

Il trattamento delle metastasi linfonodali nel carcinoma ben differenziato e midollare della tiroide: analisi retrospettiva di 52 casi



Ann. Ital. Chir., LXXV, 3, 2004

A.R. Antonelli, C. Piazza, D. Lombardi,
F. Casigli

Clinica Otorinolaringoiatrica, Università di Brescia

Introduzione

Nel trattamento delle neoplasie maligne della testa e del collo, costituite per oltre il 90% da carcinomi squamosi, il fattore prognostico più importante è rappresentato dallo stato dei linfonodi cervicali. La presenza e l'entità delle metastasi linfonodali riducono la probabilità di guarigione di oltre il 50%. Per questo motivo la cura chirurgica prevede, insieme all'exeresi della neoplasia primaria, uno svuotamento dei linfonodi laterocervicali, che può avere un fine curativo (o di necessità), quando sono presenti metastasi linfonodali clinicamente evidenti, o un fine elettivo (o di principio), quando non sono evidenziabili metastasi, ma la probabilità dell'esistenza di linfonodopatie infracliniche o occulte supera il 20%.

La teoria e la pratica sulle quali si fondano la scelta del tipo di svuotamento da attuare e le tecniche chirurgiche più idonee hanno avuto un'evoluzione di quasi cento anni, a partire dalla prima pubblicazione di Crile, che risale al 1906 (1), fino ai giorni nostri. Si è così passati dal cosiddetto *svuotamento radicale*, nel quale si asportavano tutti i gruppi linfonodali laterocervicali di un lato, dalla regione sottomento-sottomandibolare fino al margine superiore della clavicola, e insieme il muscolo sternocleidomastoideo (MSCM), il nervo accessorio spinale (NAS) e la vena giugulare interna (VGI), allo svuotamento descritto da Suarez nel 1963 (2), chiamato da Bocca (3-6) "*svuotamento funzionale*" e, secondo le clas-

Abstract

MANAGEMENT OF LYMPH NODE METASTASES IN WELL-DIFFERENTIATED AND MEDULLARY THYROID CANCER: RETROSPECTIVE STUDY ON 52 CASES

Objective: *To define the surgical principles of neck dissections as applied to the head and neck squamous cell carcinomas, extending their rationale to treatment of lymph nodes metastases from thyroid carcinomas.*

Materials and methods: *Between January 1994 and June 2002, 52 patients affected by well-differentiated thyroid cancers (1 follicular, 9 medullary, and 42 papillary cancers) underwent uni- or bilateral neck dissections at our Department, for a total of 73 neck dissections. Patients were subdivided into 2 groups: 37 simultaneously treated on the thyroid and the neck (Group A), and 15 operated elsewhere on the thyroid and for a neck recurrence and/or persistence at our Department (Group B).*

Results: *48 patients underwent a regular follow-up (range: 3-86 months, mean: 38). Among patients alive with disease, 5 in Group A and 4 in Group B had a local-regional recurrence. In particular, 2 patients for each group (2 medullary and 2 papillary cancers) had a regional recurrence on the N site, at the level of one or more lymph nodes "in field" as regards the neck dissection previously performed. Moreover, in all these patients a local recurrence on the T site has been observed.*

Discussion: *Lymph nodes metastases have a minor prognostic impact in well-differentiated thyroid cancers in respect of the rest of head and neck cancers. Nonetheless, when performing a curative or elective neck dissection, the gold standard surgical principles must be the same. As a matter of fact, a 20% incidence of lymph nodes metastases at the V level, often not specifically addressed in neck dissections for thyroid cancers, is noteworthy. Aim of such an aggressive surgical approach of the neck is to obtain a low incidence of "in field" regional recurrences, which become no more amenable of a subsequent surgical salvage.*

Conclusion: *Surgical techniques as lymphadenectomy or "pick-berry procedure" must be abandoned because they do not respect the basic anatomic, physiopathologic, and oncologic principles of neck dissections along cervical fasciae and spaces.*

Key words: Thyroid carcinoma, lymph node metastasis, neck dissection.

