correlare ogni stazione linfonodale con specifici distretti primitivi di drenaggio; in secondo luogo, uniforma il linguaggio tra imaging, chirurgia e anatomia patologica; in terzo luogo, è una base fondamentale per la stadiazione TNM e per la stratificazione prognostica [2,4]. A conferma di questo ultimo punto, la letteratura relativa alla dissezione cervicale evidenzia come il parametro N (della stadiazione TNM), non rifletta soltanto la presenza di metastasi linfonodali, ma anche il numero degli stessi, la loro dimensione e l'eventuale estensione extranodale [4]. Infine, la classificazione dei livelli cervicali rende possibile una gestione terapeutica più selettiva. La conoscenza sempre più approfondita delle modalità di diffusione metastatica ha infatti consentito di limitare l'estensione della dissezione del collo in molti contesti, riducendo la morbidità senza compromettere l'efficacia del controllo oncologico [2,4]. Per questo motivo, la suddivisione del collo

in livelli e sottolivelli non deve essere considerata come un semplice schema descrittivo, ma un elemento cardine nella gestione della moderna oncologia testa-collo.

1.6 INQUADRAMENTO CLINICO DELLE TUMEFAZIONI LATEROCERVICALI

Le tumefazioni laterocervicali richiedono un inquadramento diagnostico rigoroso e sistematico, basato su un iter metodologico accurato e ben strutturato al fine di pervenire ad una diagnosi quanto più possibile appropriata e tempestiva.

Nell'età pediatrica, le cause infettive e infiammatorie di masse laterocervicali prevalgono, a differenza dell'adulto in cui una massa laterocervicale persistente deve essere considerata potenzialmente neoplastica fino a prova contraria.

A volte essa può essere l'unica manifestazione clinica di un tumore primitivo del distretto testa-collo (come un carcinoma squamocellulare, HSCC) di un linfoma, di una neoplasia tiroidea, di un carcinoma delle ghiandole salivari, o di una localizzazione linfonodale metastatica di un tumore originatosi in altra sede. [8].

L'inquadramento iniziale si basa su un'anamnesi accurata e su un esame obiettivo completo.

ANAMNESI: tra gli elementi da indagare di maggior rilievo rientrano:

- *Età del paziente*: più è avanzata, più è un fattore prognostico negativo
- *Sintomi di infezione recente*: febbre, congiuntivite, faringodinia, odontalgia.
- *Fattori di rischio epidemiologici, intenzionali ed occupazionali* : recenti viaggi in zone a rischio, esposizione ad animali, rischi lavorativi, esposizione a fumo di tabacco, ad alcol, uso di sostanze stupefacenti
- *Anamnesi patologica remota*: malattie pregresse e/o croniche, precedenti interventi chirurgici, storia oncologica del paziente (da tenere in considerazione, poiché aumenta il modo significativo il sospetto di recidiva o secondarietà linfonodale), allergie a farmaci (ad esempio la Fenitoina può dare linfadenomegalia, LAM)
- *Anamnesi patologica prossima*:
 - o *Caratteristiche della massa*: durata della tumefazione, velocità di crescita, presenza o assenza di dolorabilità
 - o *Sintomi associati*: raucedine, otalgia, epistassi, disfagia, e astenia.

Sono da tenere in considerazione anche i “sintomi B” del linfoma come febbre, sudorazioni notturne, calo ponderale non intenzionale (>10% del peso corporeo) in 6 mesi). [2,8,10,12].

ESAME OBIETTIVO:

Prevede la valutazione delle seguenti caratteristiche della massa laterocervicale:

- Sede in relazione ai livelli linfonodali cervicali
- Distribuzione:
 - o Isolata
 - o Regionale (coinvolgimento di due o più stazioni contigue)
 - o Generalizzata (coinvolgimento di due o più stazioni non contigue)
- Dimensione:
 - o Le lesioni sub-centimetriche nella maggior parte dei casi non assumono significato patologico
 - o Le adenopatie con diametro superiore a 1,5-2 cm richiedono un approfondimento accurato
- Consistenza e mobilità:
 - o Masse di consistenza dura e ridotta mobilità rispetto ai piani superficiali o profondi risultano maggiormente sospette per natura neoplastica; la fissità, infatti, rappresenta un fattore prognostico sfavorevole.
- Presenza di segni flogistici cutanei sovrastanti, quali eritema, calore, o eventuale ulcerazione che possono orientare verso un’eziologia infiammatoria o, in alcuni casi, neoplastica avanzata

In accordo con le linee guida dell’*American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* [8], l’identificazione dei pazienti a rischio di malignità si basa su criteri specifici anamnestici e clinici. In particolare, una massa è sospetta in assenza di una chiara causa infettiva, in caso di durata della tumefazione superiore a due settimane o di durata incerta.

Dal punto di vista dell’esame obiettivo, segni quali consistenza dura, fissità ai piani profondi, dimensioni superiori a 1,5 cm e la presenza di ulcerazione cutanea risultano fortemente suggestivi di malignità.

Alla luce di tali criteri, le masse laterocervicali caratterizzate dai suddetti elementi clinici configurano un elevato sospetto diagnostico e richiedono un approfondimento mirato.

In questi casi è indicata un'accurata valutazione del distretto testa-collo comprensiva dell'ispezione del cavo orale, dell'orofaringe, del rinofaringe, dell'ipofaringe e della laringe, al fine di identificare un eventuale tumore primitivo. [8,12].

La sola valutazione clinica, tuttavia, non è sufficiente a definire con precisione la natura e l'estensione della lesione. L'eziologia delle linfadenopatie cervicali risulta infatti estremamente eterogenea, con una quota non trascurabile di forme neoplastiche, soprattutto nei pazienti adulti.

Ciò rende necessario un approccio diagnostico integrato che includa, oltre alla valutazione clinica, le metodiche di imaging e l'esame istologico, citologico [13,14,15].

In questo contesto le linee guida raccomandano, nei pazienti rischio, l'esecuzione di Tomografia Computerizzata (TC) o Risonanza Magnetica (RM) con mezzo di contrasto e di agoaspirato con ago sottile (FNAC), evitando il ricorso a terapia antibiotica empirica in assenza di segni e sintomi di infezione batterica e scoraggiando la biopsia chirurgica a cielo aperto come primo approccio [8]. Analoga impostazione è supportata anche dai criteri di appropriatezza radiologica dell'*American College of Radiology* [8,10,16].

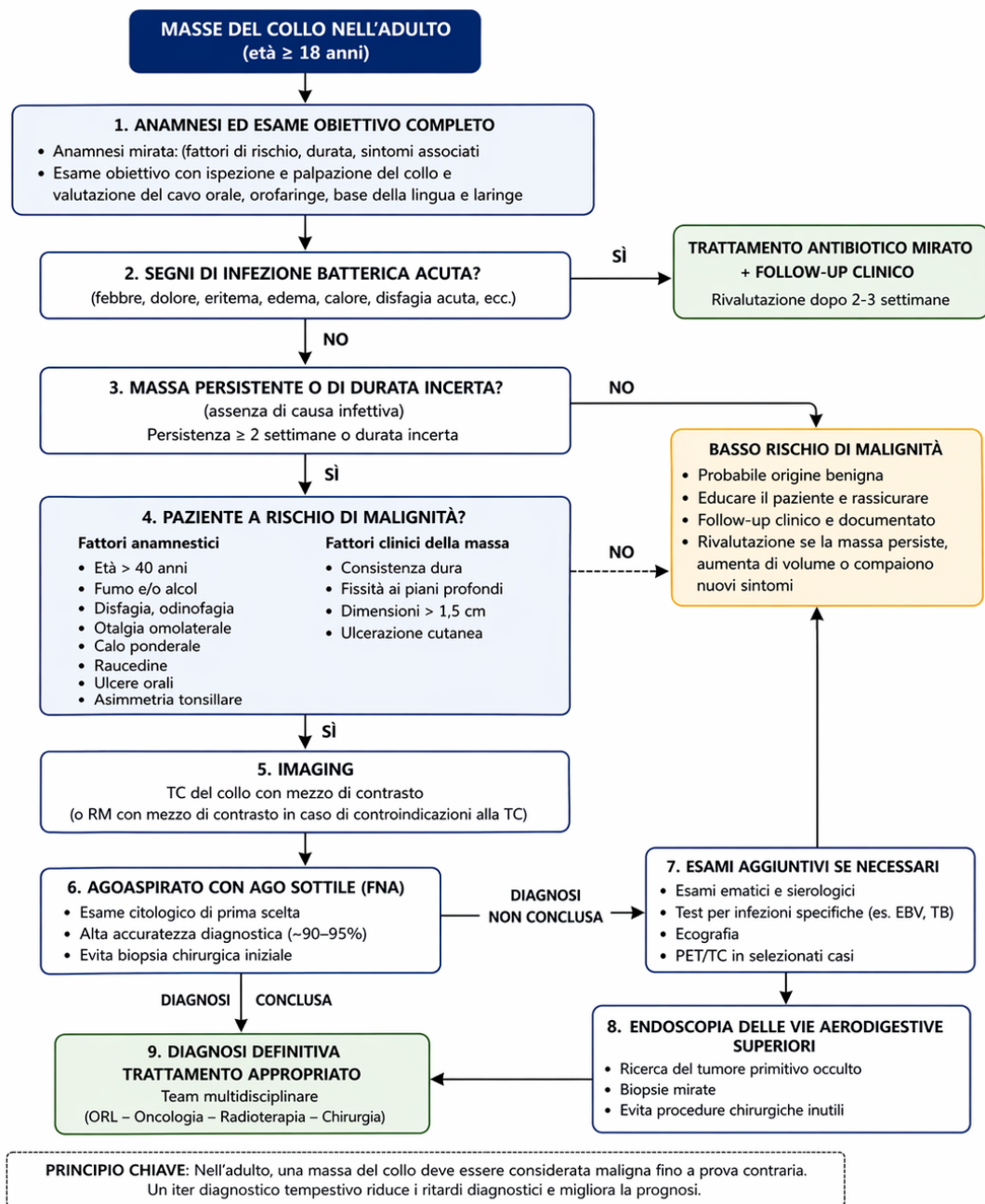


Figura 13⁸:rielaborazione algoritmo diagnostico per la valutazione delle masse laterocervicali nell'adulto

Nell'inquadramento di una massa laterocervicale nell'adulto, è fondamentale considerare una diagnosi differenziale che includa condizioni infiammatorie, congenite e neoplastiche.

Le cause infiammatorie comprendono linfadeniti acute o croniche, generalmente associate a segni sistemici o locali di infezione.

Le lesioni congenite, quali cisti del dotto tireoglossa o cisti branchiali, si presentano tipicamente in età più giovane, ma possono occasionalmente manifestarsi anche nell'adulto.

<i>I. Infectious</i>	<i>II. Malignant</i>	<i>VI. Medications</i>
<i>Viral</i> Infectious mononucleosis Infectious hepatitis Herpes simplex Rubella Measles Adenovirus HIV	Hodgkin's lymphoma Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) Acute lymphoblastic leukemia Chronic lymphoblastic leukemia Hairy cell leukemia T cell lymphoma Multiple myeloma with amyloidosis Metastatic	Allopurinol Atenolol Captopril Carbamazepine Cephalosporin Gold Hydralazine Penicillin Phenytoin Primidone Pyrimethamine Quinidine
<i>Bacterial</i> Streptococcus Staphylococcus Cat-scratch disease Tularemia Tuberculosis Syphilis leprosy Diphtheria <i>Chlamydia</i> Lymphogranuloma venereum Trachoma <i>Rickettsial</i> Scrub typhus Rickettsial pox <i>Fungal</i> Histoplasmosis Coccidiomycosis <i>Parasitic</i> Toxoplasmosis Leishmaniasis	<i>III. Immunological disease</i> Rheumatoid arthritis Systemic lupus erythematosus (SLE) Sjogren's syndrome Drug hypersensitivity Silicone associated Serum diseases Graft versus host disease	<i>VII. Miscellaneous</i> Sarcoidosis Histiocytosis X Kikuchi's disease Kawasaki's disease Castleman's disease Lymphomatoid granulomatosis
	<i>IV. Endocrine disease</i> Hyperthyroidism Thyroiditis Adrenal insufficiency	
	<i>V. Lipid storage disorders</i> Gaucher's disease Niemann-Pick's disease	

Figura 14²: possibili diagnosi differenziali di masse laterocervicali

Tuttavia, in assenza di una chiara eziologia infettiva, il sospetto primario è quello neoplastico.

1.6.1 ECOGRAFIA

L'ecografia rappresenta una metodica di primo livello nello studio delle masse laterocervicali, grazie alla sua ampia disponibilità, non invasività, assenza di radiazioni ionizzanti, e il basso costo.

Consente una valutazione dinamica e in tempo reale delle strutture superficiali del collo, risultando particolarmente utile nell'inquadramento morfologico dei linfonodi cervicali e delle masse dei tessuti molli.

Dal punto di vista clinico, l'ecografia assume un ruolo centrale nella prima caratterizzazione delle adenopatie cervicali, permettendo di distinguere tra condizioni benigne e sospette per malignità. [10,15,16,17].

Principi e ruolo diagnostico

L'ecografia utilizza sonde ad alta frequenza (generalmente 7–15 MHz), restituendo un'elevata risoluzione spaziale per le strutture superficiali.

Essa permette di valutare la morfologia dei linfonodi, l'architettura interna, l'analisi della vascolarizzazione mediante Doppler e l'esecuzione di eventuali procedure interventistiche.

Rispetto alla sola palpazione della massa linfonodale all'esame obiettivo, l'ecografia mostra una sensibilità significativamente superiore¹⁶ nella rilevazione di linfonodi patologici, soprattutto in pazienti con pregressa storia di neoplasia del distretto testa collo e fibrosi post-attinica.

Caratteristiche ecografiche dei linfonodi

- *Dimensione*: è un parametro utile ma non sufficiente per la distinzione tra forma benigna e neoplastica. Le adenopatie con diametro maggiore hanno più elevata probabilità di essere di natura maligna; tuttavia, anche le masse laterocervicali di forma reattiva-infiammatoria possono raggiungere dimensioni consistenti [16]

- *Forma*: riflette l'integrità dell'architettura linfonodale.

I linfonodi benigni tendono a presentare una morfologia ovale, con un rapporto tra asse corto e asse lungo $< 0,5$, mentre i linfonodi di natura maligna assumono più frequentemente un aspetto rotondeggiante, con un rapporto $> 0,5$, riflettendo la perdita dell'assetto strutturale degli stessi.

- *Ilo*: ecograficamente l'ilo linfonodale si presenta come una struttura lineare ecogenica continua con il grasso perinodale. Tale reperto è osservabile nella quasi totalità dei linfonodi con un diametro trasversale massimo superiore a 5 millimetri.

I linfonodi metastatici tendono frequentemente a perdere l'ilo ecogenico (Fig. 15), e di conseguenza la sua presenza era precedentemente considerata un segno di benignità. Tuttavia, si è dimostrato come l'ilo ecogeno possa trovarsi anche in condizioni di malignità.

Pertanto, la presenza o assenza di un ilo ecogeno non può essere usata come unico criterio discriminante nella valutazione dei linfonodi cervicali. [16]

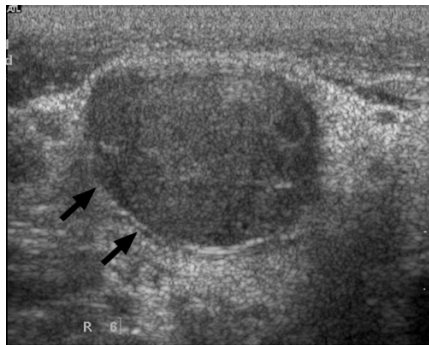


Figura 15¹⁶: linfonodo metastatico privo di ilo ecogeno

- *Ecogenicità*: i linfonodi metastatici tendono ad essere ipoecogeni rispetto alla muscolatura adiacente.

- *Margini*: all'ecografia i linfonodi benigni mostrano frequentemente margini meno marcati, a differenza dei linfonodi metastatici che tendono ad avere contorni netti e ben definiti (Fig. 15). Tale aspetto è correlato all'infiltrazione tumorale intranodale che determina un aumento della differenza di impedenza acustica tra il tessuto linfonodale e quello circostante.

Nell'evoluzione della malattia, i margini possono diventare irregolare, mal definiti (perdita della netta delimitazione capsulare), ed infiltrare i tessuti adiposi perinodale, rappresentando un reperto suggestivo di estensione extracapsulare linfonodale della malattia (ENE).[16,22,23]

- *Necrosi intranodale*: può manifestarsi come un'area cistica (necrosi colliquativa) o come una zona iperecogena (necrosi coagulativa). La prima è la forma più frequente, si presenta come un'area ipoecogena-anaecogena intranodale; la seconda forma è più rara, ed è identificabile come un focolaio iperecogeno non continuo con il tessuto periadiposo e privo di ombra acustica posteriore. (Fig. 16). Indipendentemente dalle dimensioni nodali, la presenza di necrosi intranodale dovrebbe essere considerata patologica. [16]

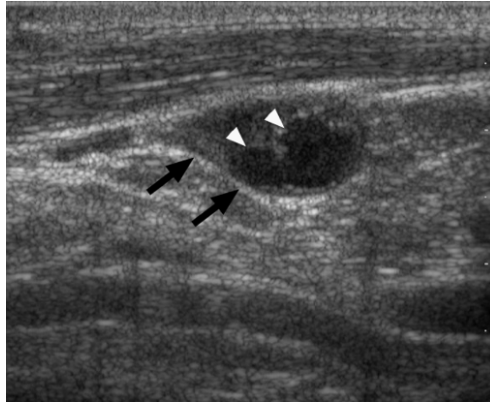


Figura 16¹⁶: necrosi intra – nodale

- *Calcificazioni*: la calcificazione intranodale è rara (ad eccezione delle metastasi da carcinoma papillare della tiroide e con minor incidenza nei carcinomi midollari tiroidei)
- *L'ecocolordoppler* consente la valutazione del pattern di vascolarizzazione:
 - i linfonodi benigni presentano tipicamente una vascolarizzazione ilare o appaiono avascolarizzati
 - i linfonodi maligni mostrano frequentemente una vascolarizzazione periferica o mista (ilare e periferica), espressione di neoangiogenesi tumorale

Pertanto, la presenza di vasi periferici intranodali è un indicatore di malignità [16].

