

La biopsia linfonodale in regime ambulatoriale nella diagnostica delle linfadenopatie

M. BIFFONI, N. MACRINA, M.I. AMABILE, P. SCIPIONI, A. PALMIERI, A. MATURO,
G. LA GUMINA, M. PETULLÀ, M. MONTI

RIASSUNTO: La biopsia linfonodale in regime ambulatoriale nella diagnostica delle linfadenopatie.

M. BIFFONI, N. MACRINA, M.I. AMABILE, P. SCIPIONI, A. PALMIERI,
A. MATURO, G. LA GUMINA, M. PETULLÀ, M. MONTI

Gli Autori esaminano la propria casistica relativa alle biopsie linfonodali eseguite in regime ambulatoriale al fine di verificarne la sicurezza e l'affidabilità diagnostica. Non sono state osservate complicanze ed esiti e la procedura ha fornito in ogni caso una diagnosi accurata.

La biopsia delle strutture linfonodali deve essere quindi ritenuta la scelta corretta in caso di adenopatie persistenti dopo terapia medica e che non possano essere pienamente definite con l'esame citologico su agoaspirato, come quasi sempre accade nelle malattie linfoproliferative

SUMMARY: Diagnostic value of out-patient lymph node biopsy.

M. BIFFONI, N. MACRINA, M.I. AMABILE, P. SCIPIONI, A. PALMIERI,
A. MATURO, G. LA GUMINA, M. PETULLÀ, M. MONTI

Authors review their outpatient lymph node biopsies in order to verify safety and diagnostic accuracy. They didn't observe any complication and in every case the procedure provided a correct diagnosis.

Lymph node biopsy is the procedure of choice to study the pharmacologic therapy non responsive lymph node pathology that is not surely defined by fine needle aspiration, as almost always in lymphomas.

KEY WORDS: Biopsia linfonodale - Linfoma - Chirurgia ambulatoriale.
Lymph node biopsy - Lymphoma - Outpatient surgery.

Premessa

L'aumento di volume di uno o più linfonodi non responsivi a terapia medica ne impone uno studio più accurato mediante analisi di laboratorio ed esami diagnostico-strumentali più o meno invasivi. Il paziente che presenti un reperto obiettivo invariato, o peggio evoluto nel tempo, soprattutto se associato ad un corredo di sintomi e segni aspecifici ma significativi, (febbre, astenia, perdita di peso, sudorazioni notturne) necessita indubbiamente di ulteriori approfondimenti

diagnostici. Di grande utilità risultano a tal scopo, lo studio della formula leucocitaria, della VES, della proteina C reattiva e la valutazione del titolo anticorpale di IgM specifiche per patogeni come Herpesvirus, Citomegalovirus o *Toxoplasma gondii*, che permettono di escludere linfadeniti reattive. La completezza dell'inquadramento clinico, alla luce della negatività e/o non significatività dei suddetti accertamenti di laboratorio, impone il ricorso a metodiche strumentali, come l'ecografia, l'agoaspirato e la biopsia.

Nel nostro studio, in particolare, tutti i pazienti presi in considerazione sono stati valutati mediante esame ultrasonografico che di volta in volta poneva l'indicazione all'agoaspirato ecoguidato e/o ad eventuale biopsia.

L'aspirazione citologica con ago sottile, benché facilmente ripetibile, poco costosa, dotata di accettabile sensibilità e specificità e di scarsa invasività, non consente in molti casi una diagnosi certa, anche quando fortemente suggestiva per neoplasia solida; prelievi

non adeguati per scarso materiale cellulare e le dimostrate false negatività impongono molto spesso la biopsia chirurgica. Soprattutto nelle forme linfoproliferative, l'esame citologico ne consente il sospetto ma non certamente l'esatto inquadramento nosologico.

Scopo del presente studio è dunque verificare la validità diagnostica della biopsia chirurgica nei casi di recidiva di malattia, di metastasi o di sospetta falsa negatività, per i quali il reperto cellulare ottenuto con l'agoaspirato non abbia fornito informazioni esaurienti per la diagnosi e per l'impostazione di una terapia appropriata (1, 2).

La chirurgia ambulatoriale dei linfonodi necessita, oltre che di strutture e mezzi tali da garantire una realizzazione sicura in ambiente sterile, di esperienza nella tecnica e conoscenza accurata dell'anatomia da parte dell'operatore. Il pacchetto linfonodale è sempre localizzato in sede sottofasciale, in stretta contiguità con strutture "nobili" vascolari e nervose. Per le localizzazioni latero-cervicali, in particolare, bisogna considerare i rapporti anatomici con la vena giugulare interna, il nervo accessorio spinale, l'ipoglosso; per quelli sovraclaveari, con il nervo frenico, il plesso brachiale, la pleura e, a sinistra, con il dotto toracico; per le ascellari, invece, con il fascio vascolo-nervoso e le strutture che da questo originano o vi confluiscono. Anche se le complicanze che ne derivano presentano una minore gravità, particolare attenzione deve essere rivolta, inoltre, alla salvaguardia delle strutture nervose sensitive, per evitare facili postumi sintomatologici (parestesie, dolore nevralgico, etc.) derivanti dalla loro lesione.

