

# La linfadenectomia nei carcinomi della tiroide



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 187-197

Luca Cozzaglio, Massimiliano Coladonato, Roberto Doci, Leandro Gennari\*

Unità Operativa di Chirurgia Generale Oncologica, \*Dipartimento di Chirurgia, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (Milano)

## The lymph node dissection in thyroid carcinoma

*Rule and indications of lymph node dissection (LD) in thyroid carcinoma is still under debate because of the biological variety of different histological types and the difficulty to have an accurate preoperative diagnosis of metastatic lymph nodes; moreover prognostic factors of metastatic lymph nodes are still unclear.*

*The AA. have separately analyzed different thyroid carcinomas and different clinical situations requiring thyroid LD. Metastatic lymph nodes from differentiated carcinomas, including papillary and follicular type, range from 12 to 90% and apparently do not worsen the prognosis. Level II-VI LD is indicated in presence of metastatic lymph nodes or macroscopic nodal recurrence after a previous LD. No prognostic advantages have been demonstrated when LD is performed without clinical or instrumental evidence of metastatic disease, including suspected recurrence characterised only by plasma Thyreoglobulin increased values.*

*Lymph node metastases from medullary carcinoma range from 25 to 63%. Level II-VI LD is indicated if node metastases are present, whereas prophylactic LD, confined to level VI, is always recommended. Controversies still remain about: 1) LD extension whether it is prophylactic (level VI vs. II-VI) or in case of nodal involvement (levels II-VI monolateral or bilateral), 2) LD indications in case of an increased plasma Calcitonin levels during the follow-up after total thyroidectomy, without clinical or instrumental evidence of nodes involvement.*

*Anaplastic carcinoma represents 5% of all thyroid carcinomas; it is the most aggressive type with an early tendency to invade surrounding organs and to give metastases; prognosis is very poor.*

*LD is indicated only for a palliation in cases with compression syndromes.*

KEY WORDS: Cervical lymph node dissection, Lymph node metastases, Thyroid cancer.

## Introduzione

La linfadenectomia (LD) cervicale nella cura del carcinoma della tiroide è a tutt'oggi un argomento molto dibattuto, per cui non è così raro trovare ampie disparità di trattamento sia tra chirurghi di nazionalità diverse che tra chirurghi della stessa nazione, anche con esperienze culturali e professionali molto simili.

In generale l'indicazione alla LD regionale nella cura delle neoplasie epiteliali è ancora molto discussa, in quanto non è ancora del tutto chiaro il ruolo svolto dai linfonodi. I linfonodi infatti, oltre ad essere una barriera al passaggio di cellule tumorali penetrate nelle vie linfatiche, sarebbero una delle sedi principali della risposta

immunitaria al tumore; quindi la loro presenza e la loro preservazione potrebbero essere utili. È possibile però che i linfonodi metastatici siano a loro volta sorgente di metastasi a distanza, da qui la necessità di trattarli come i tumori dai quali hanno avuto origine. Infine in molti tipi di neoplasie epiteliali è stata dimostrata una correlazione tra stato linfonodale e prognosi che consente di identificare i pazienti a rischio di sviluppare una recidiva e quindi candidabili ad una terapia adiuvante. L'asportazione dei linfonodi potrebbe quindi essere importante sia dal punto di vista curativo che di definizione dell'aggressività biologica e quindi di stadiazione e di prognosi.

Semplificando all'estremo il problema possiamo affermare che in questo momento il chirurgo si comporta con intenti curativi, quindi con linfadenectomie profilattiche estese, laddove il carcinoma sia scarsamente sensibile alle terapie adiuvanti quali la chemioterapia, la radioterapia e le terapie biologiche (ormonoterapia, immunoterapia, terapia genica), come ad esempio il carcinoma gastrico;

Per la corrispondenza: Dott. Luca Cozzaglio, Unità Operativa di Chirurgia Generale Oncologica, Istituto Clinico Humanitas, via Manzoni 56, 20089 Rozzano (Milano) (e-mail luca.cozzaglio@humanitas.it).

al contrario nei casi ad elevata suscettibilità di cura non chirurgica, come ad esempio il carcinoma della mammella, gli interventi sui linfonodi sono indicati in presenza di metastasi linfonodali (ML) clinicamente evidenti oppure sono mirati ad avere informazioni sull'aggressività della malattia tramite l'asportazione del linfonodo sentinella.

Nel carcinoma della tiroide il ragionamento sopra enunciato non è applicabile così semplicemente per la complessità delle situazioni. Innanzi tutto per la diversità biologica dei carcinomi differenziati (papillare e follicolare) rispetto al midollare e all'anaplastico e secondariamente per il momento in cui ci si trova a trattare il paziente:

- 1) al momento della diagnosi, senza evidenza clinica e strumentale di adenopatie metastatiche;
- 2) alla diagnosi, ma in presenza di adenopatie metastatiche;
- 3) alla prima recidiva linfonodale;
- 4) ad una successiva recidiva.

Infine è da ricordare come siano estremamente diverse le possibilità e l'efficacia delle terapie non chirurgiche nei diversi tipi di carcinomi: infatti troviamo le forme differenziate estremamente sensibili all'ormonoterapia e alla radioterapia metabolica accanto alle forme anaplastiche che sono resistenti a qualsiasi terapia antiblastica.

Per cercare di chiarire il problema della LD nel carcinoma tiroideo, definiremo prima i limiti anatomici dei linfonodi interessati, quindi analizzeremo separatamente i vari tipi di carcinoma nelle diverse situazioni in cui si può imbattere il chirurgo.

## Anatomia dei linfonodi cervicali

Le stazioni linfonodali cervicali sono classificate dal punto di vista anatomo-chirurgico in sei livelli <sup>1</sup>.

Livello I, gruppo sottomandibolare e sottomentoniero: è delimitato superiormente dalla mandibola, inferiormente dall'osso joide e lateralmente dal muscolo digastrico.

Livello II, gruppo giugulare superiore: comprende i linfonodi posti attorno al terzo superiore della vena giugulare interna e del nervo accessorio spinale. È delimitato superiormente dalla base cranica, inferiormente dalla biforcazione carotidea, posteriormente dal bordo posteriore e anteriormente da quello laterale del muscolo sterno-cleido-mastoideo.

Livello III, gruppo giugulare medio: comprende i linfonodi attorno al terzo medio della vena giugulare interna. Si estende dalla biforcazione carotidea superiormente al muscolo omo-joideo inferiormente, i limiti posteriore e anteriore sono forniti come per il livello II dal muscolo sterno-cleido-mastoideo.

Livello IV, gruppo giugulare inferiore: comprende i linfonodi attorno al terzo inferiore della vena giugulare interna. Il limite superiore è dato dal muscolo omo-joideo, quello inferiore dalla clavicola, il muscolo sterno-cleido-mastoideo completa i limiti posteriore e anteriore.

Livello V, gruppo triangolare posteriore: comprende i linfonodi spinali inferiori, dell'arteria cervicale trasversa e sopraclavicolari. Il triangolo anatomico è formato dal muscolo trapezio posteriormente, dal muscolo sterno-cleido-mastoideo anteriormente e dalla clavicola come base. Livello VI, compartimento centrale del collo: comprende i linfonodi pre-laringei, ricorrentiali, pre e paratracheali.

L'insieme dei livelli II, III e IV forma il compartimento laterale del collo. In situazioni particolari possono esservi localizzazioni metastatiche anche al livello VII cioè dei linfonodi infraclavicolari e del mediastino antero-superiore.