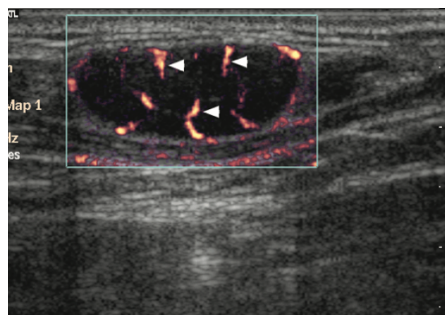


Figura 17¹⁶: vascolarizzazione periferica

Sebbene l'ecografia non rappresenti la metodica di riferimento per la diagnosi di estensione extranodale (*obiettivo dello studio*), questa può fornire segni indiretti suggestivi come margini linfonodali irregolari, perdita dei piani adiposi perinodali, edema peritissutale e presenza di *nodal matting* (conglomerati linfonodali). [16,17,22,23]

Dal punto di vista diagnostico, l'ecografia se associata a FNAC ecoguidata, raggiunge elevati livelli di specificità, fino al 93% [17]. Tuttavia, l'ecografia presenta limiti significativi: è una metodica operatore-dipendente, e con ridotta capacità di valutare adeguatamente gli spazi profondi del collo, il retrofaringe e le regioni paralarinee. Di conseguenza risulta meno affidabile in presenza di lesioni profonde o particolarmente voluminose. [10,16,17].

Per tali motivi, la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM) rappresentano in genere la metodica di prima scelta nei pazienti adulti con massa laterocervicale sospetta, poiché consentono una più accurata definizione anatomica e una più accurata stadiazione loco-regionale [8,10,16]. L'ecografia mantiene comunque un ruolo fondamentale come esame di primo livello nei quadri di adenopatia superficiali e come supporto procedurale per il campionamento di linfonodi o di lesioni non facilmente palpabili.[8,10,15].

Nel contesto specifico dell'estensione extranodale (ENE), l'ecografia ha un valore più limitato rispetto a Tomografia Computerizzata (TC) e Risonanza Magnetica (RM).

I più recenti consensi internazionali sui criteri radiologici dell'ENE, infatti, non includono l'impiego dell'ecografia per l'identificazione di segni chiave, come l'infiltrazione del grasso perinodale, mentre ne riconoscono un ruolo complementare e limitato ai casi avanzati con evidente invasione delle strutture adiacenti [18].

Pertanto, pur essendo un'eccellente metodica iniziale nello studio delle adenopatie superficiali, l'ecografia non può da sola sostituire le metodiche di imaging cross-sectional (TC e RM) nell'inquadramento oncologico della tumefazione laterocervicale [18,19].

1.6.2 TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC)

La Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto iodato (somministrato per via endovenosa) è una delle metodiche d'immagine fondamentali per lo studio delle tumefazioni laterocervicali e la loro stadiazione. In virtù dell'elevata risoluzione spaziale, della rapidità nell'acquisizione, e di ricostruzioni multiplanari sui piani assiali, coronale e sagittale, permette una valutazione dettagliata dell'intero distretto cervico-mediastinico (dalla base cranica al mediastino superiore), dei rapporti con le strutture adiacenti e segni di invasione locoregionale. [3]

Le sue caratteristiche la rendono utile nella stadiazione dei tumori del cavo orale, dell'orofaringe, della laringe e dell'ipofaringe, oltre che nella ricerca di una sede primitiva occulta in presenza di adenopatia metastatica [10,15,16,20].

L'esame viene generalmente eseguito dopo lo studio ecografico, in pazienti che presentano masse sospette per malignità, non completamente valutabili alle metodiche di primo livello e per il possibile coinvolgimento di più stazioni linfonodali [8].

Caratteristiche dei linfonodi alla Tomografia Computerizzata (TC):

•*Dimensione*: l'aumento dimensionale del linfonodo non è sufficiente per differenziare adenopatie benigne da adenopatie metastatiche, poiché anche linfonodi di piccole dimensioni possono essere focolai metastatici.

•*Morfologia*:

- I linfonodi benigni assumono frequentemente una forma ovale, quelli maligni sono spesso di forma rotonda.
- Rapporto asse lungo/asse corto: se maggiore di 2 suggerisce un'identità benigna, se minore di 2 è sospetto per malattia metastatica.

Il solo utilizzo di criteri dimensionali tuttavia non è sufficiente, poiché presenta un tasso di falsi positivi e falsi negativi rispettivamente del 15% e del 20% [25].

•*Ilo adiposo*: comunemente nei linfonodi metastatici si ha la perdita dell'ilo adiposo che fisiologicamente è disposto in periferia (a differenza dell'eventuale necrosi che si verifica solitamente in posizione centrale) [25]

- *Calcificazione*: è rara, è presente nell'1% dei linfonodi. Non è considerato un buon predittore di benignità o malignità, ma può aiutare nella diagnosi differenziale eziologica, poiché è comune nel carcinoma papillare tiroideo.

- *Necrosi centrale*: l'evidenza di necrosi intranodale è un reperto altamente predittivo di interessamento metastatico nei pazienti con carcinoma squamocellulare del distretto testa collo. Si manifesta come un'area ipodensa e riflette fenomeni di necrosi colliquativa centrale causati dalla crescita tumorale e dalla inadeguatezza vascolare intranodale.[25]

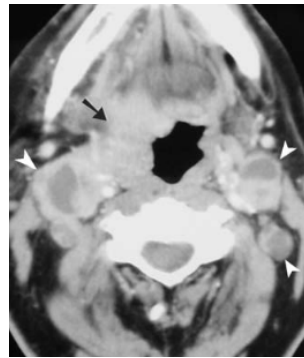


Figura 18²⁵: Necrosi intranodale

Nel contesto specifico della valutazione dell'estensione extranodale (ENE), il *Head and Neck Cancer International Group (HNCIG)* ha proposto recentemente un consensus, una standardizzazione dei criteri radiologici di ENE¹⁷: **radiologic extranodal extension “rENE” o imaging-detected ENE “iENE”**.

Diversi studi hanno documentato come la presenza dell'estensione extranodale sia correlata a prognosi sfavorevole, con aumentato di rischio di recidiva loco-regionale, metastasi a distanza e diminuzione della sopravvivenza sia in tumori Human Papilloma Virus (HPV) correlati sia HPV negativi [17,23].

Il riconoscimento precoce di ENE con l'imaging cross-sectional influenza la scelta terapeutica poiché orienta verso terapie non chirurgiche i pazienti ad alto rischio di multipli trattamenti (chirurgia, chemioterapia e radioterapia), riducendo la tossicità correlata ad essi.

Tra i principali criteri radiologici di ENE alla TC, ritroviamo¹⁷:

- Margini linfonodali irregolari: si manifesta con perdita della regolare delimitazione del linfonodo, con margini sfocati o spiculati. Tale criterio è applicabile ai tumori HPV-correlati e HPV negativi, alla Risonanza Magnetica (RM), ma non consigliato all'ecografia. Ha una correlazione istopatologica dal 60% al 90%.

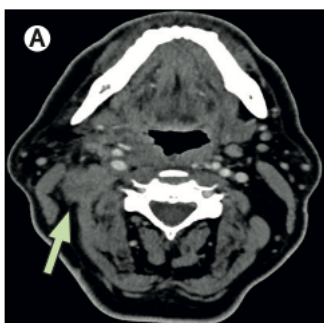


Figura 19¹⁷: Margini irregolari (TC)

- Estensione nel tessuto adiposo perinodale: tale reperto appare come un'estensione del tessuto neoplastico oltre i limiti del linfonodo, con infiltrazione dei tessuti adiposi perinodali e perdita dei fisiologici piani adiposi di separazione. Presenta una correlazione isto-patologica maggiore del 90%. Questo criterio può essere applicato anche alla Risonanza Magnetica (RM), e ai tumori HPV-correlati e negativi. Non dovrebbe essere impiegato nell'interpretazione ecografica, e non si dovrebbe prendere in considerazione la distanza di invasione nel tessuto adiposo perinodale.

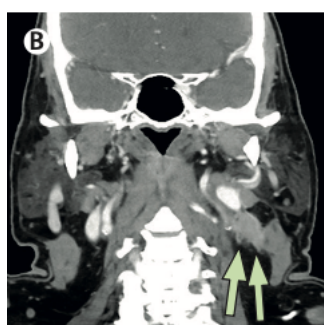


Figura 20¹⁷: estensione nell'adipe perinodale (TC)

- Estensione nelle strutture adiacenti : l'infiltrazione diretta di strutture circostanti è la forma più avanzata di Estensione Extra-Nodale (ENE) radiologica. Si manifesta come “*estensione/infiltrazione di strutture adiacenti come muscoli, cute, ghiandole o fasci neuro-vascolari*”¹⁷. Presenta una correlazione con l'esame istologico maggiore del 90%.; è applicabile nello studio con Risonanza Magnetica (RM), nell'interpretazione ecografica, nei tumori HPV-correlati e HPV negativi.

• Linfonodi conglomerati, confluenti e adesi tra di loro: questo reperto viene definito dal consensus come “obliterazione delle capsule di due o più linfonodi adiacenti, che si fondono l’uno nell’altro con perdita dei piani internodali intermedi”¹⁷. Si tratta quindi di linfonodi aderenti e confluenti tra di loro, in assenza nel normale piano adiposo di separazione; si presenta alla Tomografia Computerizzata (TC) come un insieme di masse adenopatiche multilobulate con obliterazione della normale distinzione anatomica delle singole adenopatie metastatiche.

Ha una correlazione isto-patologica dal 60 al 90%. Questo criterio può essere applicato anche alla Risonanza Magnetica, all’ecografia, ai tumori HPV-correlati e HPV-negativi.

Dal consensus è emerso che alcuni criteri (in autonomia) non dovrebbero essere considerati come diagnostici per ENE: la necrosi nodale centrale e l’ispessimento capsulare. Il primo era frequentemente associato all’estensione extranodale (ENE), ma si è giunti alla conclusione che tale reperto non ha sufficiente accuratezza diagnostica se considerato da solo. Si è inoltre formulato come una recente biopsia con ago in anamnesi, possa influenzare l’interpretazione di ENE.

L’*Head and Neck Cancer International Group (HNCIG)* ha proposto un sistema di classificazione dell’ENE, basato sui reperti in Tomografia Computerizzata (TC) e in Risonanza Magnetica (RM), per poter migliorare la refertazione, evitando falsi positivi, ed avere un incremento della riproducibilità tra gli osservatori ¹⁷.

La **classificazione** è così suddivisa¹⁷:

- Grado 0 = assenza di segni radiologici di ENE
- Grado 1 = presenza di margini irregolari linfonodali e/o estensione nel tessuto adiposo perinodale
- Grado 2 = presenza di linfonodi conglomerati, adiacenti tra di loro, con/senza margini irregolari linfonodi irregolari, ed estensione del tessuto adiposo perinodale
- Grado 3 = estensione nelle strutture adiacenti, con/senza margini irregolari linfonodi irregolari, estensione del tessuto adiposo perinodale, linfonodi conglomerati, adiacenti tra di loro.

Nonostante i recenti progressi nell’identificazione di criteri diagnostici per l’estensione extranodale, la sensibilità della Tomografia Computerizzata (TC) è tuttavia moderata, in particolar modo nei casi di estensione extracapsulare microscopica, mentre la specificità è più elevata nei quadri patologici più avanzati. Per tale motivo è necessaria una correlazione con l’istologia per la valutazione definitiva di ENE. [22,23].

Oltre alla caratterizzazione delle masse laterocervicali e dell'estensione extranodale, la Tomografia Computerizzata (TC) assume un ruolo notevole per:

- L'Inquadramento e diagnosi differenziale delle masse cervicali: permettendo di distinguere processi flogistici-infettivi da lesioni neoplastiche
- La definizione dei rapporti anatomici e strutture vascolo-nervose cervicali: fondamentali per la scelta della strategia terapeutica.

I principali limiti di questa metodica d'immagine sono caratterizzati dall'uso di radiazioni ionizzanti e dalla necessità di sfruttare un mezzo di contrasto iodato, con possibili restrizioni in pazienti con alterata funzionalità renale o allergia. [16,20]

1.6.3 RISONANZA MAGNETICA (RM)

La Risonanza Magnetica (RM) è una metodica d'immagine di secondo livello insieme alla Tomografia Computerizzata (è la sua principale alternativa), che permette di fare acquisizioni multiplanari senza esposizione a radiazioni ionizzanti.

Rappresenta il principale strumento per lo studio e la caratterizzazione dei tessuti molli del collo, è utile nella valutazione delle lesioni delle ghiandole salivari, della base cranica, di masse situate nel distretto sovraioideo, negli spazi parafaringei e nei casi in cui si sospetti un'infiltrazione perineurale, midollare o un interessamento di strutture profonde difficilmente visibili con altre tecniche di imaging [16,20,21].

Il principale vantaggio della Risonanza Magnetica, rispetto alla Tomografia Computerizzata, è una superiore risoluzione di contrasto nei tessuti molli, permettendo una miglior distinzione della massa tumorale rispetto al tessuto adiposo perinodale, tessuto muscolare e i piani fasciali; questo consente una più accurata definizione dei margini tumorali e dell'estensione loco-regionale della malattia. [15,20].

Dal punto di vista tecnico, lo studio del distretto testa collo sfrutta sequenze T1-pesate, T2-pesate, STIR, e sequenze T1 post somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico di gadolinio^{15,20}.

- Le sequenze T1-pesate¹⁵: permettono una definizione anatomica eccellente grazie alla chiara visualizzazione dei piani adiposi, del midollo osseo e della capsula linfonodale. Fornisce una valutazione ottima del rinofaringe, del piano adiposo parafaringeo, del pavimento buccale, dell'orofaringe, dello spazio pre-epiglottico e delle false corde vocali. In queste sequenze il tessuto adiposo è iperintenso, a differenza di fluidi ed edema che appaiono ipointensi, risultando particolarmente utile per definire l'estensione tumorale e i rapporti con i piani profondi cervicali.
- Le sequenze T2-pesate¹⁵: forniscono una migliore identificazione di edema, necrosi, e componenti liquide, che appariranno come iperintense. Dal punto di vista clinico, dunque, le immagini in T2 evidenziano componenti flogistiche, infiltrazioni tissutali, linfonodi patologici, ed eventuale estensione extracapsulare.
- Le sequenze STIR (Short-tau inversion recovery)¹⁵: sono un particolare tipo di sequenza T2 in cui è soppresso il segnale del grasso. Questo consente di aumentare il contrasto tra tessuto patologico e adiposo circostante, migliorando l'identificazione di masse infiltrative, edemi peritumorali e interessamento dei tessuti molli.
- Le sequenze T1 post somministrazione di gadolinio con soppressione del segnale del grasso¹⁵: permettono una più dettagliata definizione dei margini della massa tumorale, dell'infiltrazione perineurale e dell'eventuale estensione extranodale.

Nello studio delle tumefazioni laterocervicali, la Risonanza Magnetica è indicata qualora la lesione non sia chiaramente studiabile, definibile con la Tomografia Computerizzata, quando si hanno dubbi diagnostici sui tessuti molli, per lo studio di masse delle ghiandole salivari o masse parafaringee [15,21].

Nella valutazione delle adenopatie metastatiche, la Risonanza Magnetica permette di riconoscere diversi reperti suggestivi di malignità analogamente alla TC: aumento dimensionale del linfonodo, perdita dell'architettura, morfologia tondeggianti, margini capsulari irregolari e necrosi intranodale. [25,26]. Questi segni in Risonanza Magnetica captano il segnale in modo differente a seconda della sequenza, ad esempio la necrosi intranodale e l'edema saranno iperintensi in T2.

La Risonanza Magnetica ha un ruolo di particolare rilievo nella valutazione dell'estensione extranodale radiologica (rENE, radiologic extranodal extension o iENE, imaging-detected ENE)¹⁷. I principali **criteri** sospetti per ENE alla RM sono gli stessi descritti nel *capitolo 1.6.2 Tomografia Computerizzata (TC)*, nel *paragrafo del consensus dell' Head and Neck Cancer International Group (HNCIG)*.

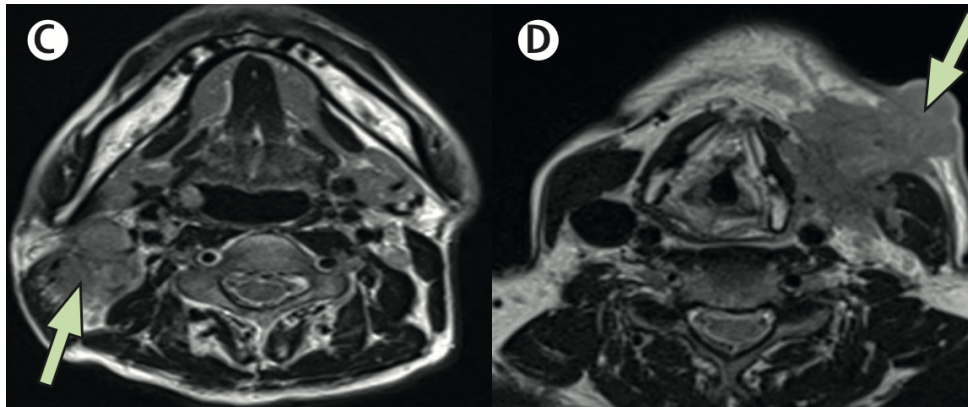


Figure 21¹⁷ e 22¹⁷: linfonodi conglomerati ed estensione nelle strutture adiacenti (in sequenze T2)

In questo contesto, la RM presenta una maggiore sensibilità rispetto alla TC nella diagnosi dell'estensione extranodale, poiché consente una migliore visibilità dei piani adiposi e dei tessuti molli perinodali, permettendo di identificare con maggiore accuratezza i segni iniziali di ENE²³. Tuttavia, anche questa metodica di immagine, come la TC, ha capacità limitate nel riconoscimento microscopico di ENE, che rimane identificabile esclusivamente con l'esame istopatologico¹⁸, per cui si riconosce come la RM sia un'integrazione per la diagnostica di ENE [19,20,21].

Le moderne tecniche di Risonanza Magnetica, come la *diffusion-weighted imaging* (DWI) e la *dynamic contrast-enhanced MRI* (DCE-MRI), stanno inoltre ampliando le potenzialità diagnostiche per lo studio delle lesioni testa-collo e nella valutazione dell'estensione di malattia, come si evincerà nel *sottocapitolo 1.8*. [20,21]

Nonostante gli importanti vantaggi della metodica di imaging, rimangono dei limiti significativi quali: tempo di acquisizione maggiore, artefatti da movimento e deglutizione, minore tollerabilità in pazienti claustrofobici e una minor disponibilità della macchina in alcuni contesti.