Pazienti e metodi

Da maggio 2005 a dicembre 2006 la nostra Unità di Chirurgia (BCG27, Policlinico Umberto I, Università "La Sapienza" di Roma) ha osservato un totale di 59 pazienti, di cui 21 donne di età compresa tra 29 e gli 80 anni (età media 57) e 38 uomini di età compresa tra i 40 ed i 79 anni (età media 62). Tutti i pazienti giungevano alla nostra osservazione previa consulenza specialistica ematologica o su consiglio del medico di famiglia. Abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi. Nel primo (gruppo A) abbiamo inserito i pazienti che all'anamnesi patologica remota presentavano una storia clinica di linfoma, nel secondo (gruppo B) tutti coloro che si sottoponevano per la prima volta alla biopsia diagnostica dopo gli inconcludenti risultati dell'agoaspirato.

Dei 59 pazienti, 5 presentavano una linfadenopatia inguinale (di cui 3 a destra e 2 a sinistra), 12 latero-cervicale (9 a destra e 3 a sinistra), 17 sovraclaveare (11 a sinistra e 6 a destra), 20 ascellare (16 a sinistra e 4 a destra), mentre abbiamo trattato un solo caso a sede rispettivamente nella parete toracica, retronucale, retroauricolare, sottomandibolare e retrofaringea. Le dimensioni delle formazioni linfodali ecograficamente rilevate risultavano comprese tra 0,5 e 4,5 cm di diametro massimo.

In tutti i casi è stata adottata una profilassi antibiotica con amoxicillina/acido clavulanico per os iniziata 2 ore prima dell'intervento e proseguita per 4 giorni e solo in 2 casi, per intolleranza alla penicillina, con ciprofloxacina secondo il medesimo schema.

Risultati

Tutte le biopsie sono state eseguite previa anestesia locale (mepivacaina 2%) e ciò, se un lato ha ridotto notevolmente il discomfort del paziente, garantendogli un buon livello di analgesia e la possibilità di sottoporsi ad un intervento chirurgico altrimenti eseguibile soltanto in regime di ricovero e in camera operatoria, dall'altra è stata causa di talune complicanze: nella nostra esperienza, in particolare, esse hanno interessato un paziente (1/59) nel quale è comparsa una paresi ricorrente, dovuta alla diffusione dell'anestetico al nervo vago, risoltasi comunque spontaneamente dopo un paio d'ore.

La possibilità di sezionare piccoli vasi linfatici può essere causa di linfoceli: si tratta di una complicanza occorsa in 2 pazienti (2/59, 3,4%), sottoposti ad asportazione di linfonodi sovraclaveari sinistri, e che si è risolta meccanicamente mediante aspirazione a giorni alterni e medicazione compressiva, rispettivamente in 2 e 3 settimane. Non sono state evidenziate complicanze infettive.

In tutti i casi la biopsia ha consentito una diagnosi certa. Lo studio dei reperti istologici ha evidenziato in 30 pazienti (50,8%) linfoma non Hodgkin (LNH) a fenotipo B, in 11 (18,6%) iperplasie reattive aspecifiche, in 5 (8,5%) invasione neoplastica secondaria da tumori epiteliali, in 8 (13,6%) Linfoma di Hodgkin (LH), in 1 (1,7%) linfoma della zona marginale, in 1 (1,7%) discrasia plasmacellulare, in 1 (1,7%) linfadenopatia di Castelman, in 1 (1,7%) linfadenite necrotizzante, in 1 (1,7%) linfoma a cellule T dell'adulto.

Degli LNH a cellule B (30/59), 11 sono risultati essere di tipo follicolare, 8 di tipo diffuso a grandi cellule B, 8 della variante a cellule mantellari, 3 della variante a piccoli linfociti B. La variante follicolare ha coinvolto, in 5 casi su 11, i linfonodi ascellari (in 3 casi il cavo ascellare sinistro, in 2 quello destro), in 4 casi la catena linfonodale inguinale (in 2 casi la regione inguinale sinistra, negli altri 2 la regione inguinale destra); in due pazienti sono state coinvolte rispettivamente la fossa sovraclaveare e la regione retroauricolare. I linfomi a fenotipo B della variante diffusa a grandi cellule hanno interessato in 3 casi su 8 i linfonodi latero-cervicali (in 2 casi la regione latero-cervicale sinistra, in 1 caso la regione latero-cervicale destra), in 4 casi la fossa sovraclaveare (2 a destra, 1 a sinistra) mentre in un unico caso è stato coinvolto il cavo ascellare. Gli LNH a cellule mantellari hanno interessato invece i linfonodi della fossa sovraclaveare in 3 casi su 8, i linfonodi del cavo ascellare in 2 casi su 8, quelli latero-cervicali in 1, i retronucali od occipitali in 1 e quelli della parete toracica in 1 caso. Dei 3 casi di linfoma a piccoli linfociti B, uno è stato diagnosticato mediante

biopsia dei linfonodi della fossa sovraclaveare e 2 mediante asportazione di linfonodi del cavo ascellare, rispettivamente di sinistra in un caso, di destra nell'altro.