La rete linfatica a partenza dalla tiroide è piuttosto complessa e spesso può non esserci una corrispondenza tra sede di origine del carcinoma e livello della stazione linfonodale metastatica (2); in linea di massima la porzione infero-mediale della ghiandola drena verso i linfonodi del livello VI e successivamente del IV e del VII, la porzione laterale verso i livelli II-IV, mentre la porzione superiore e l'istmo verso i linfonodi pre-laringei (delfici) del livello VI e verso il III.

## I Carcinomi differenziati

Il termine di carcinoma differenziato comprende i carcinomi papillari (CP) e follicolari (CF).

Queste due entità vengono spesso trattate insieme anche se il loro comportamento biologico e la loro tendenza a dare ML non sono uguali. In particolare il CP ha un frequenza di ML superiore, variabile dal 30 al 90% <sup>3,4</sup>, mentre il CF si assesta tra il 12 e il 30% <sup>4,5</sup> e la variante follicolare del CP ha una frequenza intermedia tra i due <sup>6</sup>.

Oltre all'istotipo esistono altri fattori di rischio per lo sviluppo di ML: la giovane età <sup>7</sup>, la mancanza di una capsula peritumorale, l'estensione extra tiroidea del carcinoma e la sua invasione vascolare <sup>8</sup>. Rimane ancora controverso se vi sia una correlazione tra dimensioni del tumore e comparsa di ML <sup>8,9</sup>, e tra marcatori biologici, in particolare l'espressione di p 53 e di EGF-R, e ML <sup>10</sup>.

Per quanto riguarda la sede delle ML abbiamo già detto come non sempre vi sia una corrispondenza tra sede del tumore e livello linfonodale; è stata infatti riportata la presenza di un salto di livello (skip metastases) nel 18-20% dei pazienti <sup>11, 12</sup>. La localizzazione al livello I è estremamente rara, mentre il rischio di localizzazioni bilaterali è circa del 30% quando il tumore è confinato ad un lobo, aumentando in caso di coinvolgimento di entrambi i lobi o dell'istmo <sup>13</sup>.

Alla luce dei dati sinora riportati sarebbe logico procedere sempre e comunque ad una LD cervicale bilaterale. Il problema però è reso più complesso dal valore prognostico dato alle ML; infatti parecchi lavori hanno dimostrato che la presenza di ML non influisce sulla sopravvivenza dei pazienti con carcinoma papillare <sup>3,14</sup>.

Altri studi più particolareggiati hanno però suggerito che la presenza di ML si accompagnerebbe ad un aumento delle recidive locali e ad un peggioramento della sopravvivenza nei pazienti con più di 45 anni solo nel caso siano bilaterali o localizzate al mediastino o in caso di invasione tumorale oltre la capsula linfonodale<sup>15,16</sup>. Infine secondo alcuni Autori<sup>15</sup> la differenza nella mortalità per i pazienti con ML si evidenzerebbe solo dopo più di 20 anni di follow-up.

#### PAZIENTI SENZA EVIDENZA DI METASTASI LINFONODALI

La presenza di ML in sede preoperatoria viene comunemente accertata con l'esame obiettivo e l'ecografia del collo. Indagini diagnostiche più complesse e costose, quali TAC, RMN, FDG-PET e scintigrafia MIBI, potrebbero aggiungere informazioni soprattutto per la localizzazione mediastinica<sup>17</sup>, ma per ora non vengono utilizzate routinariamente. In sede intraoperatoria, anche per i carcinomi differenziati della tiroide, come per altri tumori quali il melanoma e il carcinoma mammario, è stato sperimentata l'identificazione del linfonodo sentinella, sia con il colorante<sup>11</sup> che con il radiocolloide<sup>18</sup>. L'ipotesi teorica è che la localizzazione metastatica ai linfonodi segua un ordine preciso, per cui la negatività del primo linfonodo (che viene chiamato "sentinella") drenante l'area dove è localizzato il carcinoma, corrisponda all'assenza assoluta di ML; da qui l'indicazione di procedere alla LD profilattica solo nei casi in cui il linfonodo sentinella sia sede di metastasi. L'esiguità delle casistiche, la disomogeneità delle tecniche, le difficoltà intrinseche legate alla variabilità della rete linfatica e delle stazioni linfonodali rendono ragione di risultati per ora abbastanza deludenti, essendo la frequenza media di identificazione del linfonodo sentinella del 91% (limiti 6-100%) e l'accuratezza nel predire lo stato degli altri linfonodi variabile da 80 a 100%<sup>19</sup>.

Sulla base delle conoscenze di frequenza delle ML, soprattutto nei linfonodi del livello VI, alcuni autori ne suggeriscono l'asportazione (mono o bilaterale) in caso di localizzazione del carcinoma all'istmo o ad entrambi i lobi. Tale atteggiamento potrebbe essere giustificato soprattutto in pazienti ad alto rischio di sviluppare metastasi linfonodali o con fattori prognostici negativi, come per quelli di età superiore a 45 anni, con un tumore che si estende oltre la capsula tiroidea o di dimensione superiore ai 4 centimetri<sup>9,13,20</sup>. La LD profilattica del livello VI non ha sinora dimostrato alcun reale vantaggio prognostico, mentre aumenterebbe la morbilità postoperatoria; JF Henry ed al. riportano infatti un aumento significativo dell'ipoparatiroidismo postoperatorio, sia temporaneo che definitivo, che nella loro esperienza passa dal 8 al 14%, e dallo 0 al 4% rispettivamente<sup>20</sup>.

L'estensione della LD profilattica al compartimento laterale (livelli II, III e IV) mono o bilaterale è ancora più discussa, soprattutto perché a fronte di un impegno chirurgico più consistente, gravato da un'aumentata morbilità, non vi è un miglioramento della sopravvivenza

rispetto alla LD eseguita nel momento in cui si evidenziano le ML<sup>21</sup>.

Il nodo centrale del problema è il reale significato delle ML occulte, cioè quelle non apprezzabili clinicamente ed ecograficamente; JN Attie ed al. riportano che il 78% dei pazienti con ML nel compartimento centrale aveva anche ML in quello laterale; gli stessi autori però, analizzando un'altra casistica di pazienti con ML al livello VI non sottoposti a LD del compartimento laterale, affermano che nessuno aveva sviluppato metastasi in questi livelli dopo un follow-up di 1-34 anni<sup>22</sup>. Secondo altri autori, in situazioni analoghe, la frequenza clinica di ML nel compartimento laterale è inaspettatamente molto bassa, variando dal 7 al 15%<sup>23,24</sup>.

La presenza di ML controlaterali alla sede del carcinoma è piuttosto rara, perlopiù associata alle forme avanzate T3 o T4 e di preferenza localizzata nel compartimento centrale<sup>25</sup>.

In conclusione la LD profilattica nel trattamento del CP e CF non sembrerebbe dare vantaggi, a fronte di un aumento della morbilità postoperatoria, dei tempi di degenza e dei costi.

In casi selezionati per età del paziente, dimensioni del tumore e sua estensione oltre la capsula tiroidea, il completamento della tiroidectomia con la LD del livello VI potrebbe essere utile (anche se non vi sono sufficienti dati in letteratura che lo dimostrino) in quanto andrebbe a "bonificare" una sede dove un'eventuale reintervento esporrebbe il paziente ad un alto rischio di ipoparatiroidismo e di lesioni ricorrenti. In questa situazione alcuni autori, per ridurre l'evenienza di lesioni ricorrenti, consigliano il monitoraggio intraoperatorio delle corde vocali per mezzo di elettrodi posizionati endoscopicamente<sup>26</sup>.

Vi è infine da considerare l'efficacia della radioterapia metabolica sulle ML occulte, che potrebbe spiegare come una loro eventuale alta incidenza non si traduca in un peggioramento della prognosi.