1.6.4 TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI POSITRONI CON TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (PET/TC)

La tomografia ad emissione di positroni integrata con tomografia computerizzata (PET/TC) è una metodica di imaging morfo-funzionale, utilizzata prevalentemente nella stadiazione e nel follow up delle neoplasie testa collo. Si tratta di una combinazione tra le immagini anatomiche fornite dalla Tomografia Computerizzata e i dati metabolici forniti dalla PET. [15]

La PET/TC è eseguita utilizzando il 18-fluorodesossiglucosio (18-FDG), un analogo radioattivo del glucosio. Tale tracciante viene somministrato per via endovenosa, e andrà ad accumularsi nelle cellule con un aumentato metabolismo glucidico; per tale motivo la distribuzione di questo radiofarmaco evidenzierà sia sedi infiammatorie sia sedi tumorali. Questa è una delle principali limitazioni della metodica poiché non essendo specifica per malignità può determinare falsi positivi, o al contrario falsi negativi in caso di lesioni di piccole dimensioni o tumori con basso metabolismo glucidico.

L'attività metabolica delle lesioni è espressa con il valore di uptake standardizzato (Standardized Uptake Value, SUV), che correla con il grado di captazione del 18-FDG da parte dei tessuti. Valori elevati di SUV sono frequentemente indicativi di aumentato metabolismo tumorale.

Questa tecnica diagnostica non è l'esame di scelta iniziale per la valutazione di una massa laterocervicale non ancora caratterizzata, ma si delinea come un'indagine di secondo livello utile in casi clinici selezionati, quali: neoplasie localmente avanzate, malattia multifocale o metastatica, completamento della stadiazione, ricerca del tumore primitivo occulto, e valutazione di malattia residua o recidivante dopo trattamento [8,15,16].

La metodica in questione è di notevole importanza negli scenari di "*Carcinoma of unknown primary*" (CUP), soprattutto dopo diagnosi istologica di carcinoma squamocellulare alla biopsia linfonodale, poiché permette di identificare nel 25-56% dei casi, la sede primaria tumorale non riconosciuta con altre metodiche, quali TC, RM o endoscopia [27].

Uno dei principali vantaggi della PET/TC è la valutazione *total body*, fondamentale non solo per la stadiazione locoregionale della malattia, ma anche per l'identificazione di localizzazione metastatiche a distanza e neoplasie sincrone, relativamente frequenti nei carcinomi squamocellulari del distretto testa collo [15]. Nel contesto della valutazione linfonodale cervicale, questa metodica consente di documentare e rilevare, linfonodi metastatici anche in assenza di un incremento dimensionale, poiché caratterizzati da un aumentato uptake del 18-FDG [25].

Nonostante ciò, la risoluzione spaziale della PET/TC è inferiore rispetto a quella della Tomografia Computerizzata e della Risonanza Magnetica, per cui lo studio morfologico di lesioni cervicali è fondato prevalentemente sull'imaging cross sectional. [15]

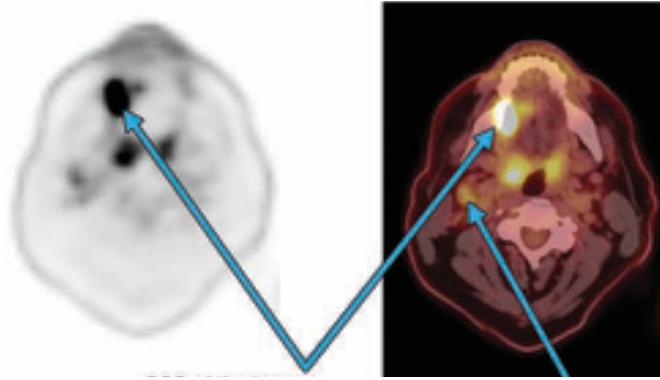


Figura 23²⁷: SCC della lingua e metastasi cervicale nel livello IIA

Nello studio dell'estensione extranodale radiologica (rENE o iENE), la PET/TC non è la tecnica di imaging di riferimento^{17,18} (come anche definito dal consensus), tuttavia può suggerire indirettamente la presenza di ENE con il riscontro di: aumentata attività metabolica di adenopatie cervicali, linfonodi conglomerati e adesi tra di loro e segni di infiltrazione nei tessuti perinodali.

La PET/TC trova un suo ruolo fondamentale nel follow up per la valutazione della risposta terapeutica dopo chemioterapia e radioterapia. Le linee guida raccomandano l'esecuzione dell'esame a circa 10-12 settimane dal completamento del trattamento, in pazienti con carcinomi squamocellulari avanzati, per poter distinguere una eventuale persistenza di malattia da modificazioni tissutali post attiniche/terapeutiche come edema, fibrosi e necrosi, consentendo di limitare il ricorso a procedure chirurgiche di dissezioni del collo non necessarie. [8,15]

I principali limiti della metodica oltre che ai falsi positivi e falsi negativi descritti sopra, riguardano l'elevato costo dell'esame, una limitata disponibilità della macchina e l'esposizione a traccianti radioattivi. [15,16].

Nonostante tali limitazioni, la PET/TC rimane fondamentale nella gestione multidisciplinare dei tumori del distretto testa collo.

1.6.5 FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY (FNAC)

L'agoaspirato con ago sottile (Fine Needle Aspiration Cytology, FNAC) costituisce una delle metodiche di valutazione di primo livello impiegata nello studio delle masse laterocervicali sospette. È una procedura minimamente invasiva, rapida, con basso tasso di complicanze e buona accuratezza diagnostica. [8,12,28,29]. Le linee guida ne raccomandano l'esecuzione prima della biopsia escissionale, nei pazienti con masse laterocervicali sospette, per non alterare i piani anatomici e l'eventuale trattamento chirurgico. [16]

Questa tecnica consiste nel prelievo di materiale cellulare tramite un ago sottile compreso tra 22 e 25 Gauge, con tecnica aspirativa o capillare. Il campione ottenuto viene poi strisciato su un vetrino ed esaminato citologicamente. [29]. La FNAC viene eseguita più frequentemente sotto guida ecografica, per avere una migliore accuratezza nella selezione del linfonodo da biopsiare: vengono scelti linfonodi con criteri sospetti di malignità quali aumento dimensionale, necrosi centrale, perdita dell'ilo adiposo, margini irregolari e vascolarizzazione periferica; inoltre, l'utilizzo degli ultrasuoni aumenta la sensibilità diagnostica, in particolar modo, nei linfonodi più profondi o di piccole dimensioni [16,30].

Presenta una notevole capacità di diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne, con elevata sensibilità e specificità nella rilevazione di metastasi linfonodali [28,29]. Tale accuratezza è stata dimostrata comparando la stessa tecnica FNAC con l'esame istopatologico, e ne è derivata un'elevata concordanza tra i reperti citologici e istopatologici²⁸.

A dispetto degli importanti vantaggi, l'agoaspirato con ago sottile (FNAC) presenta alcuni limiti:

- Essendo un esame citologico e non istologico, non permette un'analisi completa dell'architettura linfonodale e dello stroma perinodale. Di conseguenza questa tecnica può essere meno accurata nella diagnosi di patologie linfoproliferative, nelle lesioni necrotico-cistiche e nella valutazione dell'estensione extranodale (ENE)^{17,31}.
- Prelievo di campioni non diagnostici o inadeguati se in presenza di fibrosi, necrosi o scarsa cellularità²⁹

Dunque, l'estensione extranodale (ENE), non può essere esclusa con la sola valutazione citologica, ma richiede sempre una corrispondenza con le metodiche di imaging e la successiva conferma istopatologica sul pezzo operatorio^{17,31}.

Il FNAC rimane comunque uno strumento fondamentale per la caratterizzazione delle masse laterocervicali, in particolar modo la combinazione dell'esame clinico, dell'imaging e tale tecnica permette un approccio accurato e poco invasivo e l'orientamento precoce per le strategie terapeutiche [8].

1.6.6 FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY (FNAB)

La biopsia con ago tranciante, definita Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) o Core Needle Biopsy (CNB), è un'altra metodica diagnostica mini-invasiva che trova indicazione qualora la tecnica citologica FNAC risulti non diagnostica, insufficiente o quando si reputi necessario avere un campione tissutale più ampio. [8,10,32]

La procedura viene eseguita con aghi di calibro maggiore rispetto all'indagine FNAC, di solito compresi da 14 e 18 Gauge, con dispositivi automatici o semiautomatici a scatto (Core Biopsy Devices³²). Anche essa è effettuata sotto guida ecografica per poter selezionare e identificare con accuratezza l'area bersaglio, scegliere le parti più rappresentative della lesione ed evitare componenti vascolari adiacenti [8].

Dal punto di vista pratico clinico, viene impiegata (come accennato sopra) quando la metodica FNAC è inconclusiva o discordante rispetto al quadro clinico-radiologico e, grazie al ricavo di piccoli frustoli di tessuto, permette di svolgere un'analisi istologica più dettagliata ed indagini immunoistochimiche e molecolari, soprattutto nel sospetto di malattie linfoproliferative, metastasi scarsamente differenziate, neoplasie delle ghiandole salivari e masse necrotiche cistiche. [8,32]

La metodica FNAB presenta tra i suoi vantaggi la possibilità di preservare (almeno in parte) l'architettura istologica, componente fondamentale per aumentare la sensibilità diagnostica negli scenari clinici sopracitati; nonostante ciò, possiede alcune limitazioni ^{8,32}:

- È più invasiva rispetto alla tecnica FNAC, con maggiore rischio di sanguinamento, dolore e sviluppo di ematoma
- Richiede una più accurata pianificazione tecnica
- Rischio di *needle tract seeding* (disseminazione tumorale lungo il tragitto dell'ago) : tale eventualità è stata discussa a lungo, e si è giunti alla conclusione che non sia una limitazione significativa all'uso della FNAB, soprattutto nel distretto testa collo, dove oltretutto è di raro riscontro.

Nel contesto delle masse laterocervicali, la biopsia con ago tranciante non è generalmente l'esame di scelta iniziale, ruolo che rimane affidato principalmente alla tecnica FNAC, per la sua minore invasività, rapidità di esecuzione e minor rischio di complicazioni; tuttavia, la FNAB può contribuire, in maniera più accurata, all'inquadramento diagnostico negli scenari più complessi come lesioni poco differenziate. [10]

Nello studio dell'estensione extranodale (ENE), la FNAB (come anche la FNAC), ha delle criticità, poiché nonostante la disponibilità di un campione tissutale, tale tecnica non consente una caratterizzazione dell'intera capsula del linfonodo e dei tessuti adiacenti^{17,31}. Pertanto, l'identificazione di ENE continua a basarsi sulla biopsia chirurgica escissionale integrata ai reperti di imaging. In definitiva la tecnica FNAB viene vista come complementare alla FNAC nello studio delle masse laterocervicali.

1.7 VALUTAZIONE ANATOMOPATOLOGICA

La valutazione anatomopatologica delle metastasi linfonodali cervicali è un elemento fondamentale nella stadiazione dei tumori del distretto testa-collo e riveste un ruolo cardine nella prognosi e nella strategia terapeutica. L'esame istopatologico dei linfonodi asportati con dissezione chirurgica del collo è il **gold standard** per la diagnosi di metastasi linfonodali e per la caratterizzazione definitiva dell'estensione extranodale (ENE) [17,31].

Il sistema di stadiazione è il **TNM**, metodo di classificazione anatomica di tumori maligni, utilizzato per definire l'estensione della malattia. È basato su tre parametri fondamentali:

- **T (Tumore)** = caratteristiche del tumore primitivo, estensione e dimensioni
- **N (Linfonodi)** = coinvolgimento dei linfonodi regionali
- **M (Metastasi)** = eventuale presenza di metastasi a distanza
 - M0 = assenza di metastasi
 - M1 = presenza di metastasi

Nell'ambito dei carcinomi squamocellulari (*HSCC*) del distretto testa collo, la componente T è suddivisa da T0 a T4 in relazione alle dimensioni del tumore e all'estensione locale verso strutture adiacenti; la componente N varia da N0 a N3 in base al grado di interessamento dei linfonodi cervicali. Possiamo ulteriormente suddividere la stadiazione in clinica (cTNM) e patologica (pTNM). La prima è fondata sulla storia clinica, sull'esame obiettivo, sulle valutazioni di imaging e su eventuali biopsie eseguite prima del trattamento; la seconda deriva dall'analisi istopatologica del pezzo operatorio e dei linfonodi asportati, quindi è successiva al trattamento chirurgico. Nel contesto dei tumori del distretto testa collo particolare rilevanza lo assume il parametro N del pTNM, poiché è quello che permette un'accurata valutazione dell'estensione extranodale (ENE) [33].

La presenza di ENE patologica (pENE) è stata integrata nell'ottava edizione del sistema TNM dell'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) per diversi tumori del distretto testa collo HPV-negativi; sebbene l'ENE possa essere riscontrata anche in quelli HPV-correlati, in questi non è ancora utilizzata come criterio poiché il suo significato prognostico è ancora meno definito [24,33].

Tutto ciò è di notevole importanza poiché l'interessamento metastatico linfonodale è uno dei principali fattori prognostici negativi dei carcinomi squamocellulari del distretto testa collo, essendo correlato a maggiore rischio di recidiva, di metastatizzazione a distanza e riduzione della sopravvivenza. [31,33]

STADIAZIONE PATOLOGICA LINFONODALE (pN)

La stadiazione patologica linfonodale (pN) nei carcinomi squamocellulari del distretto testa-collo viene definita secondo il sistema TNM (8° edizione) dell'*AJCC/UICC* e si fonda sull'esame istologico dei linfonodi asportati chirurgicamente. La classificazione prende in considerazione il numero dei linfonodi metastatici, la loro dimensione, la lateralità del coinvolgimento (bilaterali o controlaterali), e la presenza/assenza di ENE.

Nei carcinomi squamocellulari HPV-negativi del **cavo orale, della laringe, dell'ipofaringe e dell'orofaringe**, la presenza di ENE patologico determina un *upstaging* della malattia nodale, riflettendo il suo significato prognostico [31,33]. Sono esclusi dalla seguente **classificazione pN** i carcinomi del rinofaringe e dell'orofaringe HPV-correlato ³³.

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed.
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(-)
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or smaller in greatest dimension and ENE(+); <i>or</i> larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); <i>or</i> metastases in multiple ipsilateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); <i>or</i> in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-)
• N2a	Metastasis in a single ipsilateral node 3 cm or less in greatest dimension and ENE(+); <i>or</i> a single ipsilateral node larger than 3 cm but not larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-).
• N2b	Metastases in multiple ipsilateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-).
• N2c	Metastases in bilateral or contralateral lymph node(s), none larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-).

N3	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-); <i>or</i> metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); <i>or</i> multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes any size and ENE(+) in any node; <i>or</i> a single contralateral node of any size and ENE(+).
• N3a	Metastasis in a lymph node larger than 6 cm in greatest dimension and ENE(-).
• N3b	Metastasis in a single ipsilateral node larger than 3 cm in greatest dimension and ENE(+); <i>or</i> multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral nodes any size and ENE(+) in any node; <i>or</i> a single contralateral node of any size and ENE(+).

Tabella 1³³: **Classificazione pN degli HSCC del distretto testa collo**

(ad eccezione del rinofaringe e dell'orofaringe HPV – correlato)

La classificazione linfonodale, descritta in tabella1, non si applica ai carcinomi squamocellulari del rinofaringe e a quelli dell'orofaringe HPV-correlato. Per entrambi l' *AJCC/UICC* ha proposto sistemi di stadiazione dedicati.

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed.
N0	No regional lymph node metastasis.
N1	Unilateral metastasis in cervical lymph node(s) and/or unilateral or bilateral metastasis in retropharyngeal lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension, above the caudal border of cricoid cartilage
N2	Bilateral metastasis in cervical lymph node(s), 6 cm or smaller in greatest dimension, above the caudal border of cricoid cartilage.
N3	Unilateral or bilateral metastasis in cervical lymph node(s), larger than 6 cm in greatest dimension, and/or extension below the caudal border of cricoid cartilage.

Tabella 2³³: **Classificazione cN degli HSCC del rinofaringe**

STADIAZIONE NEI CARCINOMI SQUAMOCELLULARI HPV-CORRELATI: OROFARINGE

I carcinomi squamocellulari dell'orofaringe correlati all'Human Papillomavirus (HPV) presentano caratteristiche biologiche, cliniche e prognostiche differenti rispetto a quelli HPV-negativi; per tale motivo, l'ottava edizione *AJCC* ha introdotto una **classificazione patologica** separata, dove il numero dei linfonodi metastatici assume maggiore rilevanza prognostica rispetto alle dimensioni e la presenza di ENE non viene attualmente utilizzata come criterio di stadiazione patologica [33].

N CATEGORY	N CRITERIA
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
pN0	No regional lymph node metastasis
pN1	Metastasis in 4 or fewer lymph nodes
pN2	Metastasis in more than 4 lymph nodes

Tabella 3³³: Classificazione pN degli HSCC dell'orofaringe HPV positivo

Queste caratteristiche riflettono la prognosi significativamente migliore dei carcinomi HPV-correlati rispetto a quelli HPV-negativi, nonostante la frequente presenza di interessamento linfonodale cervicale [12].

CARATTERISTICHE ANATOMOPATOLOGICHE DELL'ESTENSIONE EXTRANODALE

L'estensione extranodale (ENE) è definita, dal punto di vista istopatologico, come la diffusione di cellule neoplastiche metastatiche oltre la capsula linfonodale, nei tessuti molli perinodali indipendentemente dalla presenza di una reazione desmoplastica stromale³¹. Il gold standard per la diagnosi di ENE è l'analisi anatomopatologica.

Si è reso indispensabile standardizzare i criteri diagnostici anatomopatologici per la valutazione dell'estensione extranodale patologica. Questo lavoro è stato svolto dal gruppo internazionale HN-CLEAR (*Head and Neck Consensus for Ease and Reproducibility*) con l'obiettivo di uniformare la terminologia e i parametri suggestivi dell'estensione extranodale³¹.

Dal punto di vista morfologico l'ENE può presentarsi con diversi gradi di estensione extracapsulare:

- Nelle fasi iniziali della malattia, le cellule neoplastiche invadono minimamente la capsula linfonodale, di conseguenza questa forma di ENE è rilevabile solo microscopicamente (minor-ENE)
- Nelle fasi più avanzate di malattia, il tumore si estende maggiormente ai tessuti perinodali per cui potrà essere rilevabile anche macroscopicamente o all'imaging (major-ENE).

Questa distinzione non è ancora completamente standardizzata, di fatti è uno dei temi principali affrontati dal Consensus internazionale HN-CLEAR.