I quadri di iperplasia reattiva aspecifica (11 su 59), descritti come ad interessamento prevalentemente follicolare, sinusale o follicolare e paracorticale, sono stati dimostrati in 3 linfonodi ascellari, in 2 linfonodi sovraclaveari, in 2 linfonodi inguinali, in 3 linfonodi latero-cervicali e in un singolo linfonodo sottomandibolare.

In 3 dei 5 linfonodi asportati sede di invasione neoplastica, l'esame anatomopatologico ha evidenziato focolai di microcitoma polmonare (2 su 5) e metastasi da carcinoma rinofaringeo (1 su 5); nei rimanenti 2 casi è stato espresso invece il dubbio sulla possibile primitività polmonare, gastro-enterica o prostatica del tumore metastatico e ciò in relazione alla evidenziazione nel tessuto biopsizzato di focali aspetti di adenocarcinoma e di focale positività per PSA delle cellule.

Degli 8 LH diagnosticati, 5 sono risultati appartenere alla variante scleronodulare, 2 alla variante a predominanza linfocitaria, 1 alla variante a cellularità mista. La biopsia chirurgica è stata effettuata in 4 casi su linfonodi della catena latero-cervicale, in 2 casi su linfonodi ascellari e in altri 2 casi su linfonodi della fossa sovraclaveare.

La diagnosi di linfoma della zona marginale (MAL-Toma), di linfadenite di Castelman, di linfadenite necrotizzante, di discrasia plasmacellulare e di linfoma a cellule T dell'adulto (ciascuna patologia evidenziata rispettivamente in un paziente per un totale di 5) è stata posta mediante biopsia di linfonodi ascellari, pre-scalenici o sovraclaveari.

Non abbiamo osservato alcuna complicanza grave; non abbiamo riscontrato emorragie post-operatorie o deficit nervosi permanenti. Nel caso di asportazione del linfonodo sottomandibolare e in un altro di asportazione di un linfonodo perigiugulare sovra-digastrico abbiamo osservato una paralisi del ramo marginale del nervo facciale che risultava comunque risolta nel controllo ad un mese.

Discussione

Le linfadenopatie possono essere indagate mediante agoaspirazione citologica e/o biopsia chirurgica. La prima prevede l'aspirazione ecoguidata di un'esigua quantità di materiale cellulare mediante siringa provvista di ago sottile; la seconda l'asportazione chirurgica della formazione in toto (3). Pur essendo più invasiva e tecnicamente più complessa, la biopsia chirurgica rappresenta attualmente la tecnica più valida in termini di sensibilità e specificità per la diagnosi di neoplasie

solide e/o metastatiche o di affezioni infiammatorie specifiche e/o aspecifiche non diagnosticabili con certezza con il solo esame citologico (4). L'accesso chirurgico limitato, la maneggevolezza dell'anestetico locale, i tempi chirurgici relativamente brevi rendono la biopsia la metodica preferenziale per la diagnosi clinica, anche perché ben tollerata dai pazienti.

Le principali complicanze legate all'atto chirurgico sono rappresentate dalle emorragie, dagli ematomi e dai linfoceli, mentre l'infiltrazione locale di anestetico può essere causa di neuropatie temporanee. L'assunzione di una penicillina ad ampio spettro (amoxicillina + acido clavulanico), 6-7 ore prima di sottoporsi all'intervento chirurgico e per i 3-4 giorni successivi allo stesso, limita le complicanze di carattere infettivo che risultano pressoché trascurabili. I pazienti che assumono farmaci anticoagulanti dovranno sospendere la settimana precedente l'intervento chirurgico e sostituirli precauzionalmente con eparina a basso peso molecolare fino a rimozione della sutura.

