

## La linfettomia nel carcinoma differenziato della tiroide

E. VARALDO, G.L. ANSALDO, M. PUGLISI, S. PENNATI, G.C. TORRE

RIASSUNTO: La linfettomia nel carcinoma differenziato della tiroide.

E. VARALDO, G.L. ANSALDO, M. PUGLISI, S. PENNATI, G.C. TORRE

*Il carcinoma differenziato della tiroide rappresenta il 90% di tutti i tumori della tiroide e si manifesta come carcinoma papillare nel 90% dei casi. È stato dimostrato come questo sia caratterizzato da un'eccellente prognosi a lungo termine, anche se, in casistiche a follow-up lunghi, sono stati descritti tassi di recidiva di malattia fino al 35%.*

*Nonostante in passato non sia stato attribuito un significato prognostico alle metastasi linfonodali, nell'ultimo decennio è stato dimostrato come queste possano influire sulla percentuale di recidive locoregionali di carcinoma differenziato della tiroide. Questo rinnovato interesse nei confronti della malattia metastatica linfonodale ha indotto un passaggio progressivo a trattamenti chirurgici più "aggressivi", nell'intento di perseguire una ridotta incidenza di recidive locoregionali. Analizzando le linee guida più recenti formulate a livello internazionale, si può evidenziare come si sia progressivamente consolidato il ruolo della linfettomia profilattica del comparto centrale nel trattamento chirurgico dei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide. L'obiettivo di tale trattamento, infatti, non è più solo quello di ridurre la mortalità dei pazienti, ma quello di ottenerne una adeguata stadiazione, facilitarne il trattamento radiometabolico, ottenere livelli indosabili di tiroglobulina, evitare la necessità di reinterventi per recidiva, renderne più semplice il follow-up. Tutti questi obiettivi possono essere raggiunti con un accurato intervento chirurgico. La tiroidectomia totale associata a linfettomia profilattica del comparto centrale sembra poter perseguire questi obiettivi, anche se, in assenza di dati provenienti da studi randomizzati, il suo ruolo rimane ancora controverso.*

SUMMARY: Lymphadenectomy in differentiated thyroid carcinoma.

E. VARALDO, G.L. ANSALDO, M. PUGLISI, S. PENNATI, G.C. TORRE

*Differentiated thyroid carcinoma accounts for 90% of all thyroid cancers and occurs as papillary carcinoma in 90% of cases. It has been shown as this is characterized by an excellent long-term prognosis, although in follow-up long series, were described recurrence rates up to 35%.*

*Although in the past has not been attributed prognostic significance to the lymph nodes, in the last decade has shown how these can affect the rate of locoregional recurrence of differentiated thyroid carcinoma. This renewed interest in lymph node metastatic disease has prompted a shift in surgical treatments more aggressive, with a view to achieving a low incidence of locoregional recurrence. Analyzing the more recent guidelines formulated at the international level, we can highlight how we gradually consolidated the role of prophylactic central compartment lymphadenectomy in the surgical treatment of patients with differentiated thyroid carcinoma. The aim of this treatment, in fact, is not only to reduce the mortality of patients, but to obtain an adequate staging, facilitate radiotherapy treatment, obtain undetectable thyroglobulin levels, avoiding the need for repeated reinterventi, made more simple follow-up. All these objectives can be achieved by careful surgery. Total thyroidectomy associated with prophylactic lymphadenectomy of the central compartment was found to achieve these objectives, although in the absence of data from randomized trials, its role remains controversial.*

KEY WORDS: Carcinoma differenziato tiroide - Tiroidectomia - Linfettomia.  
Differentiated thyroid carcinoma - Thyroidectomy - Lymphadenectomy.

Università degli Studi di Genova  
DISC, Unità Operativa di Chirurgia Generale ed Endocrina  
(Direttore Prof. G.C. Torre)

Relazione presentata in occasione del "XXIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinochirurgia"  
Palermo, 24-26 giugno 2010

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Il carcinoma differenziato della tiroide è la causa del 94,5% delle neoplasie maligne endocrine ed è responsabile del 65,9% dei decessi dovuti a tumore endocrino (1). Rappresenta il 90% di tutti i tumori della tiroide e si manifesta come carcinoma papillare nel 90% dei casi (2-4).

L'incidenza del carcinoma differenziato della tiroide è aumentata drammaticamente delle ultime tra decadi: negli USA l'incidenza annua è passata dal 3.6/100.000 nel 1973 all'8.7/100.000 nel 2002 (3, 5) con incremento percentuale del 240% (1).

In particolare, è stato descritto nel 2002 un aumento di incidenza di carcinoma papillare 2,9 volte superiore rispetto al 1998. Ruolo fondamentale nell'interpretazione di questi dati va attribuito ad una sempre più accurata e precoce diagnosi: va segnalato infatti, che questo incremento è dovuto a diagnosi di neoplasia papillare inferiore a 1 centimetro nel 49% dei casi e inferiore a 2 cm nel 87% dei casi (3).