#### PAZIENTI CON EVIDENZA DI METASTASI LINFONODALI

In presenza di ML la dissezione linfonodale è la terapia di prima scelta, anche nelle localizzazioni che alla scintigrafia total-body captano lo I<sup>131</sup>I; infatti in questi casi il solo trattamento radiometabolico espone ad una recidiva nel 47% dei pazienti<sup>27</sup>.

Per quanto riguarda l'estensione dell'intervento chirurgico, è da evitare la sola asportazione selettiva dei linfonodi sospetti ("berry picking") perché espone ad un alto tasso di recidive locali<sup>28</sup>, mentre è da preferire la dissezione radicale modificata del collo con conservazione del nervo spinale accessorio, della vena giugulare interna, del muscolo sterno-cleido-mastoideo e con asportazione delle stazioni linfonodali II-VI.

L'infiltrazione neoplastica dei nervi cranici X, XI o XII, del muscolo sterno-cleido-mastoideo e della vena giugulare interna è molto rara, e solo in questi casi è indicato un loro sacrificio. Il livello I normalmente non è com-

preso nella LD, ma si raccomanda la dissezione in caso di un suo coinvolgimento accertato pre o intraoperatoriamente o in caso di evidenti ML al livello II.

#### PAZIENTI CON RECIDIVA DI METASTASI LINFONODALI DOPO LINFADENECTOMIA

La presenza di ML in una sede già sottoposta a LD pone una serie di problemi sul trattamento che devono essere affrontati collegialmente dal chirurgo, dall'endocrinologo, dal medico nucleare e dal radioterapista.

Il primo aspetto è la localizzazione della sede di malattia; infatti, la recidiva può essere individuata clinicamente, con ecografia, TAC, RMN, con la scintigrafia total-body o per la presenza di elevati valori di Tireoglobulina.

In caso di malattia evidente, se sussistono i criteri di reseccabilità, è consigliabile procedere all'intervento chirurgico, anche in caso di captazione alla scintigrafia total-body. La radioterapia metabolica è infatti efficace soprattutto nelle masse inferiori al centimetro di diametro<sup>29</sup>, mentre in quelle più voluminose, secondo alcuni autori, risulta inefficace nel 80% dei casi, esponendo ad un alto rischio di mancata guarigione<sup>30,31</sup>.

Quindi la sequenza più efficace è prima l'intervento chirurgico e poi la radioterapia metabolica. L'intervento chirurgico è spesso reso complesso dalla presenza di fibrosi cicatriziale, che espone al rischio di non asportare completamente la malattia metastatica e di provocare complicanze quali ipoparatiroidismo, deficit ricorrentiale, fistole linfatiche. Per cercare di ovviare a questi inconvenienti è stata proposta la chirurgia radio-guidata in presenza di metastasi captanti 131 I. Tale interessante metodica consiste nella somministrazione di 131 I, nell'acquisizione della scintigrafia total-body e quindi nella ricerca intraoperatoria delle metastasi che hanno captato lo iodio radioattivo mediante una sonda rivelatrice di radiazioni gamma. I dati riportati da JP Travagli ed al. dimostrano che nel 42% dei pazienti la sonda ha permesso di localizzare intraoperatoriamente ML non localizzate con la scintigrafia total-body preoperatoria; inoltre l'utilizzo della sonda ha dato un contributo determinante all'intervento chirurgico nell'86% dei casi e in particolare: nel 22% per una localizzazione anomala, nel 20% per il riconoscimento delle metastasi all'interno di tessuto fibro-sclerotico e nel 44% per averne reso più facile l'asportazione<sup>32</sup>.

Dati così incoraggianti non giustificano però l'esecuzione di una chirurgia limitata unicamente ai linfonodi captanti lo 131 I; in questo studio si dimostra infatti che nel 26% dei pazienti vi erano ML non evidenziate né dalla scintigrafia preoperatoria né intraoperatoriamente dalla sonda<sup>32</sup>. Quindi l'intervento indicato è sempre la dissezione completa dell'area interessata che, sempre secondo i dati di questa pubblicazione, ottiene una negativizzazione della scintigrafia total-body postoperatoria nel 93% dei pazienti<sup>32</sup>.

In caso di ripresa di malattia diagnosticata solo da un

aumento della Tireoglobulina serica o più raramente da un aumento dei soli anticorpi anti Tireoglobulina<sup>33</sup>, e non localizzabile clinicamente, con ultrasuoni e scintigrafia 131 I, bisogna ricorrere a tutti i mezzi diagnostici disponibili come la TAC, la RMN, la FDG-PET per identificarne la sede. La sensibilità della 131 I scintigrafia total body per la presenza di metastasi è circa del 50-80% con una specificità; la presenza di scintigrafia negativa e valori di Tireoglobulina elevati (>10 mg/ml) significa che le cellule tumorali non captano lo 131 I oppure che le dimensioni del tumore sono troppo piccole per essere visualizzate. Se anche con le metodiche più sofisticate non si riesce a localizzare la sede di malattia si pone il problema di cosa fare. Al riguardo esistono ancora molte controversie<sup>35</sup>: la radioterapia metabolica comporterebbe una diminuzione della Tireoglobulina sierica nel 75% dei pazienti<sup>36</sup>, mentre il solo reintervento a livello dei linfonodi cervicali, pur diminuendo significativamente i livelli della Tireoglobulina, porterebbe ad una remissione della malattia solo nel 20% circa dei pazienti<sup>37</sup>.

La radioterapia dall'esterno è infine considerata come la terza linea terapeutica dopo la chirurgia e la radioterapia metabolica, sia come trattamento di completamento che come unica terapia in presenza di lesioni non asportabili (infiltrazione della trachea, delle vertebre, della carotide) e non captanti lo 131 I<sup>38</sup>.

## Il Carcinoma Midollare

Il carcinoma midollare (CM) origina dalle cellule parafollicolari C e rappresenta il 5-10% di tutti i tumori tiroidei. Si presenta per il 70-80% in forma sporadica mentre per il 20-30% in forma familiare ereditaria o associata a quadri di neoplasia endocrina multipla tipo MEN2A e MEN2B.

Il CM ha una sopravvivenza a 10 anni che varia dal 47% al 78%<sup>39,40</sup>, con una prognosi peggiore dei carcinomi differenziati ma migliore di quello anaplastico; ad esso sono addebitabili circa il 13% delle morti da carcinoma tiroideo. Non ha la capacità di captare lo 131 I e quindi non si avvale della scintigrafia total body nella diagnosi e della radioterapia metabolica nel trattamento delle recidive; non produce Tireoglobulina (ad eccezione delle rare forme miste caratterizzate dall'associazione di cellule C e di cellule follicolari), bensì una varietà di ormoni, pro-ormoni, enzimi e altri "marcatori" biologici estremamente utili per la diagnosi e per il follow-up. Dal punto di vista clinico vengono utilizzati, in ordine di importanza, attendibilità e specificità: la Calcitonina, il CEA e la Cromogranina A.

Praticamente tutti i CM palpabili producono Calcitonina<sup>41</sup>; accanto ad essi esistono anche i microcarcinomi, caratterizzati da livelli patologici di Calcitonina in assenza di noduli diagnosticabili clinicamente od ecograficamente. Un aumento dei valori della Calcitonina serica in assen-

za di noduli palpabili non è però unicamente espressione di un microcarcinoma midollare, ma può essere anche causato da un'iperplasia delle cellule C, che è una forma pre-neoplastica di CM. La possibilità di porre una diagnosi precoce di queste forme è aumentata dall'esecuzione di test per incrementare la secrezione di Calcitonina mediante somministrazione di Pentagastrina o calcio<sup>42</sup>. Il livello di Calcitonina è direttamente proporzionale alle dimensioni del tumore, alla presenza di ML sia a livello latero cervicale che mediastinico<sup>43, 44</sup> e alla presenza di metastasi a distanza<sup>44</sup>.