I criteri istopatologici diagnostici di ENE definiti dal consensus sono ³¹:

- Superamento della capsula linfonodale: essa è descritta come una sottile struttura fibrosa, con spessore di solito compreso tra 0,1 e 0,5 millimetri, strettamente aderente al parenchima; qui il consensus specifica fortemente che una capsula inspessita, fibrotica e infiammata non rappresenta l'ENE, poiché per esserlo deve superare il contorno del parenchima linfonodale.
- Infiltrazione della capsula inspessita: vedi punto precedente

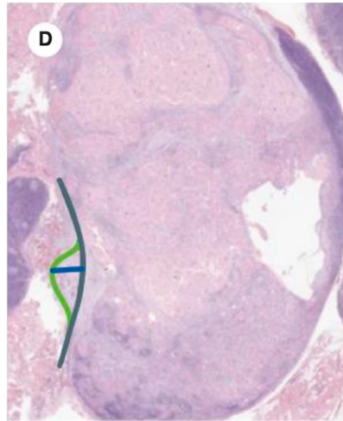


Figura 24³¹: ENE, infiltrazione tumorale nella capsula linfonodale inspessita

- Infiltrazione del grasso ilare: la presenza di nidi di cellule tumorali che si estendono al tessuto adiposo ilare o circondati da esso, costituiscono l'ENE a livello dell'ilo linfonodale

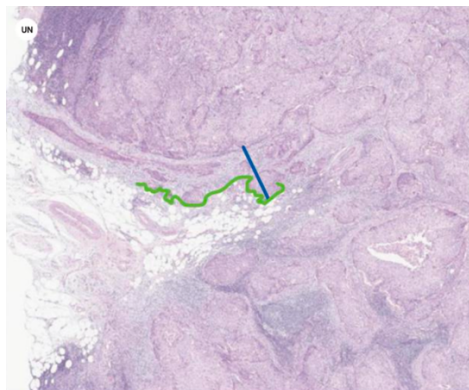


Figura 25³¹: ENE a livello dell'ilo linfonodale

- Confluenza di più linfonodi (matted lymph nodes): estensione delle cellule tumorali da un linfonodo ad un altro

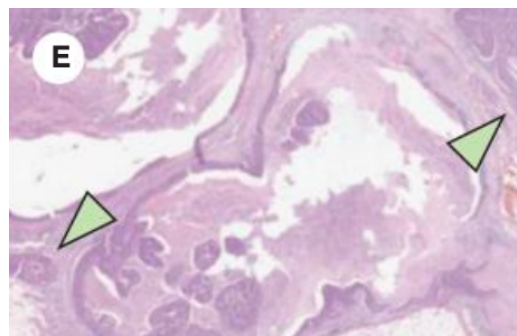


Figura 26³¹: agglomerato di linfonodi causato da un HNSCC

- Depositi di cellule tumorali nei tessuti molli senza capsula linfonodale, seni sottocapsulari, follicoli linfoidi o centri germinativi identificabili

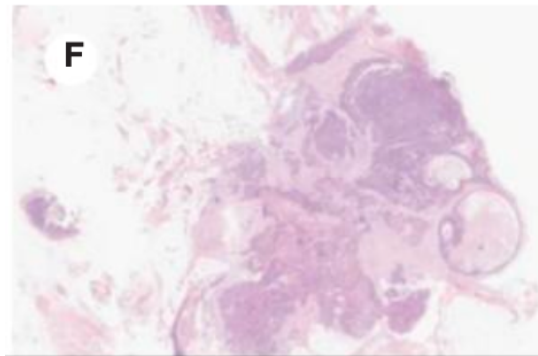


Figura 27³¹: deposito di tessuto molle di un HNSCC senza evidenza di residui linfonodali

NON rientrano tra i criteri istopatologici di ENE: il tumore confinato dentro la capsula linfonodale, una capsula inspessita in assenza di infiltrazione neoplastica, la disseminazione lungo l'ago FNAC/FNAB, la presenza di cellule tumorali sparse all'interno del contenuto necrotico-cistico fuoriuscito, l'adesione di linfonodi solo per fibrosi, e l'invasione linfovaskolare e perineurale ³¹.

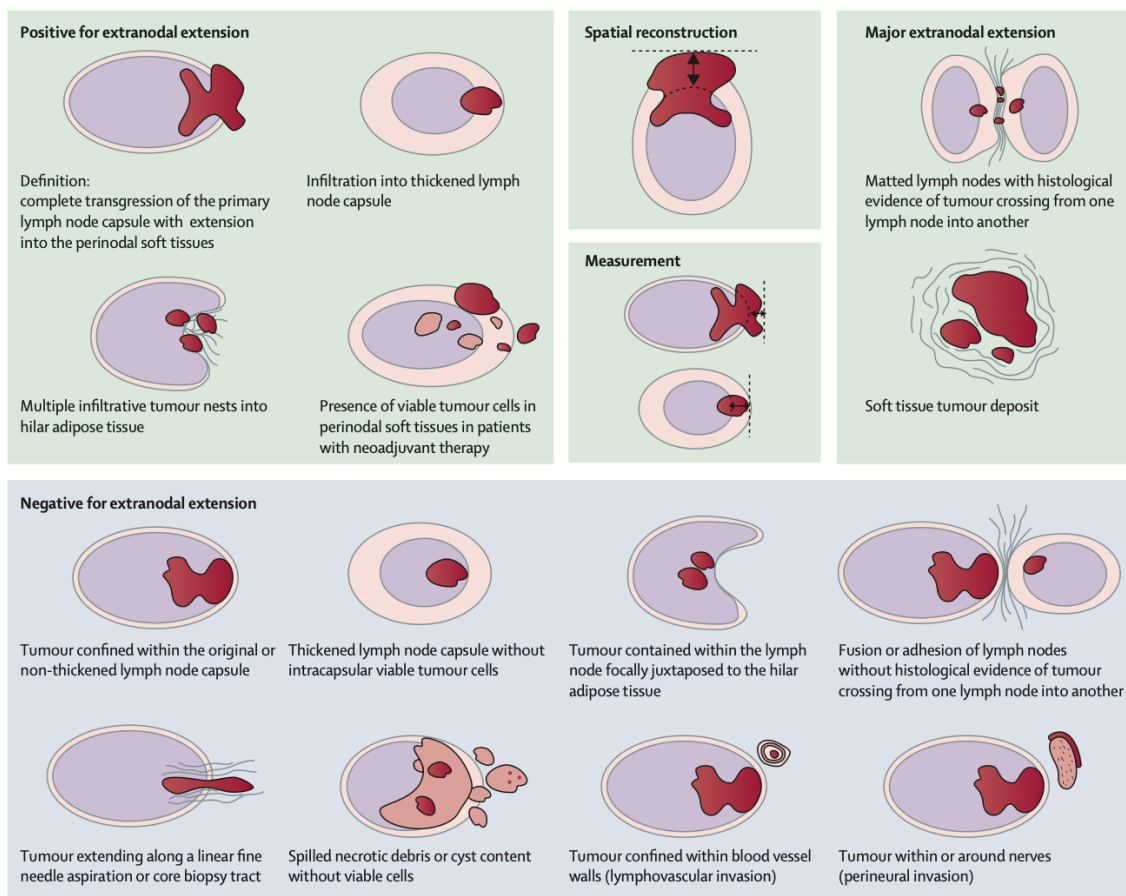


Figura 28³¹: rappresentazione schematiche delle raccomandazioni del consensusun HN – CLEAR

Il consensus sottolinea diversi aspetti complessi della valutazione istopatologica dell'ENE, tra questi troviamo ³¹:

- La difficoltà nell'identificazione della capsula linfonodale nei linfonodi infiltrati massivamente o quasi completamente sostituiti da tessuto tumorale
- L'interpretazione dei depositi tumorali nei tessuti molli, poiché non è sempre possibile stabilire se derivino dalla distruzione del linfonodo metastatico o da una reale estensione extranodale
- La valutazione delle metastasi cistiche frequentemente associate ai carcinomi squamocellulari HPV-correlati dell'orofaringe: l'eventuale assottigliamento o perdita della capsula del linfonodo, possono rendere difficile la diagnosi differenziale tra la metastasi cistica e l'estensione extranodale. Questo è un problema di fondamentale importanza poiché i carcinomi HPV-correlati hanno un comportamento biologico e significato prognostico diverso rispetto a quelli HPV-negativi.

Questo consensus mira quindi non solo alla standardizzazione ma anche a migliorare la riproducibilità diagnostica e la correlazione tra i dati patologici, radiologici e prognostici al fine di ottimizzare la gestione multidisciplinare.

LINFONODI METASTATICI NEI CARCINOMI HPV-CORRELATI

I carcinomi squamocellulari dell'orofaringe HPV-correlati, come citato precedentemente, hanno caratteristiche biologiche, cliniche e anatomopatologiche peculiari e differenti rispetto a quelli HPV-negativi del distretto testa collo. Ciò è rilevante prevalentemente nelle metastasi linfonodali cervicali, che spesso rappresentano la prima manifestazione clinica della malattia [8].

Le metastasi linfonodali da carcinomi squamocellulari HPV-correlati tendono ad essere voluminose, spesso multiple e bilaterali, anche se in presenza di un primitivo di piccole dimensioni o talora clinicamente occulto. Possono presentare degenerazione cistica o necrotico-cistica, visibile anche alla sezione. Questo le diversifica dalle metastasi di carcinomi HPV-negativi poiché si configurano spesso come masse solide infiltrative. [8,25].

Dal punto di vista microscopico presentano spesso necrosi intranodale, margini ben circoscritti, marcata degenerazione cistica, aspetti basaloidi delle cellule tumorali e sostituzione parziale o totale del parenchima linfonodale da parte del tessuto tumorale stesso. [8]

Nella maggioranza dei casi, l'architettura linfonodale è marcatamente alterata dalla presenza di aree cistiche, che possono rendere difficile il riconoscimento dei limiti della capsula linfonodale; tale aspetto è stato descritto precedentemente nel paragrafo del consensus del gruppo HN-CLEAR.

Clinicamente e radiologicamente possono simulare cisti branchiali benigne, soprattutto in pazienti giovani o paucisintomatici, di conseguenza la presenza di una massa laterocervicale cistica persistente deve far porre il sospetto di una possibile metastasi da carcinomi squamocellulari HPV-correlati dell'orofaringe [8].

Dal punto di vista immunohistochimico, tali metastasi mostrano generalmente intensa positività per p16, marker surrogato dell'infezione da HPV oncogeno [8,33]. Questa caratteristica è stata incorporata nella classificazione TNM dell'*AJCC* ottava edizione.

L'estensione extranodale, nei carcinomi HPV-correlati, ha un differente aspetto prognostico tuttora in studio, motivo per cui l'ottava edizione del TNM dell'*AJCC* non ha incluso l'ENE tra i criteri di stadiazione di questi carcinomi. [8,33]

1.8 CONSEGUENZE CLINICHE DELLA DIAGNOSI E VALUTAZIONE RADIOLOGICA DI ENE

La diagnosi di estensione extranodale (ENE) è uno degli aspetti più rilevanti nella gestione dei carcinomi squamocellulari del distretto testa-collo, poiché influenza significativamente la prognosi, la stadiazione e la scelta delle strategie terapeutiche [17,18,22,33]. Come accennato nei paragrafi precedenti, si sta incrementando l'importanza della valutazione radiologica dell'ENE (rENE o iENE) soprattutto nei pazienti trattati con approcci non chirurgici, nei quali la valutazione anatomopatologica dell'ENE (pENE) non è disponibile [18].

La determinazione dell'ENE radiologico non costituisce solo uno strumento per l'identificazione di metastasi linfonodali cervicali, ma è un elemento essenziale che esprime l'aggressività della malattia e guida la gestione multidisciplinare del paziente; come già accennato, la presenza di segni suggestivi di ENE sono correlati a maggiore invasività, maggior rischio di recidiva e diminuzione della sopravvivenza [18,24]. La presenza di ENE patologica è stata incorporata nell'ottava edizione del sistema TNM *AJCC* sia nella classificazione clinica sia in quella patologica dei carcinomi squamocellulari HPV-negativi del distretto testa collo [33].

Dal punto di vista clinico, la valutazione dell'ENE radiologico riveste un ruolo di primaria importanza nella pianificazione terapeutica preoperatoria. La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM) , consentono infatti, di identificare segni di infiltrazione extranodale: margini linfonodali irregolari, perdita del piano adiposo perinodale, infiltrazione dei tessuti molli adiacenti,

linfonodi conglomerati, e coinvolgimento di muscoli, cute, fasce cervicali o strutture vascolo-nervose¹⁷ (*paragrafo 1.6.2 e 1.6.3*).

La presenza di tali reperti può modificare significativamente l'approccio chirurgico, influenzando l'estensione della dissezione cervicale, la resecabilità della lesione, e la scelta di trattamenti non chirurgici negli scenari più avanzati [18]. Tali concetti hanno portato all'introduzione della chemio-radioterapia post-operatoria nei pazienti con ENE patologica, oggi considerata indicazione standard nei casi ad alto rischio.

In questo contesto, dunque, la possibilità di identificare l'ENE già all'imaging preoperatorio, può orientare verso la selezione dei pazienti candidati a radio-chemioterapia intensificata e allo stesso tempo, evitare trattamenti trimodali (chemioterapia, radioterapia, chirurgia), indirizzando direttamente alcuni pazienti verso approcci non chirurgici. Questo aspetto è particolarmente rilevante nei tumori trattati prevalentemente con chemio-radioterapia, come i carcinomi squamocellulari HPV-correlati dell'orofaringe e i carcinomi del rinofaringe EBV-correlati. Spesso la valutazione patologica dell'estensione extranodale non è disponibile, in quanto questi pazienti non vengono sottoposti alla dissezione del collo, di conseguenza l'analisi radiologica dell'ENE si configura come unico strumento per la stratificazione della prognosi e la pianificazione terapeutica [18].

L'iENE assume inoltre crescente rilevanza nell'ambito delle strategie di de-intensificazione terapeutica dei carcinomi HPV-correlati [18]:

- Nei pazienti selezionati per trattamenti meno aggressivi, l'assenza di segni radiologici di ENE potrebbe identificare sottogruppi di pazienti candidabili a protocolli terapeutici con minor tossicità.
- Viceversa, la presenza di iENE potrebbe configurarsi come un criterio di esclusione dai protocolli di de-intensificazione terapeutica.

Nonostante i progressi ottenuti, persistono tuttavia importanti criticità nella valutazione radiologica dell'ENE, per questo motivo, il consensus internazionale promosso dall'*Head and Neck Cancer International Group* (HNCIG) ha recentemente proposto criteri standardizzati per la diagnosi radiologica dell'ENE, finalizzati a migliorare la riproducibilità diagnostica e l'applicabilità clinica [17]. Nel complesso, la valutazione radiologica dell'ENE rappresenta oggi uno degli aspetti prioritari dell'imaging oncologico testa-collo, con implicazioni dirette sulla stadiazione TNM, sulla prognosi, sulla scelta terapeutica e sul follow-up dei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del distretto testa collo.

1.9 RAZIONALE DELLO STUDIO

La prima descrizione dell'estensione extracapsulare patologica della metastasi linfonodali cervicali, risale al 1930, con il lavoro di Willis [34]. Da allora, è stata oggetto di diversi studi che hanno progressivamente dimostrato come l'ENE rappresenti uno dei criteri prognostici fondamentali nei carcinomi squamocellulari, in qualsiasi sede del distretto testa-collo ³⁵⁻⁴¹, con l'eccezione dei tumori correlati all'infezione da HPV [33,50].

Come già evidenziato nei paragrafi precedenti, l'ottava edizione del sistema di stadiazione TNM dell'*Union for International Cancer (UICC)* e dell'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, ha introdotto l'estensione extracapsulare delle metastasi linfonodali cervicali, come uno dei principali fattori di rischio clinici e patologici dei tumori HPV-negativi, che indicano la necessità di un trattamento primario e adiuvante [33].

Il carcinoma squamocellulare dell'orofaringe HPV-positivo (OPSCC), costituisce un'entità distinta, con specifiche peculiarità istopatologiche e con una migliore risposta ai trattamenti rispetto ai tumori orofaringei associati principalmente al fumo di tabacco [41-44]. Ad oggi non si hanno evidenze sufficienti che dimostrino che l'ENE, in queste neoplasie, abbiamo lo stesso impatto prognostico osservato negli scenari HPV-negativi [48,49]; di conseguenza la valutazione radiologica dell'estensione extracapsulare negli OPSCC è tuttora una questione aperta. Va ulteriormente sottolineato, come questi carcinomi possano simulare l'ENE radiologicamente, a causa dello sviluppo di una marcata fibrosi peritumorale, rendendo la valutazione dell'iENE più suscettibile ad errori diagnostici [31,45-47,51].

Nel consensus del gruppo HN-CLEAR ³¹, si evidenzia un ulteriore aspetto non ancora completamente chiarito, riguardante i differenti gradi di estensione della malattia oltre la capsula linfonodale: minor-ENE, major-ENE e rottura capsulare. Precedentemente a questo lavoro, altri studi ^{53,54} hanno riportato tesi differenti sul significato prognostico dell'entità dell'estensione extranodale:

- De Carvalho ⁵³, sostiene che la diffusione macroscopica extracapsulare, rappresenti il più significativo fattore prognostico avverso indipendente nei pazienti con ENE, mentre l'estensione microscopica non sembrerebbe possedere un analogo significato nei carcinomi della laringe e dell'ipofaringe
- Al contrario, Greenberg et al⁵⁴, hanno dimostrato come l'estensione della diffusione extracapsulare non aiuti a prevedere gli outcome dei pazienti. Piuttosto, il loro lavoro ha evidenziato come il numero di linfonodi coinvolti dalla malattia extracapsulare, fosse un

importante predittore della sopravvivenza. In particolare, i pazienti con coinvolgimento di due o più linfonodi, avevano una sopravvivenza mediana inferiore a un anno, un tasso di recidiva regionale del 58,3% e una probabilità di metastatizzazione a distanza del 33,3%.

Attualmente, l'ecografia, la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM), rappresentano le principali metodiche per la valutazione morfologica delle metastasi cervicali e radiologica dell'estensione extranodale [17,55-57]. La valutazione preoperatoria dell'ENE all'imaging consente al chirurgo di modulare l'estensione della neck dissection e di valutare l'eventuale necessità di trattamenti adiuvanti; di conseguenza, risulta necessario identificare la metodica diagnostica più accurata per la valutazione dell'ENE.

La diagnosi radiologica di estensione extranodale (imaging extranodal extension, iENE) presenta ancora importanti **criticità** legate:

- alla limitata sensibilità nella diagnosi delle forme microscopiche di ENE
- alla variabilità inter-osservatore nell'interpretazione dei reperti radiologici
- alla mancanza di criteri diagnostici universalmente condivisi
- alla difficoltà di distinguere la reale infiltrazione extracapsulare da alterazioni infiammatorie o fibrotiche dei tessuti perinodali

Proprio in risposta a tali problematiche, il recente consensus internazionale promosso *dall'Head and Neck Cancer International Group (HNCIG)* ha proposto criteri standardizzati per la valutazione radiologica dell'ENE¹⁷, con l'obiettivo di migliorare la riproducibilità diagnostica e uniformare l'interpretazione dei principali segni radiologici di infiltrazione extracapsulare.