sificazioni attuali (7, 8), *svuotamento radicale modificato di III tipo dei livelli dal I al VI* nel quale si asporta tutto il tessuto cellulo-adiposo laterocervicale a partire dal suo contenitore rappresentato dalle fasce del collo, con i linfonodi di tutti i livelli che nel tessuto cellulo-adiposo sono contenuti, mentre si risparmiano il MSCM, il NAS e la VGI, per arrivare infine ai cosiddetti *svuotamenti selettivi*, nati e sviluppatasi negli Stati Uniti negli anni '70-'80 (9-11), nei quali non solo si risparmiano le strutture extralinfonodali citate, ma si limita anche il numero dei livelli linfonodali asportati.

Lo svuotamento radicale secondo Crile (1), con le importanti sequele create dall'asportazione delle strutture extralinfonodali, era poco adatto nelle indicazioni elettive o di principio, nelle quali risultava un trattamento eccessivo in presenza di metastasi occulte, e addirittura inutilmente mutilante nel 60%-80% dei pazienti pN0 nei quali non si trovavano metastasi occulte. Un secondo, importante inconveniente dello svuotamento radicale era inoltre costituito dall'impossibilità di eseguire nella stessa sessione chirurgica uno svuotamento bilaterale, principalmente a causa dell'alto rischio di stasi venosa endocranica conseguente alla legatura delle VGI di entrambe i lati.

Questi inconvenienti furono superati dallo svuotamento funzionale di Suarez-Bocca (2-6) e dagli svuotamenti selettivi (9-11). Naturalmente, nella pratica oncologica attuale, ogni tipo di svuotamento ha la sua propria indicazione: ancora oggi si eseguono svuotamenti radicali, quando necessario, ma, per esempio, accompagnati da uno svuotamento funzionale o selettivo nell'altra metà del collo, nella stessa seduta chirurgica.

Venendo ora ai carcinomi differenziati della tiroide, con la sola eccezione del carcinoma midollare per il quale il significato prognostico delle metastasi linfonodali e, di conseguenza, la strategia terapeutica da attuare sono molto simili a quelli dei carcinomi squamocellulari delle alte vie aereo-digestive, la presenza di linfadenopatie metastatiche ha un peso diverso e, nel complesso, meno negativo sulla probabilità di guarigione. Va appena ricordato che l'incidenza di metastasi linfonodali è maggiore nei soggetti più giovani, non appartenenti alle categorie ad alto rischio, portatori di carcinoma papillare, nei quali tuttavia si discute, nelle maggiori casistiche, se pure esista una loro valenza prognostica negativa. D'altra parte è esperienza generale che nei carcinomi papillari, e non solo nei soggetti cosiddetti ad alto rischio, l'entità e le caratteristiche della metastatizzazione linfonodale possono con il tempo assumere un'aggressività tale da porre problemi di prognosi e di trattamento chirurgico del tutto analoghi a quelli dei carcinomi squamosi della testa e del collo. In questi casi, precedenti tentativi inappropriati di chirurgia, quali l'ancora troppo spesso usato prelievo di linfonodi singoli o multipli ("pick-berry procedure"), senza rispettare i principi di un formale svuotamento, possono creare difficoltà ai successivi reinterventi e, in ogni caso, facilitare un'ulteriore diffusione metastatica regionale attraverso vasi linfatici, linfonodi e tes-

suti perilinfatici e perilinfonodali discontinuati e lasciati nel collo, rendendo così inattuabile il raggiungimento della necessaria radicalità chirurgica e riducendo, quando prevista dal protocollo terapeutico, l'efficienza del trattamento radiometabolico.

Per tutti questi motivi può non essere inutile un richiamo ai principi e ai tipi di svuotamento linfonodale laterocervicale che si applicano quando, come nei carcinomi squamosi della testa e del collo, è necessario tendere alla radicalità oncologica nell'asportazione dei linfonodi metastatici e non, pena un'alta probabilità di recidive regionali e a distanza. La stessa strategia andrà applicata alle neoplasie maligne della tiroide quando, per la loro natura istologica o per un incremento della loro aggressività biologica o nei soggetti a rischio, il problema della metastatizzazione regionale diventerà molto più significativo ai fini prognostici.