È stato ampiamente dimostrato come il carcinoma differenziato della tiroide sia caratterizzato da un'eccellente prognosi a lungo termine, con tassi di sopravvivenza a 10 anni del 93-98% per il carcinoma papillare e dell'85-92% per il carcinoma follicolare (4).

Nonostante questo, in casistiche a follow-up lunghi, sono stati descritti tassi di recidiva di malattia fino al 35% (6).

Le metastasi linfonodali locoregionali sono presenti frequentemente nei carcinomi papillari, con incidenza descritta tra il 56 e il 90% (1, 4). Anche nei microcarcinomi papillari sono stati descritti linfonodi metastatici nel 50% dei casi (4) e, in casistiche di pazienti sottoposti a linfectomia profilattica del comparto centrale, sono state descritte metastasi subcliniche in più del 65% (7, 8).

Nonostante in passato non sia stato attribuito un significato prognostico alle metastasi linfonodali (7), nell'ultimo decennio è stato dimostrato come queste possano influire sulla percentuale di recidive locoregionali di carcinoma differenziato della tiroide che possono manifestarsi nel 20-59% (7, 8), in relazione alle caratteristiche del tumore primitivo e al tipo di metastasi linfonodale presente al primo intervento. È stato infatti dimostrato come pazienti con micrometastasi dei linfonodi locoregionali (con infiltrazione del linfonodo da parte di cellule neoplastiche in aggregati inferiori ai 2 mm), presentassero una percentuale di recidiva locale significativamente inferiore rispetto a pazienti con macrometastasi (6).

Uno studio pubblicato in base all'analisi del database SEER (Surveillance, Epidemiology and Results) ha dimostrato come le metastasi linfonodali locoregionali rappresentassero un fattore di rischio indipendente sulla sopravvivenza nei pazienti affetti da carcinoma follicolare o con carcinoma papillare ed età superiore ai 45 anni (9).

Questo rinnovato interesse nei confronti della malattia metastatica linfonodale ha indotto un passaggio progressivo a trattamenti chirurgici più "aggressivi", nell'intento di perseguire una ridotta incidenza di recidive locoregionali (6).

Analizzando le linee guida più recenti formulate a livello internazionale (3, 10, 11), si può evidenziare come si sia progressivamente consolidato il ruolo della linfectomia profilattica del comparto centrale (VI livello) nel trattamento chirurgico dei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide.

Il protocollo pubblicato nelle linee guida 2009 della American Thyroid Association (3) sancisce, in modo ancora più netto rispetto al precedente protocollo redatto nel 2006 (12, 13), il ruolo della linfectomia cervicale terapeutica e di quella profilattica. Il protocollo ATA 2006, infatti riportava: "...routine central neck compartment (level VI) node dissection should be considered...", mentre quello 2009: "...should accompany total thyroidectomy..." nei pazienti con linfoadenomegalie laterocervicali, mentre riguardo la linfectomia centrale profilattica nel 2009 si inserisce la frase "may be performed...".

Viene quindi definito (punti 27 a e 28) come la linfectomia cervicale terapeutica vada eseguita in pazienti con evidenza di metastasi dei linfonodi cervicali e preveda l'asportazione dei linfonodi del comparto centrale (delfici, pretracheali, paratracheali, peritiroidei) (1) e laterocervicale (livello II, III, IV, V). A tale procedura viene riconosciuto un ruolo nel miglioramento del controllo della malattia locoregionale, nella riduzione del dosaggio necessario di radioiodio, nel miglioramento della sopravvivenza (12).

Per quanto riguarda la linfectomia profilattica, ne è suggerita l'esecuzione con raccomandazione di tipo "C" (in base ad opinione degli esperti) nei pazienti senza evidenza di malattia metastatica linfonodale, in particolare, negli stadi avanzati T3 e T4, per i quali è stata dimostrata una maggiore incidenza di metastasi linfonodali. Potrebbe eventualmente non essere eseguita in caso di tumori di piccole dimensioni e nei carcinomi follicolari (1, 12, 14). A tale procedura viene riconosciuto un ruolo per una stadiazione più accurata della neoplasia e, di conseguenza, per indicare il più corretto trattamento radiometabolico riferito al singolo paziente (12).

Analizzando le linee guida dell'European Society of Medical Oncology (ESMO) (10) 2008, emerge l'indicazione ad una dissezione "compartment oriented" nei casi di provate metastasi linfonodali, mentre si riconosce alla linfectomia profilattica del comparto centrale, in assenza di dimostrazione che possa avere un ruolo nella riduzione dei tassi di recidiva e mortalità, la possibilità di fornire una accurata stadiazione della neoplasia per indirizzare verso un più adeguato trattamento e follow-up post-operatori.

Infine, dall'analisi delle linee guida redatte dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nel 2010, emerge l'indicazione a eseguire la linfectomia laterocervicale e del comparto centrale in caso di metastasi linfonodali, mentre si suggerisce la linfectomia profilattica del comparto centrale in assenza di evidenti metastasi linfonodali con raccomandazione di tipo 2B (possibile beneficio nel ridurre i rischi di recidiva) (11).

L'analisi delle linee guida sopra riportate offre vari punti di riflessione riguardo il ruolo della linfectomia profilattica del VI livello.