Tuttavia, nonostante i recenti tentativi di standardizzazione dei criteri radiologici dell'ENE, la diagnosi definitiva di estensione extranodale rimane ancora oggi quella istopatologica, ottenuta mediante valutazione del pezzo operatorio [17,31].

La correlazione tra imaging radiologico e reperto anatomopatologico continua, infatti, a rappresentare una delle **principali criticità nella valutazione dell'ENE**, soprattutto nelle forme iniziali o microscopiche di malattia extranodale. Per tale motivo, risulta fondamentale approfondire la sensibilità, la specificità e l'accuratezza diagnostica delle metodiche radiologiche, in particolare della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) e della risonanza magnetica (RM), nella valutazione delle metastasi linfonodali cervicali e nella definizione preoperatoria dell'estensione extranodale.

L'identificazione della metodica diagnostica maggiormente accurata nella diagnosi dell'ENE potrebbe infatti contribuire a una più corretta stratificazione prognostica dei pazienti, a una migliore pianificazione terapeutica e a una più appropriata selezione dei trattamenti chirurgici e adiuvanti.

Un limite **intrinseco** dei criteri radiologici attualmente proposti risiede nel fatto che essi derivano da un consensus di esperti e non da evidenze generate da studi clinici. Alla luce di tale considerazione, il presente studio si concentra sull'identificazione e sulla validazione delle singole caratteristiche radiologiche associate all'ENE, valutandone il peso diagnostico sia individualmente sia all'interno di modelli multivariati costruiti su dati clinico-radiologici e anatomopatologici.

CAPITOLO 2 – SEZIONE SPERIMENTALE

2.1 MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE DELLO STUDIO

È stato condotto uno studio retrospettivo su una coorte di 346 pazienti affetti da tumori del distretto testa collo, sottoposti a svuotamento linfonodale cervicale unilaterale o bilaterale presso l'Unità di Otorinolaringoiatria dell'IRCCS Ospedale San Martino (Genova, Italia) tra dicembre 2013 e marzo 2026. Questo studio retrospettivo monocentrico è stato approvato dal Comitato Etico locale. Considerata la natura retrospettiva dello studio, il consenso informato è stato dispensato.

Dalla coorte iniziale di 346 pazienti, sono stati **esclusi** dalla valutazione radiologica coloro che presentavano uno o più dei seguenti criteri:

1. Pazienti con imaging non disponibile o non adeguato per motivi tecnici o per la presenza di artefatti che ne compromettessero l'interpretazione
2. Pazienti con istologia diversa dal carcinoma squamocellulare (SCC)
3. Pazienti classificati come cN0 (assenza di sospetto coinvolgimento linfonodale alla stadiazione clinico-radiologica)
4. Pazienti classificati come pN0 (assenza di metastasi linfonodali all'esame istologico)
5. Pazienti sottoposti a precedente trattamento oncologico con radioterapia e/o chemioterapia, prima dell'acquisizione delle immagini.

Sulla base di tali criteri, la coorte finale di studio comprendeva 123 pazienti con diagnosi istologica di SCC, presenza di metastasi linfonodali cervicali e disponibilità di imaging preoperatorio adeguato.

SELEZIONE DEI LINFONODI E REVISIONE DELLE IMMAGINI

Due radiologi in formazione hanno revisionato indipendentemente tutti gli esami di imaging preoperatori, identificando i linfonodi cervicali radiologicamente sospetti.

Per ciascun linfonodo sono stati registrati il livello linfonodale anatomico e le relative dimensioni. Per ogni linfonodo selezionato, sono state create serie di immagini anonimizzate in modo da consentire una valutazione indipendente e in cieco rispetto all'identità del paziente e ai risultati istopatologici. Complessivamente, sono stati selezionati 213 linfonodi radiologicamente sospetti per l'analisi radiologica.

Le serie anonimizzate sono state successivamente revisionate da un radiologo esperto di imaging testa-collo, con consolidata esperienza in ambito oncologico, anche egli in cieco rispetto a tutti i risultati istopatologici. Ogni linfonodo è stato valutato singolarmente.

La coorte di imaging comprendeva sia esami di Risonanza Magnetica (RM) sia di Tomografia Computerizzata (TC), secondo la normale pratica clinica. È stata rivolta particolare attenzione alle fasi e sequenze post-contrastografiche con l'obiettivo di identificare la presenza o l'assenza di estensione extranodale radiologica (rENE).

Si è deciso di utilizzare sia la RM sia la TC, al fine di ampliare la numerosità del campione. Dal punto di vista diagnostico possiamo considerare equivalenti le sequenze *RM T1 gradient-echo fat-saturated post contrastografiche isotropiche con spessore di strato inferiore al millimetro* e le *acquisizioni TC post contrastografiche*.

CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE VALUTATE

Per ciascun linfonodo sono state valutate le seguenti caratteristiche:

- *Asse corto* (millimetri)
- *Asse lungo* (millimetri)
- *Necrosi linfonodale*
- *Fusione patologica*, definita come obliterazione dell'angolo adiposo di raccordo tra due linfonodi metastatici contigui, con evidenza radiologica di confluenza in una singola massa linfonodale, o evidenza di estensione continua del tessuto tumorale attraverso il grasso interlinfonodale tra un linfonodo metastatico e l'altro ("*tumor crossing*")
- *Adesione linfonodale senza fusione patologica*, definita come stretta contiguità tra linfonodi adiacenti con conservazione dei rispettivi profili anatomici e dell'angolo adiposo di raccordo
- *Stranding del grasso perinodale*, definito come alterazione della densità alla TC o del segnale alla RM del tessuto adiposo circostante il linfonodo, in assenza di evidenza certa di estensione extranodale
- *Irregolarità dei margini linfonodali*, comprendente margini lobulati, spiculati o indistinti
- *Infiltrazione del grasso perinodale*, definita come inequivocabile estensione del tessuto tumorale oltre la capsula linfonodale nel grasso circostante
- *Infiltrazione dei tessuti circostanti*, definita come estensione diretta del tumore a strutture anatomiche adiacenti, inclusi muscoli, vasi, cute, ghiandole salivari, ghiandola tiroidea e osso.

L'esame istopatologico è stato utilizzato come standard di riferimento.

La correlazione radiologico-patologica è stata eseguita a livello del singolo linfonodo e per ciascun linfonodo analizzato è stata registrata la presenza o l'assenza di estensione extranodale patologica (pENE).

PROTOCOLLI UTILIZZATI IN TC E IN RM

I protocolli TC e RM utilizzati nel presente studio sono:

Protocollo utilizzato in TC: immagini assiali acquisite a strato sottile, con uno spessore di 0,7 millimetri, e un campo visivo (FOV) di 200-220 millimetri. Il volume di acquisizione si è esteso dalla base cranica fino all'arco aortico. Le immagini in fase post-contrastografica sono state acquisite 70 secondi dopo l'iniezione del mezzo di contrasto iodato.

Protocollo utilizzato in RM: La RM è stata eseguita utilizzando uno scanner da 1,5 Tesla o 3,0 Tesla, con bobine phased-array dedicate per il distretto testa-collo. Gli esami sono stati condotti nei piani assiale e coronale utilizzando sequenze turbo spin echo (TSE) pesate in T1 e T2, sequenze di imaging pesate in diffusione (b-values: 50, 800) con associata mappa del coefficiente di diffusione apparente (ADC). Gli esami sono stati completati con sequenze gradient echo T1 pesate con soppressione del grasso dopo somministrazione endovena di mezzo di contrasto paramagnetico (gadolinio). Se necessario, sono state impiegate sequenze T1 e T2 pesate specifiche per ridurre gli artefatti da movimento, utilizzando, ad esempio, la tecnica di campionamento radiale del k-space

2.2 ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state riportate come mediana e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche come frequenze assolute e percentuali.

I linfonodi sono stati suddivisi in base alla presenza o assenza di estensione extranodale patologica (pENE). Le differenze tra linfonodi pENE-positivi e pENE-negativi sono state valutate mediante *test di Wilcoxon rank-sum* per le variabili continue e *test del chi-quadrato di Pearson o test esatto di Fisher*, quando appropriato, per le variabili categoriche.

Successivamente, è stata eseguita un'analisi di regressione logistica univariata per valutare l'associazione tra ciascuna caratteristica radiologica e la presenza di pENE.

I risultati sono stati espressi come odds ratio (OR) con intervalli di confidenza al 95% (IC95%).

Per le variabili caratterizzate da separazione completa dei dati, ovvero infiltrazione del grasso perinodale, infiltrazione dei tessuti circostanti e adesione linfonodale, è stata utilizzata una *regressione logistica penalizzata secondo Firth* al fine di ottenere stime corrette e non distorte.

Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Considerata l'elevata correlazione tra asse corto e asse lungo (coefficiente di correlazione di Pearson $r = 0,83$), sono stati costruiti modelli multivariati separati utilizzando alternativamente le due misure dimensionali al fine di evitare problemi di collinearità.

Le variabili incluse nel modello multivariato principale sono state selezionate a priori sulla base della rilevanza clinica e del framework radiologico proposto dall'Head and Neck Cancer International Group (HNCIG), e comprendevano: asse corto, irregolarità dei margini linfonodali, infiltrazione del grasso perinodale, fusione patologica e infiltrazione dei tessuti circostanti.

A causa della presenza di separazione completa e di categorie a bassa frequenza, l'analisi multivariata è stata eseguita mediante *regressione logistica penalizzata secondo Firth*. È stata valutata la curva Receiver Operating Characteristic (ROC).

È stato inoltre sviluppato un modello multivariato esplorativo comprendente anche necrosi e stranding del grasso perinodale, al fine di valutarne l'eventuale contributo indipendente nella predizione di pENE.

Infine, è stato sviluppato uno score semplificato per la predizione di pENE, derivato dai predittori indipendenti identificati nel modello multivariato finale. L'assegnazione dei punteggi è stata effettuata sulla base della forza dell'associazione osservata e della rilevanza clinico-radiologica dei singoli reperti. La capacità discriminativa dello score è stata valutata mediante analisi ROC e confrontata con quella del modello multivariato finale utilizzando il *test di DeLong per curve ROC correlate*.

La stabilità interna dello score semplificato è stata valutata mediante *10-fold cross-validation stratificata*, calcolando l'AUC dello score in ciascun fold e riportando AUC media, deviazione standard e intervallo empirico 2,5–97,5%. La robustezza interna dello score semplificato è stata inoltre valutata mediante bootstrap non parametrico con 1000 repliche, calcolando l'AUC in ciascun campione bootstrap. Sono stati riportati il bias stimato, l'errore standard e gli intervalli di confidenza bootstrap al 95% secondo metodo percentile e bias-corrected and accelerated (BCa).

Le analisi statistiche sono state eseguite con il software R, versione 4.4.2 (The R Foundation for Statistical Computing).

2.3 RISULTATI

I risultati vengono presentati distinguendo due livelli di analisi:

- una prima *analisi descrittiva* riferita all'intero database iniziale di 346 pazienti, comprendente le caratteristiche *cliniche e anatomopatologiche* della coorte
- una seconda analisi condotta sulla sottocoorte finale di 123 pazienti selezionati secondo i criteri di inclusione/esclusione, utilizzata per *l'analisi radiologica*. In quest'ultima l'unità di osservazione è rappresentata dal singolo linfonodo (n = 213 linfonodi)

2.3.1 CARATTERISTICHE CLINICHE-ANATOMOPATOLOGICHE

Nel database iniziale di 346 pazienti, sono state raccolte le informazioni cliniche, radiologiche e anatomopatologiche relative ai pazienti inclusi nello studio, al fine di caratterizzare la popolazione analizzata e di valutare la correlazione tra i reperti di imaging e la presenza di estensione extranodale patologica (pENE).

Dal punto di vista **clinico**: sono stati analizzati un totale di 346 pazienti di cui 250 maschi (72%) e 96 femmine (28%) con età media pari a 72 anni (DS \pm 11,73 anni).

Variabile	N (%)
Sesso	
Femmine	96 (28%)
Maschi	250 (72%)
Età media	72
Età mediana	73
Età massima	102
Età minima	29
Età media \pmDS	72 \pm 11,73

Tabella 4

Sono state raccolte le informazioni relative alla sede tumorale primitiva, la lateralità della malattia linfonodale (con conseguente lato di svuotamento latero-cervicale), e la classificazione anatomopatologica della malattia.

Le **sedi** tumorali riportate nel database sono le seguenti:

Sede	N° Pazienti	%
<i>Laringe</i>	176	50,87%
<i>Cavo orale</i>	108	31,21%
<i>Orofaringe</i>	32	9,25%
<i>Ghiandola sottomandibolare</i>	3	0,87%
<i>Cute</i>	15	4,34%
<i>Parotide</i>	1	0,29%
<i>Setto nasale</i>	2	0,58%
<i>Rinofaringe</i>	1	0,29%
<i>Tessuti molli e osso</i>	3	0,87%
<i>Ipofaringe</i>	1	0,29%
<i>Ghiandola tiroidea</i>	2	0,58%
<i>Fossa nasale</i>	2	0,58%

Tabella 5

La sede tumorale primaria più frequente rappresentata era la laringe (176/346, 50,9%) seguita dal cavo orale (108/346, 31,2%) e dall'orofaringe (32/346, 9,25%).

Lo **svuotamento linfonodale** è stato eseguito unilateralmente a destra in 102/346 pazienti (29%), unilateralmente a sinistra in 79/346 pazienti (23%) e bilateralmente in 149/346 pazienti (43%). Nei restanti 16/346 casi (5%) il dato non era disponibile.

<i>Svuotamento linfonodale a destra</i>	102	29%
<i>Svuotamento linfonodale a sinistra</i>	79	23%
<i>Svuotamento linfonodale destra + sinistra</i>	149	43%

Tabella 6

Tra i 249/346 pazienti con referto istologico disponibile, il carcinoma squamocellulare (SCC) rappresentava l'**istotipo** più frequente con un totale di 236/346 casi (94%). I restanti 13/346 casi (6%) comprendevano differenti istotipi tumorali tra cui, carcinoma adeno-squamoso, carcinoma mucoepidermoide (MEC), carcinoma linfoepiteliale, melanoma maligno amelanocitico sarcomatoide, carcinoma adenoidocistico (AdCC), liposarcoma pleomorfo, melanoma maligno, carcinoma papillare, carcinoma verrucoso e cheratinizzante, e carcinoide atipico.

<i>Carcinoma squamocellulare</i>	236	94%
<i>Altri istotipi</i>	13	6%

Tabella 7

Per ciascun paziente, oltre all'istotipo, sono stati registrati lo stadio patologico linfonodale (**pN**), il numero di linfonodi positivi presenti nei livelli linfonodali, e l'eventuale infiltrazione di strutture anatomiche adiacenti. La distribuzione dei linfonodi metastatici è stata valutata separatamente per ciascun livello cervicale (Ia, Ib, IIa, IIb, III, IV, Va, Vb, VI) e per lato di dissezione.

pN	Pazienti	%	<i>Note</i>
pN0	160	48,8%	
pN1	59	18%	52/328 pazienti classificati come pN1
•1a	1 su 59		
•1b	3 su 59		
pN2	52	16%	2/328 pazienti classificati come pN2
•2a	5 su 52		
•2b	30 su 52		
•2c	15 su 52		
pN3	56	17%	
•3a	1 su 56		
•3b	55 su 56		
Non disponibile	1		

Tabella 8

Percentuali calcolate su 328 pazienti con stadiazione anatomopatologica disponibile

Tra i 328 pazienti con stadiazione patologica disponibile, la categoria più frequentemente osservata era pN0 (160/328, 48,8%), seguita da pN1 (59/328, 18%), pN3 (56/328, 17%) e pN2 (52/328, 16%). L'informazione relativa alla presenza di **estensione extranodale patologica (pENE)** era disponibile per 73 pazienti. Tra questi, 52 pazienti (71,2%) presentavano evidenza di pENE, mentre 19 pazienti (26%) risultavano negativi per pENE. In 2 casi (2,7%) il dato non è stato ritenuto valutabile sulla base della documentazione anatomopatologica disponibile. Nei restanti pazienti del database non era presente una descrizione sufficiente a determinare con certezza la presenza o assenza di estensione extranodale patologica.

<i>Stato pENE</i>	<i>N° pazienti</i>	<i>%</i>
pENE+	52	71,2%
pENE-	19	26%
Non valutabile	2	2,7%

Tabella 9

2.3.2 CARATTERISTICHE RADIOLOGICHE

Per ciascun paziente dello studio sono state raccolte informazioni radiologiche derivanti dall'analisi **TC e/o RM**. In particolar modo per un totale di 346 pazienti: 105 pazienti sono stati sottoposti a RM (30,34%), 210 pazienti a TC (60,7%), 29 pazienti ad entrambe le metodiche (8,4%), 1 paziente alla PET-TC (0,29%) e per 1 paziente l'imaging a cui è stato sottoposto non risultava disponibile (0,29%). Per ciascun paziente è stata inoltre registrata l'eventuale disponibilità delle immagini sul sistema PACS e la provenienza da centri esterni.

<i>Metodica di imaging</i>	<i>N° pazienti</i>	<i>%</i>
Risonanza Magnetica (RM)	105	30,34%
Tomografia Computerizzata (TC)	210	60,7%
RM + TC	29	8,4%
Tomografia ad emissione di positroni/ Tomografia computerizzata (PET-TC)	1	0,29%
Non disponibile	1	0,29%

Tabella 10

Per la valutazione radiologica dettagliata dei criteri associati a estensione extranodale, è stata considerata la sottocoorte di **123 pazienti** (*vedi capitolo Materiali e metodi*).

All'interno di questa sottocoorte sono stato identificati e analizzati **213 linfonodi**, valutati singolarmente in relazione alla sede, alla lateralità, alle dimensioni e alla presenza dei principali reperti radiologici suggestivi di ENE. **L'unità di osservazione** non era più rappresentata dal singolo paziente, ma dal **singolo linfonodo**, poiché uno stesso paziente poteva presentare più linfonodi sospetti valutabili.

Le percentuali riportate in questa sezione sono pertanto calcolate sul totale dei linfonodi analizzati. Tutti i linfonodi risultavano clinicamente sospetti per interessamento metastatico (cN+).

•Distribuzione dei linfonodi per sede tumorale primitiva

Ciascun linfonodo è stato classificato in base alla **sede del tumore primitivo** del paziente, al fine di descrivere la distribuzione dei linfonodi nelle diverse sottosedì anatomiche della neoplasia.