Classificazione dei livelli linfonodali laterocervicali

Da anni ormai è stata adottata la suddivisione topografica dei linfonodi del collo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, poi revisionata dal Committee for Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery che prevede sei livelli, ai quali si aggiungono gruppi linfonodali (parotidei, retrofaringei, retroauricolari, preauricolari, suboccipitali, ecc.) che non rientrano in quei livelli, e che, quando sono svuotati, devono essere specificati a parte (Fig. 1).

In tal modo, il *livello I* viene distinto in due sottolivelli: il IA (linfonodi sottomentonieri) ed il IB (linfonodi sottomandibolari). I primi risultano inclusi nel tessuto fibroadiposo posto superficialmente al muscolo miloioideo, tra la sinfisi mandibolare e l'osso ioide, e tra il ventre anteriore del muscolo digastrico e la linea mediana della regione sovraioidea. I linfonodi sottomandibolari sono invece quelli che circondano la ghiandola salivare omonima, e risultano pertanto compresi tra il corpo della mandibola e l'angolo descritto dall'incontro del ventre anteriore del digastrico e del muscolo stiloioideo. Questi linfonodi possono essere ulteriormente distinti in pre- e retroghiandolari, pre- e retrovascolari. Lo svuotamento di questo livello include anche l'asportazione della ghiandola salivare sottomandibolare.

Il *livello II* (o giugulare alto) comprende i linfonodi posti attorno al terzo superiore della VGI ed alla porzione più craniale del NAS, estendendosi dal basicranio superiormente, fino ad un piano ideale passante per l'osso ioide inferiormente. Il margine anteriore è definito dal muscolo stiloioideo, mentre quello posteriore dal MSCM. Questo livello viene ulteriormente suddiviso in IIA (posto al davanti e medialmente al NAS) e IIB (postero-supero-lateralmente allo stesso).

Il *livello III* (o giugulare medio) comprende i linfonodi posti attorno al terzo medio della VGI, tra l'osso ioide

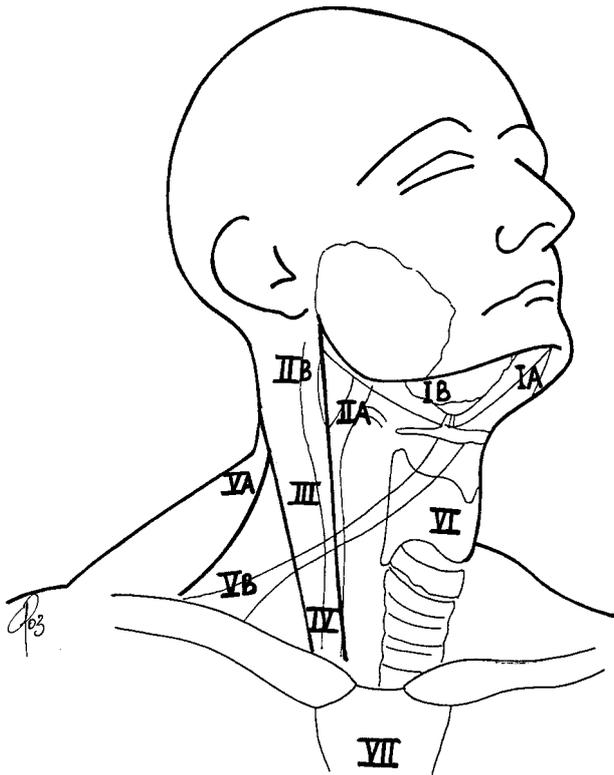


Fig. 1: Divisione in livelli e sottolivelli del compartimento laterocervicale del collo secondo la recente revisione del Committee for Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (8).