La prognosi e l'efficacia del trattamento del CM sono correlate allo stadio<sup>45</sup>, all'età (peggiore sopra i 45 anni)<sup>45</sup>, al sesso (peggiore per i maschi), all'eventuale presenza di una MEN2B (fattore prognostico negativo)<sup>46</sup>.

La chirurgia è senz'altro la terapia più efficace e la prognosi finale dipende dalla completa asportazione del tumore e delle sue eventuali ML in occasione del primo intervento chirurgico.

ML sono precocemente presenti nel 25-63% dei casi<sup>47</sup> e la loro frequenza si correla con lo stadio; nei 440 pazienti analizzati da J Ukkat ed al. essa è variata dal 17% nei T1 al 100% nei T4<sup>41</sup>.

La presenza di ML si correla con la prognosi<sup>48</sup>; SKG Grebe ed al. riportano che dopo 20 anni di follow-up la mortalità dei pazienti senza e con ML è stata 3.5 e 24% rispettivamente<sup>49</sup>. Secondo altri autori invece,<sup>45, 50</sup> benché la presenza di ML si associ ad un rischio aumentato di persistenza o di recidiva di malattia, alla luce di una valutazione multifattoriale essa non risulterebbe un fattore prognostico negativo indipendente, in quanto l'estensione del tumore (parametro T nella stadiazione TNM) si correla anche con la presenza di metastasi a distanza (M) che passano da 0% nei T1 a 81% nei T4<sup>41</sup>.

La mancata normalizzazione dei livelli postoperatori di Calcitonina è indicativa di persistenza di malattia, generalmente attribuibile a localizzazione microscopica nei linfonodi regionali. Il livello preoperatorio basale di Calcitonina è predittivo di una sua remissione postoperatoria; R Cohen ed al. riportano la normalizzazione del suo valore (< 10 pg/mL) in 44 su 45 pazienti con valore preoperatorio inferiore a 50 pg/mL<sup>44</sup>. Se la Calcitonina basale e dopo stimolazione con Pentagastrina rimangono al di sotto di 10 pg/mL a distanza di sei mesi dall'intervento il paziente può considerarsi praticamente guarito, anche se questo non consente di interrompere il follow-up in quanto comunque circa il 3% di questi pazienti ha una recidiva dopo un tempo medio di 3 anni circa<sup>51</sup>. L'andamento della malattia metastatica è spesso indolente, ma può portare alla morte e le terapie non chirurgiche (radioterapia esterna, chemioterapia, radioterapia metabolica con 131I MIBG o con gli anticorpi monoclonali anti-CEA marcati con 131I, le terapie con i modificatori della risposta biologica: octreotide, lanreotide, interferone) hanno un ruolo per lo più palliativo e sono utilizzate in caso di residui di malattia

dopo chirurgia o in caso di lesioni inasportabili<sup>47</sup>. Passeremo ora in rassegna le diverse situazioni che il chirurgo deve affrontare nel trattamento del CM

#### PAZIENTE CON DIAGNOSI BIOCHIMICA DI CARCINOMA MIDOLLARE

Questi pazienti hanno eseguito un dosaggio della Calcitonina serica nell'ambito di controlli periodici della funzionalità tiroidea in quanto portatori di una patologia tiroidea qualsiasi; non hanno alcun'evidenza clinica o strumentale di sospetto nodulo neoplastico e l'eventuale esame citologico è negativo per cellule tumorali maligne. E Mirallié ed al. riportano una diagnosi biochimica di CM, caratterizzata unicamente da un aumento della Calcitonina, in 31 su 8497 (0,36%) pazienti con patologia tiroidea benigna<sup>52</sup>, dato confermato anche da altre casistiche che riportano un'incidenza variabile dallo 0,51 allo 1,37%<sup>53,54</sup>.

La determinazione della Calcitonina serica con metodo IRMA, che usa anticorpi monoclonali anti-peptide specifici per la Calcitonina matura, considera normali i valori al di sotto di 10 pg/ml.

Solo occasionalmente pazienti con iperplasia delle cellule C o microcarcinomi midollari hanno normali valori basali di Calcitonina, mentre valori superiori alla norma si possono osservare anche durante la gravidanza, in alcune tiroiditi autoimmuni, nell'insufficienza renale grave o in presenza di altre neoplasie neuroendocrine come il carcinoma a piccole cellule del polmone e i carcinomi neuroendocrini del pancreas.

Il test di stimolazione della secrezione di Calcitonina alla Pentagastrina è applicato in caso di dosaggio basale dubbio. Dopo stimolazione il valore di Calcitonina è generalmente inferiore a 10 pg/ml e solo in una minoranza di casi può raggiungere i 50 pg/ml; valori che oltrepassano questa soglia sono predittivi di iperplasia delle cellule o di CM. Nei pazienti con altre neoplasie neuroendocrine la stimolazione con la Pentagastrina determina solo degli aumenti modesti di Calcitonina. La determinazione del CEA nella fase preclinica del CM non aiuta a fare la diagnosi differenziale tra microcarcinoma e iperplasia delle cellule C in quanto è generalmente normale e non aumenta dopo stimolo con la Pentagastrina. Nel microcarcinoma midollare ML sono presenti in circa il 10% dei pazienti, generalmente al livello VI, ed i livelli di Calcitonina serica si correlano con le dimensioni del tumore, le quali a loro volta si correlano con la presenza di metastasi linfonodali.

Il trattamento in caso di aumento della Calcitonina, confermato al test alla Pentagastrina, consiste nella tiroidectomia totale eventualmente associata alla LD del livello VI, qualora i valori di Calcitonina basale siano sopra i 30 pg/mL e quelli dopo stimolazione con Pentagastrina siano oltre i 200 pg/ml<sup>52, 55</sup>. E Mirallié ed al., esaminando una casistica di 71 pazienti e utilizzando questi limiti, riportano infatti un valore predittivo positivo del

92,5% e una specificità del 90% nel porre una diagnosi differenziale tra iperplasia delle cellule C e CM<sup>52</sup>. B Niederle e C Scheuba riportano una casistica di 34 pazienti nei quali il valore limite di Calcitonina per differenziare un'iperplasia delle cellule C da un CM sarebbe di 64 pg/mL per il valore basale e di 560 pg/mL dopo stimolazione con Pentagastrina<sup>56</sup>. È logico pensare che questi valori debbano essere presi come indicativi, rimanendo però in assoluto il parametro più preciso per guidare il chirurgo a porre indicazione alla sola tiroidectomia totale, quando pensa di trovarsi di fronte alla semplice iperplasia delle cellule C, piuttosto che ad aggiungere anche la LD del livello VI in caso di CM.