<i>Sede</i>	<i>N° linfonodi</i>	<i>%</i>
Cavo orale	69	32,4%
Orofaringe	14	6,6%
Ipofaringe	8	3,8%
Laringe	117	54,9%
Cute	4	1,9%
Naso	1	0,47%

Tabella 11

La laringe rappresentava la sede primitiva più frequente (117/213, 54,9%), seguita dal cavo orale (69/213, 32,4%), dall'orofaringe, dall'ipofaringe, dalla cute e dal naso.

•Livello linfonodale e localizzazione

	<i>N° di linfonodi</i>	<i>%</i>
Livello I	28	13,15 %
Livello II	86	40,38%
Livello III	78	36,62%
Livello IV	16	7,51%
Livello V	3	1,41%
Livello VI	1	0,47%
Periparotidei	1	0,47%

Tabella 12

I livelli più frequentemente interessati sono risultati essere il livello II (86/213, 40,38%) e il livello III (78/213, 36,62%), seguiti dal livello I, dal livello IV, dal livello V, dal livello VI.

Ogni linfonodo è stato classificato come omolaterale o controlaterale, poiché è stato considerato il singolo linfonodo, nonostante lo svuotamento linfonodale potesse essere bilaterale.

<i>Omolaterale</i>	190 linfonodi	89,20%
<i>Controlaterale</i>	23 linfonodi	10,8 %

Tabella 13

La maggior parte dei linfonodi analizzati era localizzata omolateralmente rispetto alla sede del tumore primitivo (190/213, 89,20%), mentre 23 linfonodi erano controlaterali.

••Criteri radiologici per estensione extranodale

I **criteri morfologici** valutati comprendevano parametri dimensionali, caratteristiche dei rapporti tra linfonodi contigui e segni di infiltrazione nei tessuti perinodali, come riportato nel capitolo dei *Materiali e metodi*. In particolare, sono stati registrati: diametro dell'asse corto del linfonodo, diametro dell'asse lungo del linfonodo, presenza di confluenza linfonodale, rapporto tra superficie di contatto reale e superficie di contatto potenziale tra linfonodi adiacenti, obliterazione dell'angolo tra due linfonodi contigui, il fenomeno di tumor crossing, l'aderenza tra linfonodi, la fusione patologica linfonodale, presenza di necrosi intranodale, il rapporto tra componente necrotica e componente solida (necrosis/solid part ratio), presenza di fat tissue stranding, l'irregolarità del contorno linfonodale (spiculato, a margini indistinti, irregolarità focale), l'infiltrazione del grasso perinodale e l'infiltrazione dei tessuti circostanti (estensione a strutture anatomiche adiacenti, inclusi muscoli, vasi, cute, ghiandole salivari, ghiandola tiroidea e osso).

Per ciascun paziente è stata inoltre registrata la valutazione conclusiva del radiologo, utilizzata per classificare il caso come positivo o negativo per estensione extranodale radiologica (rENE).

Le **dimensioni** linfonodali mediane erano pari a

- 10 millimetri per l'asse corto con intervallo interquartile (IQR) compreso tra 8 e 16 millimetri
- 17 millimetri per l'asse lungo con IQR compreso tra 12 e 24 millimetri

	<i>Mediana</i>	<i>Primo quartile, Q1</i>	<i>Terzo quartile, Q3</i>
<i>Asse corto</i>	10 mm	8 mm	16 mm
<i>Asse lungo</i>	17 mm	12 mm	24mm

Tabella 14

Tra i **criteri** analizzati, i più frequentemente osservati erano la necrosi (109/213, 51,17%), l'irregolarità del contorno linfonodale (93/213, 43,66%), e il fat tissue stranding (55/213, 25,82%); seguiti dalla confluenza, dall'infiltrazione del grasso perinodale, dall'obliterazione, dalla fusione patologica, dall'infiltrazione di strutture adiacenti, dall'aderenza e dal tumor crossing.

	<i>N° linfonodi</i>	<i>%</i>
<i>Confluenza</i>	28	13,15%
<i>Obliterazione dell'angolo tra due linfonodi</i>	19	8,92%
<i>Tumor crossing</i>	5	2,35%
<i>Aderenza</i>	10	4,69%
<i>Fusione patologica</i>	17	7,98%
<i>Necrosi</i>	109	51,17%
<i>Fat tissue stranding</i>	55	25,82%
<i>Irregolarità del contorno</i>	93	43,66%
<i>Infiltrazione del grasso perinodale</i>	27	12,68%
<i>Infiltrazione di strutture adiacenti</i>	15	7,04%

Tabella 15

La valutazione conclusiva del radiologo (*Final Decision*) ha classificato come positivi per **estensione extranodale radiologica**, rENE+, 43 linfonodi (20,19%) e negativi 170 linfonodi (79,81%).

	<i>N° di linfonodi</i>	<i>%</i>
<i>rENE+</i>	43	20,19%
<i>rENE-</i>	170	79,81%

Tabella 16

Dal punto di vista anatomopatologico, su un totale di 213 linfonodi, 72 linfonodi (33,80%) presentavano **estensione extranodale patologica** (pENE+), mentre 141 (66,20%) risultavano pENE negativi.

	<i>N° di linfonodi</i>	<i>%</i>
<i>pENE+</i>	72	33,80%
<i>pENE-</i>	141	66,20%

Tabella 17

2.3.3 RISULTATI DELL'ANALISI STATISTICA UNIVARIATA E MULTIVARIATA

Analisi univariata

Sono stati inclusi nell'analisi 213 linfonodi, di cui 72 (33,8%) pENE-positivi e 141 (66,2%) pENE-negativi.

Rispetto ai linfonodi pENE-negativi, i linfonodi pENE-positivi presentavano un asse corto e un asse lungo significativamente maggiori (entrambi $p < 0,001$). Inoltre, la frequenza di necrosi, stranding del tessuto adiposo perinodale, irregolarità dei margini linfonodali, infiltrazione del grasso perinodale, infiltrazione dei tessuti circostanti e fusione patologica dei linfonodi risultava significativamente più elevata nei linfonodi pENE-positivi. Al contrario, l'adesione linfonodale era osservata più frequentemente nei linfonodi pENE-negativi (*Tabella 18*).

Characteristic	0 N = 141 ¹	1 N = 72 ¹	p-value ²
Short-axis diameter (mm)	10 (7-15)	14 (9-21)	<0.001
Long-axis diameter (mm)	15 (11-21)	21 (16-30)	<0.001
Necrosis	62 / 141 (44%)	47 / 72 (65%)	0.004
Perinodal fat stranding	23 / 141 (16%)	32 / 72 (44%)	<0.001
Irregular nodal margins	38 / 141 (27%)	55 / 72 (76%)	<0.001
Perinodal fat infiltration	0 / 141 (0%)	27 / 72 (38%)	<0.001
Adjacent soft tissue infiltration	0 / 141 (0%)	15 / 72 (21%)	<0.001
Pathologic nodal fusion	2 / 141 (1,4%)	15 / 72 (21%)	<0.001
Nodal adhesion	10 / 141 (7,1%)	0 / 72 (0%)	0.018
¹ Median (Q1-Q3); n / N (%)			
² Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test			

Tabella 18

Tabella 18: Confronto delle caratteristiche radiologiche tra linfonodi con e senza estensione extranodale patologica (pENE).

Le variabili continue sono riportate come mediana e intervallo interquartile (IQR), mentre le variabili categoriche sono riportate come frequenze assolute e percentuali. I confronti tra gruppi sono stati effettuati mediante test di Wilcoxon rank-sum per le variabili continue e test del chi-quadrato di Pearson o test esatto di Fisher, quando appropriato. pENE: estensione extranodale patologica.

All'analisi di regressione logistica univariata, l'asse corto (OR 1,08; IC95% 1,04–1,13; $p < 0,001$), l'asse lungo (OR 1,05; IC95% 1,02–1,08; $p < 0,001$), la necrosi (OR 2,37; IC95% 1,32–4,31; $p = 0,004$), lo stranding del grasso perinodale (OR 4,10; IC95% 2,17–7,91; $p < 0,001$), l'irregolarità dei margini linfonodali (OR 8,77; IC95% 4,62–17,36; $p < 0,001$) e la fusione patologica (OR 18,29; IC95% 4,95–118,46; $p < 0,001$) risultavano significativamente associate alla presenza di pENE (Tabella 19).

Variable	N	OR	IC95%	p-value
Short-axis diameter (mm)	213	1.08	1.04–1.13	<0.001
Long-axis diameter (mm)	213	1.05	1.02–1.08	<0.001
Necrosis	213	2.37	1.32–4.31	0.004
Perinodal fat stranding	213	4.10	2.17–7.91	<0.001
Irregular nodal margins	213	8.77	4.62–17.36	<0.001
Pathologic nodal fusion	213	18.29	4.95–118.46	<0.001

Tabella 19

Tabella 19: Analisi di regressione logistica univariata delle caratteristiche radiologiche associate alla presenza di estensione extranodale patologica (pENE).

I risultati sono espressi come odds ratio (OR), intervalli di confidenza al 95% (IC95%) e valori di p .

Per le variabili continue (asse corto e asse lungo), l'OR rappresenta la variazione delle odds di pENE per ogni incremento di 1 mm. pENE: estensione extranodale patologica; OR: odds ratio; IC95%: intervallo di confidenza al 95%.

A causa della presenza di separazione completa dei dati, per alcune variabili è stata applicata una regressione logistica penalizzata secondo Firth. L'infiltrazione del grasso perinodale (OR penalizzato 169,8; IC95% 23,0–21600; $p < 0,001$) e l'infiltrazione dei tessuti circostanti (OR penalizzato 76,3; IC95% 10,0–9800; $p < 0,001$) risultavano significativamente associate alla presenza di pENE.

Al contrario, l'adesione linfonodale risultava significativamente associata all'assenza di pENE (OR penalizzato 0,086; IC95% 0,0007–0,69; $p = 0,015$) (Tabella 20).

Variable	N	Penalized OR	IC95%	p-value
Perinodal fat infiltration	213	171.04	23.14–21842.35	<0.001
Adjacent soft tissue infiltration	213	76.29	9.98–9797.76	<0.001
Nodal adhesion	213	0.09	0.0007–0.69	0.015

Tabella 20

Tabella 20. *Analisi di regressione logistica penalizzata secondo Firth delle caratteristiche radiologiche associate alla presenza di estensione extranodale patologica (pENE).*

La regressione logistica penalizzata secondo Firth è stata utilizzata per gestire la separazione completa dei dati osservata per alcune variabili. I risultati sono espressi come odds ratio penalizzati (OR), intervalli di confidenza al 95% (IC95%) e valori di p. pENE: estensione extranodale patologica; OR: odds ratio; IC95%: intervallo di confidenza al 95%.

Analisi multivariata

Poiché asse corto e asse lungo mostravano una forte correlazione ($r = 0,83$), sono stati costruiti modelli multivariati separati utilizzando alternativamente le due misure dimensionali. I due modelli hanno fornito risultati sostanzialmente sovrapponibili; pertanto, viene riportato il modello basato sull'asse corto.

Alcune variabili mostravano una condizione di quasi-separazione dei dati, caratterizzata da una distribuzione fortemente sbilanciata tra i gruppi pENE-positivi e pENE-negativi. In tali circostanze, la regressione logistica convenzionale può produrre stime instabili o distorte; pertanto, è stata utilizzata la regressione logistica penalizzata secondo Firth.

All'analisi di regressione logistica multivariata penalizzata secondo Firth, l'irregolarità dei margini linfonodali (OR aggiustato 5,37; IC95% 2,47–12,26; $p < 0,001$), l'infiltrazione del grasso perinodale (OR aggiustato 66,48; IC95% 8,23–8625,73; $p < 0,001$) e la fusione patologica dei linfonodi (OR aggiustato 18,66; IC95% 4,51–109,90; $p < 0,001$) risultavano indipendentemente associate alla presenza di pENE.

Al contrario, né l'asse corto (OR aggiustato 0,99; IC95% 0,93–1,05; $p = 0,698$) né l'infiltrazione dei tessuti circostanti (OR aggiustato 8,77; IC95% 0,66–1257,21; $p = 0,106$) mantenevano una significatività statistica dopo aggiustamento per le altre variabili incluse nel modello (*Tabella 21*).

Gli ampi intervalli di confidenza riflettono la presenza di quasi-separazione e il ridotto numero di eventi positivi.

Variable	N	Adjusted OR	IC95%	p-value
Short-axis diameter (mm)	213	0.99	0.93–1.05	0.735
Irregular nodal margins	213	5.42	2.50–12.37	<0.001
Perinodal fat infiltration	213	66.62	8.24–8645.27	<0.001
Pathologic nodal fusion	213	18.76	4.53–110.55	<0.001
Adjacent soft tissue infiltration	213	8.73	0.65–1251.37	0.107

Tabella 21

Tabella 21: *Analisi di regressione logistica multivariata penalizzata secondo Firth delle caratteristiche radiologiche associate all'estensione extranodale patologica (pENE).*

Le variabili incluse nel modello multivariato principale sono state selezionate a priori sulla base della rilevanza clinica e del framework radiologico proposto dall'Head and Neck Cancer International Group (HNCIG), e comprendevano asse corto, irregolarità dei margini linfonodali, infiltrazione del grasso perinodale, fusione patologica e infiltrazione dei tessuti circostanti. Poiché asse corto e asse lungo mostravano un'elevata correlazione ($r = 0,83$), sono stati costruiti modelli separati utilizzando alternativamente le due misure dimensionali; viene riportato il modello basato sull'asse corto.

I risultati sono espressi come odds ratio aggiustati (aOR), intervalli di confidenza al 95% (IC95%) e valori di p. La regressione logistica penalizzata secondo Firth è stata utilizzata per gestire la separazione completa dei dati e la presenza di categorie a bassa frequenza. pENE: estensione extranodale patologica; aOR: odds ratio aggiustato; IC95%: intervallo di confidenza al 95%.

In un modello multivariato esplorativo comprendente anche necrosi e stranding del grasso perinodale, quest'ultimo manteneva un'associazione indipendente con la presenza di pENE (OR aggiustato 2,81; IC95% 1,12–7,10; p=0,028), mentre la necrosi non risultava indipendentemente associata alla pENE (OR aggiustato 0,73; IC95% 0,29–1,73; p=0,478). Le associazioni osservate per irregolarità dei margini, infiltrazione del grasso perinodale e fusione patologica rimanevano sostanzialmente invariate rispetto al modello principale (Tabella Supplementare S1).

Variable	N	Adjusted OR	IC95%	p-value
Short-axis diameter (mm)	213	0.99	0.93–1.05	0.719
Necrosis	213	0.75	0.30–1.78	0.514
Perinodal fat stranding	213	2.87	1.14–7.25	0.025
Irregular nodal margins	213	4.27	1.89–10.02	<0.001
Perinodal fat infiltration	213	69.23	8.47–9040.84	<0.001
Pathologic nodal fusion	213	22.63	5.08–143.19	<0.001
Adjacent soft tissue infiltration	213	9.64	0.68–1393.58	0.098

Tabella 22: Supplementare S1

Tabella 22 Supplementare S1: Analisi esplorativa di regressione logistica multivariata penalizzata secondo Firth comprendente necrosi e stranding del grasso perinodale. Per valutare il contributo indipendente di caratteristiche radiologiche aggiuntive non incluse nel modello principale basato sui criteri HNCIG, è stata eseguita un'analisi multivariata esplorativa mediante regressione logistica penalizzata secondo Firth comprendente necrosi e stranding del grasso perinodale. I risultati sono riportati come odds ratio aggiustati (aOR), intervalli di confidenza al 95% (IC95%) e valori di p. aOR: odds ratio aggiustato; IC95%: intervallo di confidenza al 95%; pENE: estensione extranodale patologica.

2.3.4 PERFORMANCE DIAGNOSTICA DEL MODELLO MULTIVARIATO

Il modello multivariato finale ha mostrato una buona capacità discriminativa nella predizione della pENE, con un'AUC pari a 0,853 (IC95% 0,791–0,915). La calibrazione del modello è stata valutata mediante test di bontà dell'adattamento di Hosmer-Lemeshow, che non ha mostrato evidenza di scarsa calibrazione ($\chi^2 = 4,53$; $df = 8$; $p = 0,806$). Utilizzando il cutoff ottimale derivato dalla curva ROC pari a 0,360, il modello finale ha mostrato una sensibilità dell'81,9%, una specificità del 79,4%, un valore predittivo positivo del 67,0% e un valore predittivo negativo dell'89,6%.

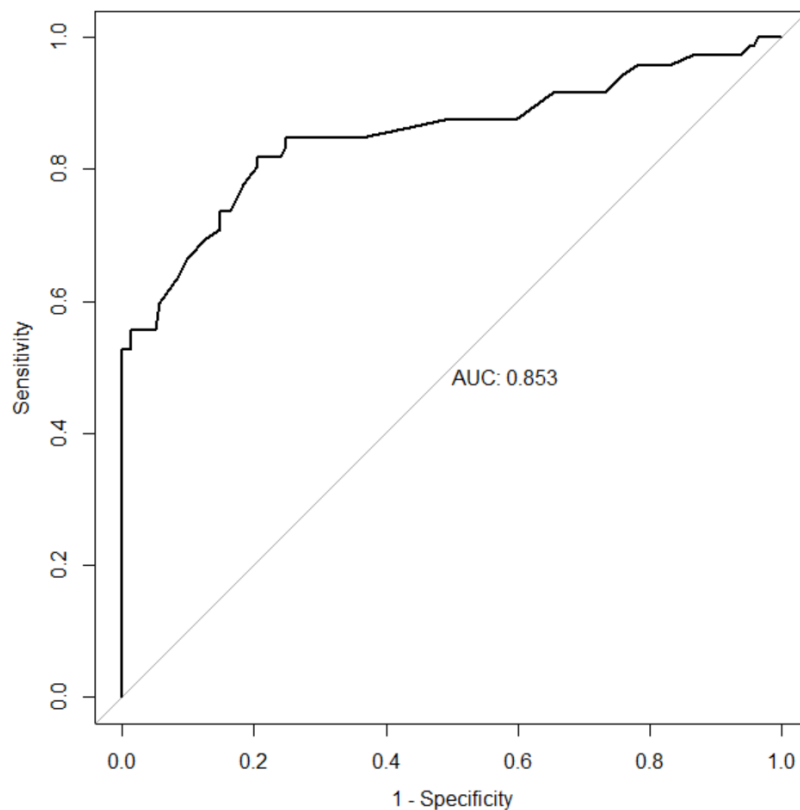


Figura 29

Figura 29: Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) del modello multivariato per la previsione dell'estensione estranodale patologica (pENE). Il modello includeva asse corto, margini linfonodali irregolari, infiltrazione del grasso perinodale, fusione patologica e infiltrazione di tessuti molli adiacenti.