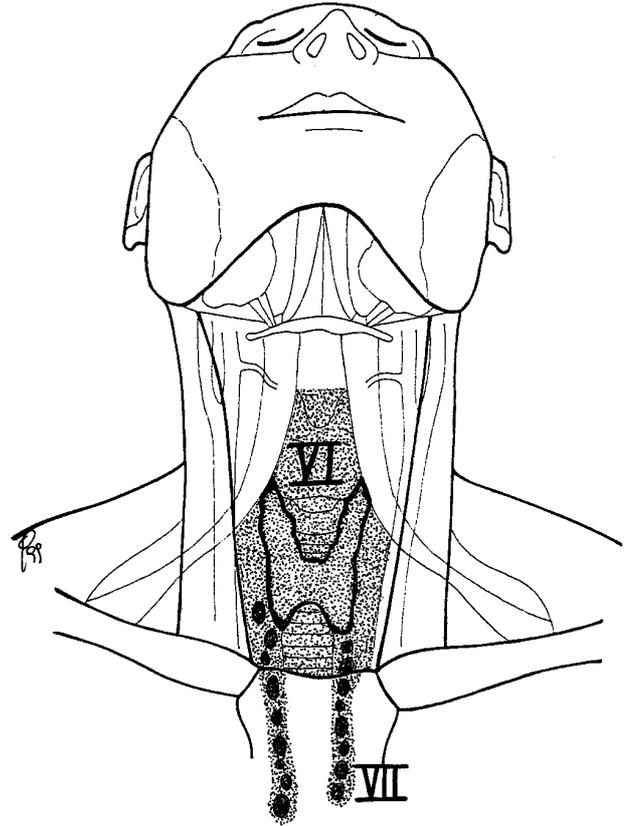


Fig. 2: Rappresentazione schematica del VI livello del compartimento centrale del collo. Il VII livello, pure raffigurato con particolare riferimento ai linfonodi pericorrenziali del mediastino superiore, non è da considerarsi un livello linfonodale cervicale in senso stretto, nonostante l'importante ruolo che il suo trattamento chirurgico e/o radioterapico, riveste in numerose patologie oncologiche della testa e del collo.

superiormente e la cartilagine cricoide inferiormente. Il confine antero-mediale di tale livello è rappresentato dal margine laterale del muscolo sternoioideo, quello postero-laterale dal margine posteriore del MSCM.

Il *livello IV* (o giugulare basso) include i linfonodi posti attorno al terzo inferiore della VGI e quindi estesi da un piano passante per la cricoide superiormente fino alla clavicola inferiormente. I confini in senso medio-laterale sono i medesimi di quelli del livello precedente. È incluso in questo livello il linfonodo di Virchow.

Il *livello V* (o linfonodi del triangolo posteriore e sopraclaveari) comprende i linfonodi posti lungo la metà inferiore del decorso del NAS nel triangolo posteriore del collo e l'arteria cervicale trasversa. Il limite superiore del livello è rappresentato dall'angolo di convergenza tra il trapezio ed il MSCM, quello inferiore dalla clavicola. Il confine antero-mediale è rappresentato dal MSCM e dalle radici sensitive del plesso cervicale, quello postero-laterale è costituito dal margine anteriore del trapezio. Anche questo livello risulta ulteriormente distinto in due sottolivelli: il VA comprende i linfonodi lungo la metà inferiore del NAS e si arresta inferiormente ad un piano passante per la cartilagine cricoide, mentre il VB raggruppa i linfonodi sopraclaveari posti lungo il decorso dell'arteria cervicale trasversa.

Il *livello VI* (o compartimento centrale) include i linfo-

nodi pre- e paratracheali, precricoidei (o linfonodo di Delfi), peritiroidei e pericorrenziali. Il VI livello è compreso in uno spazio trapezoidale che ha come margine superiore l'osso ioide, come margini laterali gli assi carotidi e come lato inferiore l'incisura dello sterno (Fig. 2). Il *livello VII* continua verso il basso il livello VI: è costituito dai linfonodi pericorrenziali inferiori e mediastinici superiori e quindi non è da considerarsi un livello linfonodale cervicale in senso stretto. Il piano superiore passa per l'incisura giugulare dello sterno. Il piano inferiore riunisce le zone dove i nervi ricorrenti ritornano verso l'alto, circondando l'arco dell'aorta a sinistra e l'arteria succlavia a destra. La maggior parte dei linfonodi di questo livello è situato lungo le docce tracheoesofagee (Fig. 2).