#### PAZIENTI CON UN NODULO PALPABILE DI CARCINOMA MIDOLLARE

Mentre nei CM più piccoli di 1 cm la frequenza di ML è del 11%<sup>57</sup>, in presenza di noduli che superano i 2 cm questa percentuale supera il 60%<sup>57</sup>. JF Moley e MK Debenedetti<sup>58</sup> riportano una casistica di 73 pazienti con CM comprendenti sia le forme sporadiche sia quelle associate alle sindromi MEN 2A e MEN 2B; nei 32 pazienti con CM monolaterale l'incidenza di ML era del 81% per il compartimento centrale, del 81% per il compartimento laterale (livelli II-VI) omolaterale e del 44% per quello controlaterale; le dimensioni medie del tumore erano di 2,7 cm. L'incidenza di ML nei 41 pazienti con CM bilaterale non era molto diversa: 78% per il compartimento centrale, 71% per il compartimento laterale sede del nodulo di maggiori dimensioni e 49% per quello controlaterale. In questa casistica sono però compresi pazienti sottoposti a LD dopo intervalli di tempo variabili dalla tiroidectomia e non è specificato se l'intervento sulle stazioni linfonodali era profilattico, determinato da un'evidenza clinica/strumentale di metastasi o da una recidiva diagnosticata dal solo aumento della Calcitonina serica. Per questo motivo l'intervento di LD bilaterale delle stazioni II- VI proposto da JF Moley e MK Debenedetti<sup>58</sup> per tutti i pazienti con un nodulo palpabile di CM e senza evidenza di ML non viene universalmente effettuato, ma spesso ci si limita alla LD del compartimento centrale bilaterale più o meno associata alla LD del compartimento laterale omolaterale<sup>57</sup>.

Nell'ambito dei diversi tipi di LD si devono sempre identificare le paratiroidi, eventualmente anche con l'ausilio della colorazione vitale con il blu di metilene, cercare di preservarle o altrimenti di trapiantarle nel muscolo sterno-cleido-mastoideo.

L'assenza di precise evidenze sulla più corretta estensione della LD, che tengano in considerazione sia la morbilità dell'intervento che il trattamento delle metastasi occulte, è dimostrata dal fatto che circa l'80% dei pazienti che sviluppa una recidiva ha avuto un primo intervento giudicato a posteriori inadeguato<sup>59</sup>, e che sino al 50% dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per CM non raggiunge nel postoperatorio una normalizzazione della Calcitonina serica<sup>60</sup>, segno di persistenza di malattia. La

malattia extra tiroidea è generalmente microscopica e di solito l'esplorazione chirurgica delle stazioni linfonodali, tramite ispezione e palpazione, è di per se poco efficace; sempre secondo JF Moley e MK Debenedetti avrebbe una sensibilità del 64% e una specificità del 71%<sup>58</sup>. I reinterventi in questo caso sono difficoltosi e gravati da un'alta morbilità; è infatti riportato, anche in centri specialistici, ipoparatiroidismo in oltre il 25% e paralisi ricorrente superiore al 6% dei casi<sup>61,62</sup>.

Il raggiungimento di una normalizzazione della Calcitonina serica postoperatoria è in ogni caso un importante fattore prognostico; E Modigliani ed al. riportano una sopravvivenza a 10 anni nel 97.7% dei pazienti con normalizzazione postoperatoria, contro il 70% per quelli che non l'hanno mai ottenuta<sup>39</sup>. D'altra parte anche atteggiamenti aggressivi di principio, come la LD bilaterale, rischiano di non raggiungere lo scopo dell'asportazione radicale della malattia. Il gruppo dell'Institut Gustave-Roussy di Villejuif riporta uno studio retrospettivo su 101 pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e LD bilaterale<sup>63</sup>; analizzando i dati di 96 pazienti valutabili, solo 59 (61%) avevano ottenuto la normalizzazione postoperatoria della Calcitonina e di questi ben 41 non avevano ML; erano quindi stati sottoposti ad una LD inutile, e solo 18 su 56 pazienti con ML avevano raggiunto nel postoperatorio la "guarigione biochimica", comprovata dalla normalizzazione dei livelli di Calcitonina. In sostanza una chirurgia con LD bilaterale di principio aveva ottenuto un risultato solo nel 19% dei pazienti esponendo oltre l'80% di questi ad un intervento inutile; inoltre solo nel 30% dei pazienti con ML l'intervento poteva considerarsi radicale.

Alla luce di questi dati, secondo alcuni autori, sarebbe consigliabile selezionare i pazienti candidabili ad una LD bilaterale in base ad alcuni fattori prognostici come il diametro superiore ai 2 cm, i valori basali di Calcitonina superiori a 500 pg/ml, o un CEA patologico<sup>64</sup>.

#### PAZIENTI CON METASTASI LINFONODALI CERVICALI

Nelle linee guida della Society of Surgical Oncology è indicata la LD monolaterale dei livelli II-VI in caso di linfonodi latero cervicali palpabili o in caso di metastasi al compartimento centrale e in questo caso di estendere la LD al compartimento laterale omolaterale alla sede del tumore<sup>65,66</sup>. Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network consigliano la LD bilaterale dei livelli II-VI in caso di CM a localizzazione tiroidea bilaterale<sup>67</sup>, mentre gli autori tedeschi consigliano, nel CM sporadico, l'estensione bilaterale ai livelli II-VI anche in presenza di sole ML monolaterali<sup>68,69</sup>. Questa discordanza ha fatto in modo che nessuna strategia terapeutica si sia imposta sulle altre nella pratica clinica ed esiste tuttora un grande dibattito sul tipo di trattamento da eseguire in quanto esistono molti dati che non supportano i presupposti enunciati da questi gruppi o società. Ad esempio A Machens ed al. hanno osservato la presenza di "skip metastases" nel 21% di 141

pazienti con ML da CM<sup>12</sup>, cioè l'interessamento del compartimento laterale in assenza di quello centrale; il presupposto che l'estensione della LD al compartimento laterale sulla base dell'interessamento di quello centrale sembrerebbe quindi essere fallace in 1 paziente su 5. JF Moley e MK Debenedetti hanno peraltro dimostrato che la bilateralità delle ML non è correlata alla mono o bilateralità tiroidea del CM<sup>58</sup>; inoltre negli stadi avanzati<sup>41</sup> e in caso di persistenza postoperatoria o di un rialzo della Calcitonina<sup>70</sup> la presenza di metastasi a distanza è estremamente frequente, anche se difficile da diagnosticare con i mezzi diagnostici usuali, in quanto la localizzazione epatica micronodulare è spesso evidenziabile solo con la laparoscopia<sup>70</sup>. Il vantaggio di un'aggressività chirurgica locale sarebbe pertanto vanificato dalla presenza e persistenza di malattia in altre sedi non altrimenti trattabili. Infine in 83 pazienti analizzati da A Machens ed al. la presenza contemporanea di ML latero cervicali e di estensione extra tiroidea del CM risulta altamente predittiva di ML a sede mediastinica e di metastasi a distanza<sup>43</sup>. Sulla base della possibile estensione al mediastino la scuola dell'Institut Gustave-Roussy di Villejuif<sup>63</sup> consiglia di estendere lo svuotamento al mediastino superiore, tramite una via di accesso cervicale o sternale, in caso di coinvolgimento macroscopico dei linfonodi del compartimento centrale. Questa tesi contrasta però con l'evidenza, riportata in articoli scientifici, che l'ispezione e la palpazione intraoperatoria dei linfonodi risulta scarsamente attendibile nel diagnosticare l'interessamento metastatico<sup>58</sup> e che un esame istologico estemporaneo intraoperatorio su tutti i linfonodi del livello VI non è praticamente attuabile.