2.3.5 SVILUPPO DI UNO SCORE RADIOLOGICO SEMPLIFICATO PER LA PREDIZIONE DI pENE

È stato sviluppato uno score radiologico semplificato basato sui tre predittori indipendenti identificati nel modello multivariato finale: irregolarità dei margini linfonodali (1 punto), fusione patologica (2 punti) e infiltrazione del grasso perinodale (3 punti).

L'infiltrazione dei tessuti circostanti è stata considerata un segno radiologico di certezza di ENE ed è stata pertanto trattata come criterio sovraordinato, anziché come componente pesata dello score. Lo score risultante variava da 0 a 6 punti. La distribuzione dei casi di pENE in funzione del punteggio ottenuto è riportata nella *Tabella 23*.

Lo score ha mostrato una buona capacità discriminativa nella predizione della pENE, con un'AUC pari a 0,854 (IC95% 0,799–0,909).

Tale performance non differiva significativamente da quella del modello multivariato finale (AUC 0,853; IC95% 0,791–0,915), come dimostrato dal test di DeLong (p=0,918).

Score	pENE–	pENE+
0	101	11
1	38	23
2	2	3
3	0	10
4	0	21
5	0	1
6	0	3

Tabella 23

Tabella 23: Distribuzione dei linfonodi con e senza estensione extranodale patologica (pENE) in funzione dello score radiologico semplificato. Lo score è stato costruito attribuendo 1 punto all'irregolarità dei margini linfonodali, 2 punti alla fusione patologica e 3 punti all'infiltrazione del grasso perinodale. Il punteggio totale variava da 0 a 6 punti.

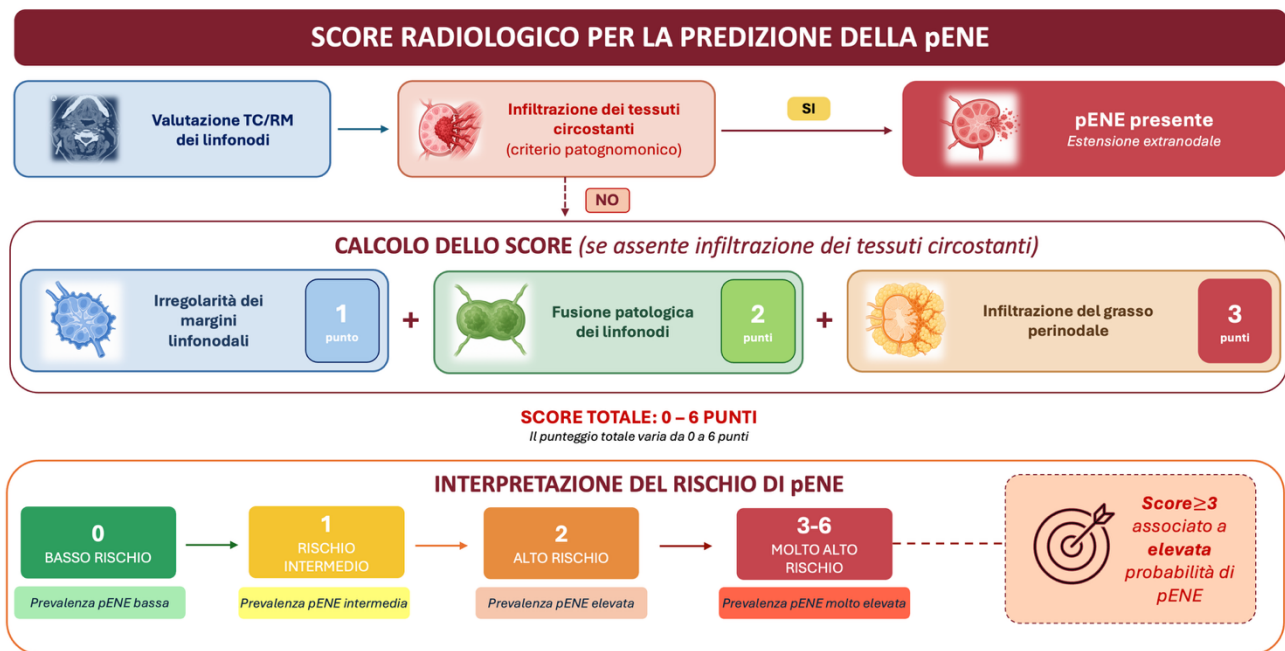


Figura 30: Schema dello score radiologico semplificato per la predizione di pENE basato sui criteri HNCIG. In presenza di infiltrazione dei tessuti circostanti (criterio patognomónico) la pENE è considerata presente. In sua assenza, viene applicato uno score a tre componenti: irregolarità dei margini linfonodali (1 punto), fusione patologica dei linfonodi (2 punti) e infiltrazione del grasso perinodale (3 punti). Il punteggio totale varia da 0 a 6 e consente di stratificare il rischio di pENE.

La stabilità interna dello score è stata valutata mediante 10-fold cross-validation. L'AUC media cross-validata era pari a 0,852, con deviazione standard di 0,055 e intervallo empirico 2,5–97,5% compreso tra 0,770 e 0,935, confermando una performance discriminativa sostanzialmente stabile.

La validazione interna mediante bootstrap non parametrico con 1000 replicazioni ha confermato la stabilità dello score, con AUC originale pari a 0,854, bias stimato pari a 0,0005 ed errore standard pari a 0,029. L'intervallo di confidenza bootstrap al 95% era pari a 0,796–0,907 con metodo percentile e 0,788–0,902 con metodo BCa.

2.4 DISCUSSIONE

Nel presente studio è stata valutata la relazione radiologico-patologica tra specifiche caratteristiche di imaging suggestive di estensione extranodale (ENE) e pENE nei linfonodi metastatici cervicali da SCC del distretto testa collo.

Il principale obiettivo è stato quello di identificare quali reperti radiologici fossero maggiormente predittivi della presenza di pENE e di verificare se tali potessero essere integrati in uno score radiologico semplificato per stimare la probabilità clinica di pENE.

Nel **confronto univariato** tra i linfonodi pENE-positivi e pENE-negativi, tutti i reperti radiologici analizzati sono risultati significativamente associati alla presenza di pENE. In particolare, i linfonodi pENE-positivi presentavano più frequentemente le caratteristiche di alterazione morfologica dei margini e segni di coinvolgimento dei tessuti perinodali. L'adesione linfonodale, mostrava invece un andamento opposto, poiché più spesso osservata nei linfonodi pENE-negativi.

Tali osservazioni, sono state confermate dall'**analisi di regressione logistica** univariata, che ha rilevato una relazione significativa tra i diversi parametri radiologici di ENE e la presenza di pENE.

Tuttavia, all'**analisi multivariata**, solo l'irregolarità dei margini linfonodali, l'infiltrazione del grasso perinodale e la fusione patologica si sono confermate predittori indipendenti di pENE.

Le dimensioni linfonodali, considerate come la valutazione dell'asse corto e dell'asse lungo del linfonodo, sono risultate statisticamente significative tra i linfonodi pENE-positivi rispetto ai pENE-negativi all'analisi univariata. Questo risultato suggerisce che i linfonodi di maggiori dimensioni siano più frequentemente associati alla presenza di ENE; tuttavia, tali parametri non si sono confermati come predittori indipendenti nell'analisi multivariata. Pertanto, sebbene le dimensioni linfonodali possano riflettere una maggiore estensione del coinvolgimento metastatico, esse non risultano sufficientemente specifiche per identificare con accuratezza il superamento della capsula linfonodale.

Tale riscontro è coerente con i risultati riportati da King et al.¹⁸, Park et al.⁵⁶ e Abdel-Halim CN et al.⁵⁷, secondo cui l'aumento delle dimensioni del linfonodo è un parametro suggestivo di coinvolgimento metastatico, ma con specificità inferiore rispetto ad altri criteri morfologici di ENE.

La necrosi linfonodale, all'analisi univariata, è risultata associata in modo statisticamente significativo nei linfonodi pENE-positivi. Tuttavia, tale associazione non è stata confermata come indipendente né nel modello multivariato, né in quello esplorativo. Questi risultati suggeriscono che la necrosi possa rappresentare un indicatore di maggiore aggressività biologica o di un più elevato carico tumorale intranodale, senza tuttavia configurarsi come un marker di ENE.

In linea con quanto riportato da King et al.¹⁸ e da diverse meta-analisi^{55,56,57}, la necrosi linfonodale è risultata associata alla pENE all'analisi univariata, senza tuttavia confermarsi come predittore indipendente. In questo contesto, anche il consensus HNCIG¹⁷ sottolinea che la necrosi non dovrebbe essere considerata un criterio diagnostico di ENE, in quanto non possiede un'accuratezza diagnostica sufficiente per identificarne la presenza.

Lo stranding del grasso perinodale, al contrario, ha mantenuto un'associazione indipendente con la presenza di pENE nel modello multivariato esplorativo. Tuttavia, non è stato incluso nel modello predittivo finale, poiché non rientra nei criteri radiologici proposti dal consensus HNCIG¹⁷.

Lo stranding del grasso perinodale presenta una specificità inferiore rispetto all'infiltrazione del grasso perinodale. Tale reperto, infatti, può riflettere non solo la presenza di ENE, ma anche alterazioni infiammatorie, reattive o fibrotiche dei tessuti circostanti. Inoltre, la sua identificazione può essere influenzata dalla metodica di imaging impiegata, risultando generalmente più evidente alla RM rispetto alla TC.

L'irregolarità dei margini linfonodali ha mostrato una significativa associazione con pENE nell'analisi univariata, mantenendo tale significatività anche nel modello multivariato, dove si è confermata come predittore indipendente di pENE (HR 4.27)

Questo dato è coerente con quanto riportato da Giannitto et al.²³, i quali sottolineavano la rilevanza diagnostica dell'irregolarità dei margini linfonodali. Analogamente, il consensus dell'Head and Neck Cancer International Group (HNGIC)¹⁷ include tale reperto come uno dei criteri radiologici di ENE, definendolo come la perdita della regolare delimitazione del linfonodo con margini sfocati o spiculati. Tale reperto potrebbe quindi rappresentare una precoce alterazione dell'integrità della capsula linfonodale, espressione iniziale di estensione del tumore oltre i confini anatomici linfonodali.

L'infiltrazione del grasso perinodale è emerso come reperto fortemente associato alla pENE nell'analisi univariata, e si è confermato il più forte predittore indipendente all'analisi multivariata (HR 69.23); infatti, tale reperto è risultato esclusivamente associato ai linfonodi pENE-positivi. Questo rappresenta verosimilmente uno dei segni radiologici più diretti di ENE, suggerendo una possibile estensione della malattia nei tessuti adiposi circostanti.

Questo riscontro è in linea con il lavoro di Giannitto et al.²³ e con il consensus radiologico HNGIC¹⁷ che considera l'estensione del tessuto neoplastico oltre i limiti del linfonodo, con infiltrazione del grasso perinodale come uno dei criteri più specifici di ENE radiologico, presentando una correlazione istopatologica del 90%.

L'infiltrazione dei tessuti circostanti rappresenta un reperto radiologico altamente suggestivo di ENE, in quanto definisce il coinvolgimento di strutture anatomiche adiacenti al linfonodo. È risultata essere significativamente associata alla presenza di pENE all'analisi univariata penalizzata secondo Firth; tuttavia, non ha mantenuto la significatività statistica indipendente dopo aggiustamento per le altre variabili incluse nel modello multivariato (verosimilmente per la sua bassa frequenza e gli ampi intervalli di confidenza). Queste osservazioni non ne riducono il significato clinico-radiologico, al contrario, proprio in virtù del suo valore morfologico è stato proposto come criterio radiologico altamente suggestivo di ENE nello score sviluppato in questo studio.

La fusione patologica è risultata significativamente associata alla presenza di pENE nell'analisi univariata, e si è confermata predittore indipendente di pENE nell'analisi multivariata (HR 22.63). Tale reperto, è espressione della perdita dei normali piani di separazione linfonodali, di conseguenza è suggestivo di malattia e comportamento biologico avanzato.

Questo risultato è coerente con il consensus radiologico HNCIG¹⁷, che considera la fusione patologica (*nodal matting*) tra i segni di imaging maggiormente suggestivi di ENE.

Un risultato peculiare emerso nel presente studio riguarda l'adesione linfonodale, osservata prevalentemente nei linfonodi pENE-negativi rispetto ai pENE-positivi. Questo riscontro, apparentemente controintuitivo, sembra indicare come questo reperto abbia una limitata specificità come criterio radiologico di ENE, in quanto potrebbe riflettere alterazioni locali non necessariamente correlate alla reale estensione extracapsulare del tumore.

Il modello ROC ha mostrato una buona capacità discriminativa nella predizione di pENE, come dimostrato da un'AUC pari a 0,853.

Oltre a ciò, l'elevata sensibilità (81,9%) e il valore predittivo negativo (89,6%), indicano come il modello abbia una buona capacità nell'individuare correttamente i linfonodi privi di pENE, suggerendo l'ipotesi di una potenziale utilità clinica soprattutto nell'esclusione della malattia extranodale. Tale reperto è particolarmente interessante in quanto di supporto al clinico prima dell'intervento chirurgico, nella predizione della necessità di terapia adiuvante combinata (chemio-radioterapia)

Questi risultati appaiono coerenti con i dati riportati in letteratura da diverse meta-analisi^{55,56,57} sull'accuratezza diagnostica dell'imaging per l'ENE, le quali descrivono performance globalmente buone, seppur eterogenee, di TC e di RM nella predizione preoperatoria di pENE.

Sulla base dei predittori indipendenti di ENE, è stato sviluppato uno **score radiologico semplificato** basato su tre criteri:

- Irregolarità dei margini linfonodali
- Fusione patologica
- Infiltrazione del grasso perinodale

Dall'analisi statistica è emerso come questo score abbia mantenuto una capacità discriminativa sovrapponibile al modello multivariato completo (AUC 0,854 vs AUC 0,853: test di DeLong $p=0,918$).

Questi risultati evidenziano come uno score semplice, facilmente applicabile possa mantenere un'elevata accuratezza diagnostica e aiutare nell'identificazione dei linfonodi ad alto rischio di pENE. Un'ulteriore considerazione a favore di ciò, è che all'aumentare progressivo del punteggio, si associava un incremento della frequenza di pENE.

2.4.1 LIMITI DELLO STUDIO

Il presente studio presenta alcune limitazioni.

In primo luogo, la natura retrospettiva e monocentrica potrebbe aver introdotto bias di selezione e aver limitato la generalizzabilità dei risultati ad altre popolazioni.

In secondo luogo, l'analisi è stata condotta a livello del singolo linfonodo anziché a livello del singolo paziente. Di conseguenza, non può essere esclusa una correlazione intra-paziente tra linfonodi appartenenti allo stesso soggetto, con una potenziale violazione dell'assunzione di indipendenza delle osservazioni. Sebbene tale approccio abbia consentito una valutazione dettagliata delle caratteristiche radiologiche associate a pENE a livello del singolo linfonodo, studi futuri potrebbero beneficiare dell'impiego di modelli statistici gerarchici o clusterizzati in grado di tenere conto della struttura dei dati.

Un ulteriore limite è rappresentato dall'utilizzo di una coorte mista, comprendente esami di RM e TC. Nonostante i principali criteri radiologici valutati siano applicabili ad entrambe le metodiche, alcuni reperti, in particolare le alterazioni del grasso perinodale, possono presentare differenze nella sensibilità di rilevazione in funzione della tecnica di imaging utilizzata. Tuttavia, nonostante la commistione di tecniche diverse, avvicina alla pratica quotidiana i risultati di questo studio in quanto la TC è l'esame più diffuso su larga scala.

Inoltre, alcune caratteristiche radiologiche, quali l'infiltrazione del grasso perinodale e l'infiltrazione dei tessuti circostanti, presentavano una distribuzione fortemente sbilanciata tra i gruppi, determinando ampi intervalli di confidenza nelle stime degli odds ratio. Sebbene la regressione logistica penalizzata secondo Firth abbia consentito di ottenere stime affidabili in presenza di separazione completa dei dati, la precisione di tali stime rimane limitata.

Infine, sia il modello multivariato sia lo score proposto sono stati sviluppati e valutati all'interno della stessa coorte. Pertanto, ulteriori studi multicentrici con validazione esterna indipendente saranno necessari per confermarne la riproducibilità, la robustezza e l'applicabilità clinica.

2.5 CONCLUSIONI

Il presente studio ha identificato i principali criteri radiologici associati alla pENE nei linfonodi metastatici da carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo, con l'obiettivo di migliorarne la predizione preoperatoria. Poiché il gold standard diagnostico rimane l'esame istopatologico postoperatorio, la stratificazione del rischio in fase preoperatoria risulta ancora limitata.

Tra i reperti analizzati, l'irregolarità dei margini linfonodali, la fusione patologica e l'infiltrazione del grasso perinodale sono emersi come i più robusti predittori indipendenti, evidenziando la superiorità dei criteri morfologici rispetto ai soli parametri dimensionali.

Nel complesso, il modello multivariato ha mostrato una buona capacità discriminativa, suggerendo che l'integrazione di più criteri radiologici consenta una stima più accurata della pENE rispetto alla valutazione isolata dei singoli reperti.

E' stato inoltre sviluppato uno score radiologico semplificato basato sui tre principali predittori indipendenti, caratterizzato da elevata riproducibilità e buona applicabilità clinica.

Questi risultati supportano il ruolo dell'imaging nella stratificazione preoperatoria del rischio di ENE e nella pianificazione terapeutica personalizzata. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi prospettici multicentrici per validarne l'applicabilità clinica e favorirne l'integrazione nel decision-making dei pazienti con HNSCC.