La biopsia chirurgica in regime ambulatoriale presenta molteplici vantaggi:

- le caratteristiche dell'anestesia locale, grazie alla maneggevolezza dei farmaci utilizzati, consente di evitare ai pazienti limitazioni nelle loro attività abituali;
- la durata medio-lunga dell'effetto anestetico, persistente quindi oltre il termine dell'intervento, permette di ridurre al minimo il discomfort del paziente e di attuare la pratica chirurgica in assoluta serenità, senza dover ricorrere a farmaci ad azione antalgica;
- l'accesso chirurgico anatomicamente limitato e la sutura intradermica in materiale riassorbibile contribuiscono ai buoni risultati estetici, limitando al minimo (in genere 1 o 2), le successive medicazioni ambulatoriali;
- l'accoglienza da parte di personale qualificato presso una struttura ambulatoriale attrezzata garantisce la possibilità di sottoporsi all'intervento chirurgico in tutta affidabilità e sicurezza;
- l'intervento chirurgico in regime ambulatoriale riduce a 1-2 giorni i tempi di inabilità lavorativa dei pazienti ed è compatibile con la rapida ripresa delle attività giornaliere;
- la possibilità di un intervento chirurgico a costi nettamente inferiori a quelli correlati ad un ricovero ordinario in reparto di chirurgia generale e all'utilizzo della sala operatoria (5).

Nel rapporto costi-benefici risulta, pertanto, del tutto accettabile la pur discreta percentuale (18.6%) di soggetti sottoposti, nella nostra serie, alla procedura chirurgica, nei quali la diagnosi istologica ha dimostrato un overtreatment (6).

Ci sembra, infine, opportuno mettere in evidenza

il dato che nella nostra casistica non compaiano metastasi linfonodali da carcinoma papillifero della tiroide, che rappresentano le malignità più frequentemente osservate su FNAB dei linfonodi latero-cervicali; questo valore in “negativo” conferma l’elevata sensibilità nella nostra esperienza dell’agoaspirato nelle neoplasie tiroidee (4, 7). D’altra parte, i rischi potenziali di un intervento, che non può comunque ritenersi di scarso impegno, necessitano il pieno coinvolgimento degli operatori per garantire la continuità assistenziale nei giorni successivi.

Conclusioni

La biopsia chirurgica costituisce un mezzo estremamente valido ed efficace nella diagnosi delle linfadenopatie di natura incerta e per l’impostazione di una stra-

tegia terapeutica mirata. Gli ottimi valori di sensibilità, specificità e predittività che la caratterizzano consentono, mediante un unico atto chirurgico, di porre con certezza la diagnosi. Un intervento chirurgico, nel rispetto delle strutture anatomiche e della radicalità chirurgica, attento ai risultati estetici, della durata variabile tra 60 ai 90 minuti ed eseguito in completa sicurezza rappresentano solo alcuni dei vantaggi più significativi della biopsia linfonodale in regime ambulatoriale (5).

La possibilità di realizzare un intervento chirurgico a basso rischio di complicanze, altamente accurato e dalla predittività affidabile, deve dunque indurre a ritenere la biopsia chirurgica il gold standard in particolare per la diagnosi di linfadenopatie metastatiche nei casi in cui non risulti dirimente l’esame citologico su agoaspirato, ma soprattutto si renda necessaria la tipizzazione istologica, come nelle linfadenopatie da malattie linfoproliferative (8).

Bibliografia

1. Forty 1) Screaton NJ, Barman LH, Grant JW. Head and neck lymphadenopathy: evaluation with US guided cutting needle biopsy. *Radiology*, 2002;224(1):75-81.
2. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. Diagnostic value of needle aspiration cytology (NAC) in the assessment of palpable inguinal lymph nodes: a study of 210 cases. *Diagnostic Cytopathology*, 2003;28(4):175-180.
3. Mourad WA, Tulbah A, Shoukri M, Al Dayel F, Akhtar M, Ali MA, Hainau B, Martin J. Primary diagnosis and REAL/WHO classification of non Hodgkin's lymphoma by fine-needle aspiration: cytomorphologic and immunophenotypic approach. *Diagnostic Cytopathology*, 2003;28(4):191-195.
4. Young NA, Moriarty AT, Haja JC. Fine-needle aspiration biopsy of lymphoproliferative disorders—interpretations based on morphologic criteria alone. *Arch Pathol Lab Med*, 2006; 130:1766-1771.
5. Saenz MC, Gomez LM, Miota de Llama JI, Garcia ML, Guerrero JG, Masegosa PG. Analisis de los reingresos hospitalarios domiciliarios en un programma de cirugia mayor ambulatoria. *Cir Esp*. 2007;81(1):38-42.
6. Winter A. Comparing the mix of patients in various outpatient surgery settings. *Health Affairs*, 2003;22(6):68-75.
7. Wakely PE. Aspiration cytopathology of malignant lymphoma. *Cancer Cytopathology*, 1999;16:322-324.
8. Liu K, Stern RC, Rogers RT, Dodd LG, Mann KP. Diagnosis of hematopoietic processes by fine-needle aspiration in conjunction with flow cytometry: a review of 127 cases. *Diagnostic Cytopathology*, 2001;24(1):1-10.