Indipendentemente dal tipo di LD eseguita, la curabilità e la prognosi dei pazienti sembrerebbero, come in altri tumori, correlate al numero di linfonodi metastatici. C Scollo ed al. riportano normalizzazione della Calcitonina, dopo LD bilaterale dei livelli II-VI, nel 57% dei casi con meno di 10 ML, contro il 4% di quelli con più di 10 ML<sup>63</sup>. Da questi dati si deduce che anche una LD aggressiva non è mai molto efficace, se non addirittura inutile, nella gran parte dei pazienti con un maggior coinvolgimento metastatico, per cui è verosimile che al momento in cui si troverà una terapia non chirurgica efficace, quella chirurgica del paziente con ML da CM sarà relegata ad un ruolo secondario; in particolare sarà utilizzata per la diagnosi, la stadiazione, la radicalizzazione di residui di malattia e la terapia sintomatica delle forme non rispondenti. In attesa che siano disponibili armi più efficaci, la chirurgia rimane ancora la terapia più valida; è quindi importante che il chirurgo che si accinga ad operare un paziente con ML da CM abbia ben presente i limiti curativi della chirurgia e quindi, prima di tutto, debba fare una stadiazione completa, in particolare ricercando ML mediastiniche e metastasi epatiche, possibilmente utilizzando anche la laparoscopia, e solo dopo aver ottenuto queste informazioni possa scegliere tra una terapia aggressiva, come la LD bilaterale in caso di malat-

tia limitata, e un atteggiamento con finalità per lo più sintomatiche, come la LD omolaterale, o addirittura l'astensionismo in caso di malattia disseminata.

### Pazienti con persistenza di malattia dopo intervento chirurgico o recidiva linfonodale

La persistenza di malattia è generalmente indicata da una mancata normalizzazione della Calcitonina e/o del CEA a distanza di 2 mesi dall'intervento chirurgico<sup>71</sup>. Nei pazienti con Calcitonina ritornata nei limiti della norma, un'altra indagine per diagnosticare precocemente la persistenza di CM è l'esecuzione del test di stimolazione alla Pentagastrina<sup>72</sup>. Una volta accertata la presenza di malattia per mezzo dei marcatori serici, bisogna cercare di localizzarla con le indagini strumentali, sapendo che la localizzazione più frequente è quella linfonodale, ma che possono esserci anche metastasi a livello epatico, osseo, cerebrale; in particolare le metastasi epatiche sembrano essere particolarmente frequenti. WS Tung ed al. hanno osservato metastasi epatiche nel 25% di pazienti con persistente aumento postoperatorio della Calcitonina, candidati ad un secondo intervento chirurgico; nel 90% di questi pazienti la diagnosi di metastasi al fegato è stata fatta solo con la laparoscopia in quanto ecografia, TAC e RMN erano tutte risultate non diagnostiche<sup>70</sup>. Questi dati suggeriscono la necessità di uno studio molto accurato del paziente prima di dare un'indicazione sulla terapia. Gli esami da richiedere sono: TAC e RMN del collo, TAC del torace, scintigrafia ossea, ecografia e TAC addominale e, in caso di negatività, una scintigrafia con <sup>131</sup>I-metaiodo-benzilguanidina (131I - MIBG), un octreoscan (111 In-octreotide), una scintigrafia con <sup>99m</sup>Tc (V) DMSA e una FDG-PET. Sono state proposte anche delle immuno-scintigrafie che utilizzano anticorpi monoclonali anti-Calcitonina e anti CEA, ma gli alti costi e il difficile reperimento degli anticorpi monoclonali hanno sinora impedito il loro utilizzo routinario, anche se i risultati riportati in letteratura ne dimostravano un'alta sensibilità<sup>73</sup>.

Infine in casi particolari può essere fatto un cateterismo venoso selettivo a livello del collo e del mediastino con la raccolta di campioni ematici seriati per il dosaggio della Calcitonina<sup>74</sup>; la sensibilità di questo esame può essere aumentata applicando il test di stimolazione con la Pentagastrina.

La presenza di così tante metodiche di indagine per lo studio delle metastasi da CM dimostra la difficoltà di fare una diagnosi anatomica sulla sede della malattia, la mancanza di un esame veramente sensibile e specifico e la frequente presenza di una malattia solo microscopica, con un andamento clinico poco aggressivo.

A conferma di quanto sopra affermato, la normalizzazione dei livelli di Calcitonina serica nei pazienti sottoposti ad un secondo intervento chirurgico sui linfonodi latero cervicali per mancata normalizzazione della Calcitonina, si è verificata solamente nel 28 - 38% dei casi<sup>59, 75</sup>.

Risultati così poco confortanti mantengono l'attuale incertezza sulla terapia da effettuare in caso di persistenza o recidiva biochimica (aumento di Calcitonina, CEA) di malattia, cioè senza essere riusciti ad identificarne la sede. In linea di massima vi è un discreto accordo<sup>45</sup> per cui tutti questi pazienti devono essere sottoposti a totalizzazione della tiroidectomia e a LD bilaterale del livello VI, se non siano già state effettuate in precedenza; inoltre alcuni autori sostengono la necessità di procedere anche al completamento della LD cervicale bilaterale<sup>74,75</sup>, mentre altri suggeriscono di aspettare che la malattia si evidenzi clinicamente prima di intervenire<sup>60</sup>, confortati dal fatto che la sopravvivenza di questi pazienti non sottoposti a chirurgia è comunque dell'86% a 10 anni, mentre i reinterventi a livello cervicale sono gravati da un'aumentata morbilità per ipoparatiroidismo, lesioni ricorrenti e fistole linfatiche.

Se invece le varie indagini sono riuscite a localizzare le ML si procederà alla dissezione radicale modificata del collo (livelli II-VI), oppure alla metastasectomia in caso di recidiva dopo LD.

Purtroppo il reintervento in caso di persistenza o di recidiva di malattia a livello linfonodale, pur determinando un calo della Calcitonina superiore al 50% nella gran parte dei pazienti, ne normalizza i valori dopo stimolo con Pentagastrina solo nel 33% dei casi<sup>58</sup> e solo il 10-20% dei pazienti sottoposti ad una LD per metastasi raggiungeranno una "guarigione biochimica", cioè la normalizzazione definitiva della Calcitonina<sup>46</sup>.

In caso di mancata normalizzazione della Calcitonina dopo reintervento sui linfonodi latero cervicali, sarà utile ricercare la presenza di metastasi nelle sedi meno frequenti, come il sistema nervoso centrale, il polmone e la cute. L'associazione di ML con metastasi a distanza non sarebbe una controindicazione assoluta alla LD, che potrebbe essere utilizzata selettivamente con finalità palliative in presenza di sintomi<sup>76</sup>.

## Il Carcinoma anaplastico

Il carcinoma anaplastico (CA) rappresenta circa il 5% di tutti i tumori maligni della tiroide, colpisce prevalentemente le donne ed è tipico dell'individuo anziano; in circa il 20% dei casi i pazienti hanno un'anamnesi per CP o CF e addirittura nel 30% dei casi il CA si associa ad un carcinoma differenziato. Il CA è un tumore molto aggressivo, con un'alta frequenza sia di malattia localmente avanzata per infiltrazione della laringe, trachea, esofago, catena del simpatico, nervo ricorrente, sia di metastasi a distanza (polmone, ossa, sistema nervoso centrale, intestino)<sup>77</sup>.

La prognosi del CA è misurabile in mesi e i pochi pazienti con lunghe sopravvivenze sono in realtà portatori di carcinomi differenziati con aree di CA. L'approccio terapeutico più efficace è sicuramente multimodale, associando la chirurgia con finalità citoreducenti o palliative

(per ovviare alla dispnea), preceduta o seguita dalla chemioterapia e dalla radioterapia<sup>78</sup>.

La LD nel CA ha un ruolo secondario ed è indicata solo in caso di malattia evidente e nell'ambito di un programma citoreducente finalizzato soprattutto ad evitare i sintomi da infiltrazione e compressione delle strutture adiacenti.