CAPITOLO 3: BIBLIOGRAFIA

- [1] Iwanaga J, Lofton C, He P, Dumont AS, Tubbs RS. *Lymphatic System of the Head and Neck*. J Craniofac Surg. 2021 Jul-Aug 01;32(5):1901-1905. doi: 10.1097/SCS.00000000000007230. PMID: 33201067.
- [2] Sakr, M. (2016). *Cervical: Lymphadenopathy*. In: Sakr, M. (eds) Head and Neck and Endocrine Surgery. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27532-1_8
- [3] Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. *Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy*. AJR Am J Roentgenol. 2000 Mar;174(3):837-44. doi: 10.2214/ajr.174.3.1740837. PMID: 10701636.
- [4] Vahl, J.M., Hoffmann, T.K. *Neck-Dissection – Die operative Behandlung der zervikalen Lymphabflusswege*. HNO 67, 61–76 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00106-018-0601-7>
- [5] Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. *Neck Dissection Classification Update: Revisions Proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(7):751–758. doi:10.1001/archotol.128.7.751
- [6] Lucioni M. *Practical Guide to Neck Dissection*. Berlin: Springer; 2013. doi:10.1007/978-3-642-33977-6.
- [7] Raghavan P, Mukherjee S, Jameson MJ, Wintermark M. *Manual of Head and Neck Imaging*. Springer; 2014
- [8] Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, Brook I, Chick DA, Colandrea M, Finestone SA, Fowler JC, Griffith CC, Henson Z, Levine C, Mehta V, Salama A, Scharpf J, Shatzkes DR, Stern WB, Youngerman JS, Corrigan MD. Clinical Practice Guideline: *Evaluation of the Neck Mass in Adults*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Sep;157(2_suppl):S1-S30. doi: 10.1177/0194599817722550. PMID: 28891406.
- [9] Chorath K, Rajasekaran K. Evaluation and Management of a Neck Mass. Med Clin North Am. 2021 Sep;105(5):827-837. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.005. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34391536.

- [10] Expert Panel on Neurologic Imaging;; Aulino JM, Kirsch CFE, Burns J, Busse PM, Chakraborty S, Choudhri AF, Conley DB, Jones CU, Lee RK, Luttrull MD, Moritani T, Policeni B, Ryan ME, Shah LM, Sharma A, Shih RY, Subramaniam RM, Symko SC, Bykowski J. *ACR Appropriateness Criteria® Neck Mass-Adenopathy*. J Am Coll Radiol. 2019 May;16(5S):S150-S160. doi: 10.1016/j.jacr.2019.02.025. PMID: 31054741.
- [11] Chowdhury, R.; Turkdogan, S.; Alsayegh, R.; Almhanedi, H.; Al Majid, D.; Le Blanc, G.; Gerardis, G.; Himdi, L. *Comprehensive Diagnostic Approach to Head and Neck Masses*. J. Otorhinolaryngol. Hear. Balance Med. 2024, 5, 17. <https://doi.org/10.3390/ohbm5020017>
- [12] Bhasker N. *Review of Head and Neck Masses in the Indian Population Based on Prevalence and Etiology With an Emphasis on Primary Diagnostic Modalities*. Cureus. 2021 Jul 7;13(7):e16249. doi: 10.7759/cureus.16249. PMID: 34381644; PMCID: PMC8351261.
- [13] Preethi S, Narayanan N, Venkatarathikeyan C. *A Prospective Clinicopathological Study of Cervical Lymphadenopathy in a Head and Neck Unit of a Tertiary Referral Centre*. Apollo Med. 2024;21:88S-95S. <https://doi.org/10.1177/09760016241277652>
- [14] Al Kadah B, Popov HH, Schick B, Knöbber D. *Cervical lymphadenopathy: study of 251 patients*. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Mar;272(3):745-52. doi: 10.1007/s00405-014-3315-9. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25294051.
- [15] Vishwanath V, Jafarieh S, Rembielak A. *The role of imaging in head and neck cancer: An overview of different imaging modalities in primary diagnosis and staging of the disease*. J Contemp Brachytherapy. 2020 Oct;12(5):512-518. doi: 10.5114/jcb.2020.100386. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33299442; PMCID: PMC7701930.
- [16] Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, Wong KT. *Ultrasound of malignant cervical lymph nodes*. Cancer Imaging. 2008 Mar 25;8(1):48-56. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0006. PMID: 18390388; PMCID: PMC2324368.
- [17] Henson C, Abou-Foul AK, Yu E, Glastonbury C, Huang SH, King AD, Lydiatt WM, McDowell L, Nagelschneider AA, Nankivell PC, O'Sullivan B, Rhys R, Xiao Y, Andrew D, Asmussen JT, Bidault F, Dankbaar JW, de Graaf P, Gebrim ES, Hu C, Ding J, Kanda T, Kim J, Kuno H, Medrano-Martorell S, Oikonomopoulos N, Goh JP, Santos-Armentia E, Schafigh DG, Subramaniam RM, Wu XC, Yom SS, Mehanna H. *Criteria for the diagnosis of extranodal extension detected on radiological imaging in head and neck cancer: Head and Neck Cancer International Group consensus*

recommendations. Lancet Oncol. 2024 Jul;25(7):e297-e307. doi: 10.1016/S1470-2045(24)00066-4. PMID: 38936388.

[18] King AD, Tsang YM, Leung HS, Yoon RG, Vlantis AC, Wong KCW, Lee JH, Ai QYH. *Imaging of extranodal extension: why is it important in head and neck cancer?* ESMO Open. 2025 Aug;10(8):105519. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105519. Epub 2025 Jul 18. PMID: 40682910; PMCID: PMC12296503.

[19] Al Qout MM, Al Hamoud M, AlQahtani MS, Alqahtani AY, Asiri AH, Alshahrani AA. *The Diagnostic Value of Fine-Needle Aspiration Cytology in Cervical Lymphadenopathy in Correlation to Postoperative Histopathological Results in a Tertiary Care Center in Saudi Arabia*. Cureus. 2023 Sep 29;15(9):e46210. doi: 10.7759/cureus.46210. PMID: 37905246; PMCID: PMC10613460.

[20] Maraghelli D, Pietragalla M, Cordopatri C, Nardi C, Peired AJ, Maggiore G, Colagrande S. *Magnetic resonance imaging of salivary gland tumours: Key findings for imaging characterisation*. Eur J Radiol. 2021 Jun;139:109716. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109716. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33866123.

[21] Lam PD, Kuribayashi A, Imaizumi A, Sakamoto J, Sumi Y, Yoshino N, Kurabayashi T. *Differentiating benign and malignant salivary gland tumours: diagnostic criteria and the accuracy of dynamic contrast-enhanced MRI with high temporal resolution*. Br J Radiol. 2015 May;88(1049):20140685. doi: 10.1259/bjr.20140685. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25791568; PMCID: PMC4628473.

[22] Almulla A, Noel CW, Lu L, Xu W, O'Sullivan B, Goldstein DP, Hope A, Perez-Ordóñez B, Weinreb I, Irish J, Gullane P, Chepeha D, Tong L, Yu E, Huang SH. *Radiologic-Pathologic Correlation of Extranodal Extension in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Implications for Future Editions of the TNM Classification*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 Nov 15;102(4):698-708. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.05.020. Epub 2018 May 17. PMID: 29970315.

[23] Giannitto C, Mari G, Pindilli S, Gaino F, Dassie M, Esposito AA, Fiamengo B, Mauro G, Palmieri G, Costantino A, Paderno A, Preda L, Resteghini C, Valenziano C, Uccella S, Vidiri A, Spriano G, Bossi P, Mercante G, Laghi A, Connor S. *Radiological-pathological correlation of Head and Neck Cancer International Group (HNCIG) criteria for extranodal extension across imaging modalities: A retrospective cohort study*. Eur J Radiol. 2026 Jul;200:112872. doi: 10.1016/j.ejrad.2026.112872. Epub 2026 Apr 14. PMID: 42013583.

- [24] Mehanna H, Abou-Foul AK, Henson C, Kristunas C, Nankivell PC, McDowell L, Leemans CR, van den Brekel MWM, von Buchwald C, Jakobsen KK, Grønhøj C, Rasmussen JH, Lydiatt WM, Gupta V, Branstetter BF, Klussmann JP, Wollenberg B, Schmidl B, Broglie MA, Hendrickx JJ, Awad DR, Prestwich R, Gaultier AL, Oliva M, Nair S, Noor A, Krishnan S, Iyizoba-Ebozue Z, Sethi M, Nauta IH, Zhao D, Yom SS. *Accuracy and Prognosis of Extranodal Extension on Radiologic Imaging in Human Papillomavirus-Mediated Oropharyngeal Cancer: A Head and Neck Cancer International Group (HNCIG) Real-world Study*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025 Oct 1;123(2):432-441. doi: 10.1016/j.ijrobp.2025.04.003. Epub 2025 Apr 24. PMID: 40286939.
- [25] Gor DM, Langer JE, Loevner LA. *Imaging of cervical lymph nodes in head and neck cancer: the basics*. *Radiol Clin North Am*. 2006 Jan;44(1):101-10, viii. doi: 10.1016/j.rcl.2005.08.006. PMID: 16297684.
- [26] Kaji AV, Mohuchy T, Swartz JD. *Imaging of cervical lymphadenopathy*. *Semin Ultrasound CT MR*. 1997 Jun;18(3):220-49. doi: 10.1016/s0887-2171(97)90021-4. PMID: 9253085.
- [27] Plaxton NA, Brandon DC, Corey AS, Harrison CE, Karagulle Kendi AT, Halkar RK, Barron BJ. *Characteristics and Limitations of FDG PET/CT for Imaging of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Comprehensive Review of Anatomy, Metastatic Pathways, and Image Findings*. *AJR Am J Roentgenol*. 2015 Nov;205(5):W519-31. doi: 10.2214/AJR.14.12828. PMID: 26496574.
- [28] Adhikari P, Sinha B, Baskota D. *Comparison of fine needle aspiration cytology and histopathology in diagnosing cervical lymphadenopathies*. *Australas Med J*. 2011;4(2):97-9. doi: 10.4066/AMJ.2011.559. Epub 2011 Feb 28. PMID: 23386887; PMCID: PMC3562931.
- [29] Chamyal PC, Sabarigirish K. *Clinico-pathological correlation study of cervical lymph node masses*. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Oct;49(4):402-5. doi: 10.1007/BF02994662. PMID: 23119340; PMCID: PMC3450905.
- [30] Sproll KC, Hermes I, Felder G, Stoecklein NH, Seidl M, Kaiser P, Kaisers W. *Comparative analysis of diagnostic ultrasound and histopathology for detecting cervical lymph node metastases in head and neck cancer*. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Dec;149(19):17319-17333. doi: 10.1007/s00432-023-05439-x. Epub 2023 Oct 12. PMID: 37823935; PMCID: PMC10657327.
- [31] Gupta R, Fielder T, Bal M, Chiosea SI, Dahlstrom JE, Kakkar A, Kiss K, Laco J, Mittal N, Pasricha S, Samra S, Zidar N, Bullock M, Chernock R, Faquin W, Richardson MS, Hayes DN, Huang SH, Yang J, Alsugair Z, Benzerdjeb N, Chou S, Cooper C, Dimnik K, Dutta R, Gomez RS,

Hernandez-Prera JC, Kamboj M, Agander TK, Kumar A, Lee JTH, Bell DM, Nagao T, Nakaguro M, Onyuma T, Park JH, Park JW, Patil A, Podhola M, Rane S, Rasmussen SA, Rozkoš T, Shah P, Sharma D, Stefi S, Stubsgaard A, Tetzner AC, Wenig BM, Westra WH, Wise L, Yoon SO; HN-CLEAR steering committee and clinical advisory group. *International consensus recommendations and alignment of terminology for the histopathological diagnosis of extranodal extension in head and neck squamous cell carcinoma: an HN-CLEAR initiative*. *Lancet Oncol*. 2026 Jan;27(1):e33-e44. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00535-2. PMID: 41449157.

[32] Novoa E, Gürtler N, Arnoux A, Kraft M. *Role of ultrasound-guided core-needle biopsy in the assessment of head and neck lesions: a meta-analysis and systematic review of the literature*. *Head Neck*. 2012 Oct;34(10):1497-503. doi: 10.1002/hed.21821. Epub 2011 Aug 24. PMID: 22127851.

[33] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017

[34] Willis RA. *Epidermoid carcinoma of the head and neck, with special reference to metastasis*. *J Pathol Bacteriol*. 1930;33

[35] Balasubramanian D, Subramaniam N, Missale F, Marchi F, Dokhe Y, Vijayan S, Nambiar A, Mattavelli D, Calza S, Bresciani L, Piazza C, Nicolai P, Peretti G, Thankappan K, Iyer S. *Predictive nomograms for oral tongue squamous cell carcinoma applying the American Joint Committee on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer 8th edition staging system*. *Head Neck*. 2021 Apr;43(4):1043-1055. doi: 10.1002/hed.26554. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33529403.

[36] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, Ozsahin EM, Jacobs JR, Jassem J, Ang KK, Lefèbvre JL. *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501)*. *Head Neck*. 2005 Oct;27(10):843-50. doi: 10.1002/hed.20279. PMID: 16161069.

[37] Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Lustig R, Ensley JF, Thorstad W, Schultz CJ, Yom SS, Ang KK. *Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Dec 1;84(5):1198-205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.05.008. Epub 2012 Jun 30. PMID: 22749632; PMCID: PMC3465463.

- [38] Mermoud 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 Nov;62:60-71. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.003. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27865373.
- [39] Myers JN, Greenberg JS, Mo V, Roberts D. *Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue*. Cancer. 2001 Dec 15;92(12):3030-6. doi: 10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3030::aid-cnrc10148>3.0.co;2-p. PMID: 11753980.
- [40] Dünne AA, Müller HH, Eisele DW, Kessel K, Moll R, Werner JA. *Meta-analysis of the prognostic significance of perinodal spread in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) patients*. Eur J Cancer. 2006 Aug;42(12):1863-8. doi: 10.1016/j.ejca.2006.01.062. Epub 2006 Jul 10. PMID: 16831543.
- [41] Tsai TY, Iandelli A, Marchi F, Huang Y, Tai SF, Hung SY, Kao HK, Chang KP. *The Prognostic Value of Lymph Node Burden in Oral Cavity Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis*. Laryngoscope. 2022 Jan;132(1):88-95. doi: 10.1002/lary.29674. Epub 2021 Jun 5. PMID: 34089539.
- [42] Jung AC, Briolat J, Millon R, de Reyniès A, Rickman D, Thomas E, Abecassis J, Clavel C, Wasylyk B. *Biological and clinical relevance of transcriptionally active human papillomavirus (HPV) infection in oropharynx squamous cell carcinoma*. Int J Cancer. 2010 Apr 15;126(8):1882-1894. doi: 10.1002/ijc.24911. PMID: 19795456.
- [43] Rischin D, Young RJ, Fisher R, Fox SB, Le QT, Peters LJ, Solomon B, Choi J, O'Sullivan B, Kenny LM, McArthur GA. *Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial*. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4142-8. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2904. Epub 2010 Aug 9. PMID: 20697079; PMCID: PMC2953971.
- [44] Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, Tan M, Schumaker LM, Sarlis NJ, Haddad RI, Cullen KJ. *Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial*. Ann Oncol. 2011 May;22(5):1071-1077. doi: 10.1093/annonc/mdr006. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21317223; PMCID: PMC4351352.
- [45] Morey T, Hodge JC, Stern C, Krishnan S, Foreman A. *Correlation between radiologic and pathologic extranodal extension in HPV-associated oropharyngeal cancer: Systematic review*. Head

Neck. 2022 Dec;44(12):2875-2885. doi: 10.1002/hed.27183. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36071683; PMCID: PMC9826216.

[46] Ho AS, Luu M, Kim S, Tighiouart M, Mita AC, Scher KS, Mallen-St Clair J, Walgama ES, Lin DC, Nguyen AT, Zumsteg ZS. *Nodal staging convergence for HPV- and HPV+ oropharyngeal carcinoma*. Cancer. 2021 May 15;127(10):1590-1597. doi: 10.1002/cncr.33414. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33595897.

[47] Benchetrit L, Torabi SJ, Givi B, Haughey B, Judson BL. *Prognostic Significance of Extranodal Extension in HPV-Mediated Oropharyngeal Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2021 Apr;164(4):720-732. doi: 10.1177/0194599820951176. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32838649.

[48] Maxwell JH, Ferris RL, Gooding W, Cunningham D, Mehta V, Kim S, Myers EN, Johnson J, Chiosea S. *Extracapsular spread in head and neck carcinoma: impact of site and human papillomavirus status*. Cancer. 2013 Sep 15;119(18):3302-8. doi: 10.1002/cncr.28169. Epub 2013 Jun 24. PMID: 23797868.

[49] Haughey BH, Sinha P, Kallogjeri D, Goldberg RL, Lewis JS Jr, Piccirillo JF, Jackson RS, Moore EJ, Brandwein-Gensler M, Magnuson SJ, Carroll WR, Jones TM, Wilkie MD, Lau A, Upile NS, Sheard J, Lancaster J, Tandon S, Robinson M, Husband D, Ganly I, Shah JP, Brizel DM, O'Sullivan B, Ridge JA, Lydiatt WM. *Pathology-based staging for HPV-positive squamous carcinoma of the oropharynx*. Oral Oncol. 2016 Nov;62:11-19. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.09.004. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27865363; PMCID: PMC5523818.

[50] Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP. *Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual*. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):122-137. doi: 10.3322/caac.21389. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28128848.

[51] Haave H, Gulati S, Brekke J, Lybak S, Vintermyr OK, Aarstad HJ. *Tumor stromal desmoplasia and inflammatory response uniquely predict survival with and without stratification for HPV tumor infection in OPSCC patients*. Acta Otolaryngol. 2018 Nov;138(11):1035-1042. doi: 10.1080/00016489.2018.1497809. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30734620.

- [52] Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ, Shaha AR, Genden EM, Johnson JT, de Carvalho MB, Myers EN. *Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes*. *Oral Oncol*. 2002 Dec;38(8):747-51. doi: 10.1016/s1368-8375(02)00052-0. PMID: 12570052.
- [53] Brasilino de Carvalho M. *Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx*. *Head Neck*. 1998 Jan;20(1):16-21. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199801)20:1<16::aid-hed3>3.0.co;2-6. PMID: 9464947.
- [54] Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, Myers JN. *Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer*. *Cancer*. 2003 Mar 15;97(6):1464-70. doi: 10.1002/cncr.11202. PMID: 12627511.
- [55] Su Z, Duan Z, Pan W, Wu C, Jia Y, Han B, Li C. *Predicting extracapsular spread of head and neck cancers using different imaging techniques: a systematic review and meta-analysis*. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Apr;45(4):413-21. doi: 10.1016/j.ijom.2015.11.021. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26711248.
- [56] Park SI, Guenette JP, Suh CH, Hanna GJ, Chung SR, Baek JH, Lee JH, Choi YJ. *The diagnostic performance of CT and MRI for detecting extranodal extension in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and diagnostic meta-analysis*. *Eur Radiol*. 2021 Apr;31(4):2048-2061. doi: 10.1007/s00330-020-07281-y. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32949282.
- [57] Abdel-Halim CN, Rosenberg T, Dyrvig AK, Høilund-Carlsen PF, Sørensen JA, Rohde M, Godballe C. *Diagnostic accuracy of imaging modalities in detection of histopathological extranodal extension: A systematic review and meta-analysis*. *Oral Oncol*. 2021 Mar;114:105169. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105169. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33493691.