In tutti i protocolli viene sempre sottolineata la necessità di eseguire questo tipo di intervento presso centri di eccellenza, in modo da ridurre al minimo il rischio di complicanze correlato a questa tecnica. Emerge, inoltre, la necessità di un'accurata valutazione ecografica preoperatoria delle stazioni linfonodali cervicali, riconoscendo un limite di tale metodica nello studio del comparto centrale (1).

Volendo elencare i "pro" legati a questo tipo di intervento, questi sono rappresentati da un'accurata stadiazione del paziente (possibile passaggio da Nx a N+), probabile (assenza di controlli randomizzati) riduzione della percentuale di recidiva e miglioramento della sopravvivenza (15), mantenimento di bassi livelli di tireoglobulina (16), riduzione del dosaggio di radio-iodio e del rischio di reinterventi sul comparto centrale in un secondo tempo (1).

Elementi a sfavore della linfectomia profilattica del livello VI, d'altra parte, sono fondamentalmente legati alla percentuale di complicanze sia per quanto riguarda l'ipoparatiroidismo che per quanto riguarda le lesioni ricorrenti (1). A tale proposito è già stata sottolineata in precedenza la necessità di afferenza di questi pazienti a centri di eccellenza (6). Alcuni autori, inoltre, per ridurre il rischio di ipoparatiroidismo, hanno proposto l'esecuzione di linfectomia del comparto centrale con preservazione dei linfonodi paratracheali controlaterali alla neoplasia (17) o l'esecuzione della tiectomia monolaterale (18).

Nel trattamento chirurgico della metastasi linfonodali cervicali da carcinoma differenziato della tiroide, un capitolo a parte è rappresentato dalla linfectomia delle recidive linfonodali. Analizzando le linee guida dell'ATA (3), emerge il ruolo elettivo per il trattamento chirurgico di queste, in assenza di metastasi a distanza. La raccomandazione n° 50 a prevede, in questi pazienti, una linfectomia comprendente i comparti centrali e latero-cervicali (raccomandazione di tipo B). La n° 50 b riguarda pazienti già sottoposti a linfectomia "compartment oriented" in precedenti interventi e sottolinea l'utilità di tecniche "targeting" (chirurgia radioimmunoguidata, ETG intraoperatoria...) per eseguire una linfectomia mirata del linfonodo metastatico e ridurre così la percentuale di complicanze (12).

In conclusione, l'obiettivo del trattamento del carcinoma differenziato della tiroide non è più solo quello di ridurre semplicemente la mortalità dei pazienti affetti da questa neoplasia, ma quella di ottenerne una adeguata stadiazione, facilitarne il trattamento radiometabolico, ottenere livelli indosabili di tireoglobulina, evitare la necessità di reinterventi per recidiva, renderne più semplice il follow-up.

Tutti questi obiettivi possono essere ottenuti mediante un accurato intervento chirurgico. La tiroidectomia totale associata a linfectomia profilattica del comparto centrale sembra poter perseguire questi obiettivi, anche se, in assenza di dati provenienti da studi randomizzati, il suo ruolo rimane ancora controverso.

## Bibliografia

1. Carling T, Long WD, Uldesman R. Controversy surrounding the role of routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. *Curr Opin in Oncology* 2010; 22: 30-4.
2. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2007; 31: 895-904.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1167-1214.
4. Cognetti DM, Pribitkin EA, Keane WM. Management of the neck in differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2008; 17: 157-173.
5. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices and prospects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 493-505.
6. Cranshaw IM, Carnaille B. Micrometastases in thyroid cancer. An important finding? *Surg Oncol* 2008; 17: 253-258.
7. So YK, Son YI, Hong SD et al. Subclinical lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a study of 551 resections. *Surgery* 2010 in press.
8. Pelttari A, Laitinen K, Schalin-Jantti C, Valimaki MJ. Long-term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment. *Clin Endocrinol* 2008; 69: 323-331.
9. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE. The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 2008; 144: 1070-77.
10. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Jost L. Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008; 19 (supplement 2): ii99-ii101.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN 2010 clinical practice guidelines in oncology, thyroid carcinoma.
12. Hartl DM, Travagli JP. The updated ATA guidelines for management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: a surgical perspective. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1149-51.
13. Wartofsky L. Highlights of the ATA guidelines for patients with thyroid nodules or differentiated thyroid carcinoma: the 2009 revision. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1139-43.
14. Puxeddu E, Filetti S. The 2009 ATA guidelines for management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: progress of the road from consensus-to evidence-based practice. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1145-47.
15. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246:

- 375-81.
16. Sywak M, Cornford L, Roach P et al. Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 2006; 140: 1000-5.
  17. Son YI, Jeong HS, Baek CH et al. Extent of prophylactic lymph node dissection in the central neck area of the patients with papillary thyroid carcinoma : comparison of limited versus comprehensive lymph node dissection in a 2 year safety study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (7): 2020-6.
  18. El Khatib Z, Lamblin J, Aubert S et al. Is thymectomy worthwhile in central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer? *World J Surg* 2010 in press.
-