## Riassunto

La linfoadenectomia (LD) nei carcinomi della tiroide è a tutt'oggi un argomento ancora dibattuto prima di tutto per le diversità biologiche dei vari sottotipi istologici, per la difficoltà di avere una diagnosi preoperatoria precisa di adenopatie metastatiche e soprattutto per il discusso valore prognostico delle metastasi linfonodali (ML). Per cercare di capire meglio i vari problemi abbiamo analizzato separatamente i diversi carcinomi nelle situazioni per le quali il chirurgo si trova a dover porre un'indicazione alla LD. I carcinomi differenziati, papillare e follicolare, hanno una frequenza di ML variabile tra il 12 e il 90%, che apparentemente non determina un peggioramento della prognosi. La LD dei livelli II-VI è indicata in presenza di adenopatie metastatiche o di recidiva linfonodale macroscopica dopo pregressa LD. Non sembrerebbe indicata profilatticamente o in caso di recidiva caratterizzata dall'aumento della sola Tireoglobulina, senza evidenza clinica o strumentale di ML.

Il carcinoma midollare ha una tendenza a sviluppare precocemente ML, con frequenza variabile dal 25 al 63%. La LD dei livelli II-VI è indicata in presenza di ML mentre quella profilattica del solo livello VI è sempre indicata. Rimangono ancora molto dibattute: 1) le indicazioni alla LD in caso di un'elevato valore di Calcitonina serica alla prima diagnosi, piuttosto che in caso di recidiva, senza evidenza clinica o strumentale di malattia linfonodale, 2) l'estensione della LD sia quando eseguita profilatticamente (livello VI contro livelli II-VI) che in caso di malattia conclamata (livello II-VI omolaterale o bilaterale).

Il carcinoma anaplastico rappresenta il 5% di tutti i tumori della tiroide ed è senz'altro il più aggressivo, con una tendenza precoce ad infiltrare gli organi contigui e a dare metastasi a distanza; la sua prognosi è sempre molto severa. Nel carcinoma anaplastico la LD è indicata unicamente come terapia palliativa nell'ambito di un approccio terapeutico multimodale allo scopo di alleviare sintomi da compressione.

## Bibliografia

- 1) Shah J, Strong E, Spiro RH, Vikram B: *Neck dissection: current status and future possibilities*. Clin Bul, 1981; 11:25-33.
- 2) Mirallié E, Visset J, Sagan C, Hamy A, Lebodoc MF, Paineau J: *Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma*. World J Surg, 1999; 23:970-74.
- 3) Noguchi M, Yamada H, Ohta N, Ishida T, Tajiri K, Fujii H,

- Miyazaki I: *Regional lymph node metastases in well differentiated thyroid carcinoma*. Int Surg, 1987; 72:100-03.
- 4) Shaha A, Shah J, Loree T: *Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid*. Am J Surg, 1996; 172:692-94.
- 5) Rao RS, Parikh HK, Deshmane VH, Parikh DM, Shrikhand ESS, Havaldar R: *Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid: a study of 198 cases*. Head Neck, 1996; 18:118-24.
- 6) Tielens ET, Sherman SI, Hruban RH, Ladenson PW: *Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinical pathologic study*. Cancer, 1994; 73:424-31.
- 7) Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, Goepfert H: *Lymph node metastases from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients*. Am J Surg, 1990; 160:341-43.
- 8) Mc Canahey WM, Hay ID, Woolner LB, Van Heerden JA, Taylor WF: *Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestation, pathologic findings, therapy, and outcome*. Mayo Clin Proc, 1986; 61:978-96.
- 9) Scheumann G, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H: *Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer*. World J Surg, 1994; 18:559-67.
- 10) Chen BK, Ohtsuki Y, Furihata M, Takeuchi T, Iwata J, Liang SB, Sonobe H: *Co-over expression of p53 protein and epidermal growth factor receptor in human papillary thyroid carcinomas correlated with lymph node metastases, tumor size and clinical pathologic state*. Int J Oncol, 1999; 15:893-98.
- 11) Keleman PR, Van Herle AJ, Giuliano AE: *Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasm*. Arch Surg, 1998; 133:288-92.
- 12) Machens A, Holtzhausen HJ, Dralle H: *Skip metastases in thyroid cancer leaving the central lymph node compartment*. Arch Surg, 2004; 139:43-45.
- 13) Noguchi M, Kinami S, Kinoshita K, Kitagawa H, Thomas M, Miyazaki I, Michigishi T, Mizukami Y: *Risk of bilateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer*. J Surg Oncol, 1993; 52:155-59.
- 14) Moreno-Egea A, Rodriguez-Gonzalez JM, Sola-Perez J, Soria-Cogollos T, Parilla-Paricio P: *Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma*. Br J Surg, 1995; 82:1092-94.
- 15) Mazzaferri EL, Jhiang SM: *Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. Am J Med, 1994; 97:418-28.
- 16) Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Toda M, Uchino S, Watanabe S: *Extracapsular invasion of lymph node metastasis: a good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma*. Cancer, 1999; 86:842-49.
- 17) Rubello D, Mazzarotto R, Casara D: *The role of Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery*. Eur J Nucl Med, 2000; 27:431-40.
- 18) Rettenbacher L, Sungler P, Gmeiner D, Kassman H, Galvan G: *Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma*. Eur J Nucl Med, 2000; 27:1399-401.
- 19) Wiseman SM, Hicks WL JR, Chu QD, Rigual NR: *Sentinel lymph node biopsy in staging of differentiated thyrocarcinoma: a critical review*. Surg Oncol, 2002; 11:137-42.
- 20) Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kwachenyuk A, Puccini M, Defecereux T: *Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma*. Langenbeck Arch Surg, 1998; 383:177-79.
- 21) Grebe S, Hay I: *Thyroid cancer nodal metastases: biological significance and therapeutic considerations*. Surg Oncol Clin North Am, 1966; 5:43-48.
- 22) Attie JN, Khafif RA, Steckler RM: *Elective neck dissection in papillary carcinoma of the thyroid*. Am J Surg, 1971; 122:464-71.
- 23) Block MA: *Management of carcinoma of the thyroid*. Am Surg, 1977; 185:133-44.
- 24) Mc Henry C, Rosen IB, Wolfish PG: *Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer*. Am J Surg, 1991; 162:353-56.
- 25) Gimm O, Rath FW, Dralle H: *Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma*. Br J Surg, 1998; 85:252-54.
- 26) Kim MK, Mandell SH, Baloch Z, Livolsi VA, Langer JE, Didonato L, Fish S, Weber RS: *Morbidity following central compartment reoperations for recurrent or persistent thyroid cancer*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004; 130:1214-216.
- 27) Wilson S, Bock G: *Carcinoma of the thyroid metastatic to lymph nodes of the neck*. Arch Surg, 1971; 102:285-90.
- 28) Hay ID, Bergstralh EJ, Grant CS, McIver B, Thompson GB, Van Heerden JA, Goellner JR: *Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989*. Surgery, 1999; 126:1173-81.
- 29) Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, Martino E, Pinchera A: *Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radio iodine*. World J Surg, 1994; 18:600-04.
- 30) Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C: *Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma*. Cancer, 1985; 55:794-804.
- 31) Coburn M, Teates D, Wanebo HJ: *Recurrent thyroid cancer. Role of surgery vs radioactive iodine (I 131)*. Ann Surg, 1994; 219:587-95.
- 32) Travagli JP, Cailleux AF, Ricard M, Baudin E, Caillou B, Parmentier C, Schlumberger M: *Combination of radioiodine (131I) and probe-guided surgery for persistent or recurrent thyroid carcinoma*. J Clin Endocr Metab, 1998; 83:2675-80.
- 33) Tumino S, Belfiore A: *Appearance of anti thyroglobulin antibodies as the sole sign of metastatic lymph node in a patient operated on for papillary thyroid cancer: a case report*. Thyroid, 2000; 10:431-33.
- 34) Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S: *Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma*. J Nucl Med, 1996; 37:446-51.
- 35) Sherman SI, Gopal J: *Thyroglobulin positive, RAI negative thyroid cancers: the role of conservative management*. J Clin Endocrinol Metab, 1998; 83:4195-203.

- 36) Pineta JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J: *Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan*. J Clin Endocrinol Metab, 1995; 80:1485-87.
- 37) Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, Al Sobhi S, Ingemansson S, Ahmed M, Al Mahfouz A: *Impact of cervical lymph node dissection on serum Tg and decourse of disease in Tg-positive, radioactive iodine whole body scan-negative recurrent/persistent papillary thyroid cancer*. J Endocrinol Invest, 2002; 25:526-31.
- 38) Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB: *The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma*. Cancer, 1998; 82:375-88.
- 39) Modigliani E, Cohen R, Campos JM: *Prognostic factor for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC study groupe d'étude des tumeurs à calcitonine*. Clin Endocrinol, 1998; 48:265-73.
- 40) Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK: *Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients*. Medicine, 1984; 63:319-42.
- 41) Ukkat J, Jimm O, Brauckhoff M, Bilkenroth U, Dralle H: *Single Center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma*. World J Surg, 2004; 28:1271-74.
- 42) Hennessy JF, Wells SA jr, Ontyes DA, Cooper CW: *A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as provocative agents for the detection of medullary carcinoma of the thyroid*. J Clin Endocrinol Metab, 1974; 38:487-95.
- 43) Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H: *Prediction of mediastinal lymph node metastasis in medullary thyroid carcinoma*. Br J Surg 2004; 91:709-12.
- 44) Cohen R, Campos JM, Salaünn C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, Sarfatti E, Henry Jf, Niccoli-Sire P, Modigliani E, and Groupe D'étude Des Tumeurs À Calcitonine (GETC): *Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma*. J. Clin Endocr Metab, 2000; 85:919-22.
- 45) Kebebew E, Ituarte P, Siperstein A, Duh QY, Clark O: *Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging system*. Cancer, 2000; 88:1139-48.
- 46) Pacini F, Pinchera A, Elisei R: *I tumori della tiroide*. Milano, Firenze, Napoli. Mediserve Srl, 2003.
- 47) Orlandi F, Caracci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A: *Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update*. Endocrine Related Cancer, 2001; 8:135-47.
- 48) Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G: *Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma: prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables*. Cancer, 1996; 77:1556-65.
- 49) Grebe SKG, Hay ID: *Thyroid nodal metastases, biologic significance and therapeutic considerations*. Surg Oncol Clin North Am, 1996;5:43-64.
- 50) Brierley JD, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T: *Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control*. Thyroid, 1996; 6:305-10.
- 51) Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardett S, Maes B, Murat A, Krivitzky A, Modigliani E; French Medullary Study Group (GETC): *Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma*. Clin Endocr, 2001; 55:403-09.
- 52) Mirallié E, Iacobone M, Sebag F, Henry JF: *Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin*. EJSO, 2004; 30:290-95.
- 53) Ozgen AG, Hamulu F, Bayraktar F, Yilmaz C, Tuzun M, Yetchin E, Tuncyurek M, KabalaK T: *Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter*. Thyroid, 1999; 9:579-82.
- 54) Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, Demicco C, Sainandre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B: *Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroectomized patients*. J Clin Endocrinol Metab, 1997; 82:338-41.
- 55) Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, Demicco C, Henry JF: *Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels*. World J Surg, 2002; 26:886-90.
- 56) Niederle B, Scheuba: *Invited commentary to "latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment"*. World J Surg, 1998; 22, 756-57.
- 57) Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS, Hunt TK, Galante M, De Lorimier AA, Conte FA, Clark OH: *Medullary thyroid carcinoma: the need for early diagnosis and total thyroidectomy*. Arch Surg, 1989; 124:1206-10.
- 58) Moley JF, Debenedetti MK: *Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection*. Ann Surg, 1999; 229:880-87.
- 59) Moley JF, Dille WG, Debenedetti MK: *Improved results of cervical reoperations for medullary thyroid carcinoma*. Ann Surg, 1997; 225:734-40.
- 60) Van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM: *Long term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma*. Ann Surg, 1990; 212:395-400.
- 61) Henry JF, Denizot A, Puccini M, Gramatica L, Kwachenyuk A, Conte Devolcs B, De Micco C: *Latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment*. World J Surg, 1998; 22:752-57.
- 62) Peix JL, Braun P, Saadat M, Berger N, El Khazen M, Mancini F: *Occult micro medullary thyroid carcinoma: therapeutic strategy and follow-up*. World J Surg, 2000; 24:1373-76.
- 63) Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M: *Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer*. J Clin Endocr Metab, 2003; 88:2070-75.
- 64) Rosato L: *I tumori neuroendocrini*. Club delle UEC, 2003.
- 65) Saha AR: *Management of the neck in thyroid cancer*. Otolaryngol Clin North Am, 1998; 31:823-31.
- 66) Kebebew E, Clark OH: *Medullary thyroid cancer*. Curr Treat Options Oncol, 2000; 1:359-67.

- 67) Mazzaferri EL: *NCCN thyroid carcinoma practice guidelines*. Oncology, 1999; 13(suppl 11a):391-442.
- 68) Fleming JB, Lee Je, Bouvet M, Schultz PN, Sherman Si, Sellin RV, Friend KE, Burgess MA, Cote GJ, Gagel RF, Evans DB: *Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma*. Ann Surg, 1999; 230:697-707.
- 69) Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, Colombo-Benkmann M, Hinz U, Ziegler R, Klar E: *Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas*. Surg, 2001; 130:1044-49.
- 70) Tung WS, Vesely TM, Moley JF: *Laparoscopic detection of hepatic metastases in patients with residual or recurrent medullary thyroid cancer*. Surgery, 1995; 118:1024-29.
- 71) Schlumberger M, Pacini F: *Thyroid tumors*. Paris: Nucleon 1999.
- 72) Giuffrida D, Gharib H: *Current diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma*. Ann Onco, 1998; 19:695-701.
- 73) Behr TM, Gratz S, Markus PM, Dunn RM, Hufner M, Schauer A, Fischer M, Muntz DL, Becker H, Becker W: *Anti-carcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic thyroid carcinoma: are carcinoembryonic antigen and somatostatin receptor expression prognostic factors?* Cancer, 1997; 80:2436-57.
- 74) Tisel LE, Dilley WG, Wells SA JR: *Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels*. Surgery, 1996; 119:34-39.
- 75) Moley JF, Wells SA, Dilley WG, Tisell LE: *Reoperation for recurrent or persistent for medullary thyroid cancer*. Surgery, 1993; 114:1090-95.
- 76) Chen H, Roberts JR, Ball DW, Eisele DW, Baylin SB, Udelsman R: *Effective long term palliation of symptomatic incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection*. Ann Surg, 1997; 59:279-87.
- 77) Shvero J, Gal R, Avidor I, Hadar T, Kessler E: *Anaplastic thyroid carcinoma: a clinical, histologic and immunohistochemical study*. Cancer, 1988; 62:319-25.
- 78) Tennvall J, Tallroth E, El Hassan A, Lundell G, Akerman M, Bjorklund A, Blomgren H, Lowhagen T, Wallin G: *Anaplastic thyroid carcinoma: doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery*. Acta Oncolog, 1990; 29:1025-28.