Principi informativi della strategia degli svuotamenti linfonodali cervicali

Per analizzare la strategia degli svuotamenti linfonodali cervicali (SLC) occorre rifarsi ad alcune caratteristiche del processo di metastatizzazione linfatica, quali risulta-

no, nella stragrande maggioranza dei casi, dall'osservazione clinica. Questo processo avviene infatti secondo una progressione che vede interessati prima i linfonodi più vicini al tumore (linfonodi satelliti o "sentinella"), lungo il decorso dei vasi linfatici che drenano la neoplasia, e successivamente i linfonodi progressivamente più distanti. Se ci riferiamo, ad esempio, ai carcinomi del cavo orale e della laringe sopraglottica con grafici che riportano sull'asse orizzontale i livelli linfonodali del collo e sull'asse verticale l'incidenza delle metastasi per ogni livello, si noterà che l'altezza delle colonne diminuisce nettamente da sinistra verso destra, cioè dai livelli linfonodali prossimali a quelli distali rispetto alla sede della neoplasia primaria (Fig. 3 e 4). Si vede inoltre che i linfonodi del I livello (sottomento-sottomandibolari) sono interessati da metastasi nelle neoplasie maligne del cavo orale, ma non da quelle della laringe sopraglottica. Infatti i linfonodi "sentinella" della mucosa del cavo orale si trovano nel I e nel II livello, quelli della laringe sopraglottica nei livelli II e III. L'esistenza di vasi linfatici "lunghi" che possono saltare un livello, passando direttamente a quello successivo ("skip metastasis" o metastasi a salto) può spiegare le eccezioni a questa regola, che tuttavia si mantiene valida nella maggioranza dei casi.

Nel caso della ghiandola tiroide i linfonodi satelliti si trovano al VI livello: di qui le metastasi possono guadagnare il VII livello, o i livelli IV, V, III e II. Sono eccezionali metastasi linfonodali al I livello.

Lo SLC deve rimuovere tutti i linfonodi metastatici presenti, i loro vasi linfatici afferenti ed efferenti, tutto il tessuto perilinfonodale nel quale nidi neoplastici, superata la capsula del linfonodo ("extra-capsular spread" o ECS), possono essere penetrati. Per questa ragione, prelevare uno o più linfonodi, sezionando e lasciando nel campo operatorio i vasi linfatici che veicolano a quel linfonodo o ne drenano cellule neoplastiche, può favo-

rire un'ulteriore estensione metastatica, non più contenuta, questa volta, da filtri linfonodali.

Quando l'ECS è di grande entità e interessa strutture extralinfonodali quali il MSCM, la VGI, il NAS, il nervo vago o il nervo ricorrente, occorre sacrificare le strutture interessate, anche a costo di importanti sequele disfunzionali postoperatorie.

Il contributo fondamentale di Suarez alla strategia degli SLC è stato quello di affermare, sulla base di studi anatomici sistematici dell'anatomia del collo, che tutti i linfonodi possibile sede di metastasi ed i vasi linfatici relativi di collegamento, sono contenuti nel tessuto celluloadiposo delimitato dalle fasce del collo superficiale, media e profonda. Se la tecnica chirurgica realizza lo svuotamento degli spazi del collo a partire dai contenitori fasciali, con il loro contenuto di tessuto celluloadiposo, l'intero sistema linfatico del collo (vasi e linfonodi) verrà asportato (12).

Fanno naturalmente eccezione quei casi nei quali il tessuto neoplastico, grazie alla ECS, filtra prima le fasce, e successivamente diffonde alle strutture extrafasciali (muscoli, VGI, nervi cranici, spinali, ecc). Sono questi i casi nei quali occorre praticare non uno svuotamento funzionale, ma uno svuotamento radicale.

Agli stessi fondamenti anatomici e principi di tecnica chirurgica fanno capo gli svuotamenti selettivi, nei quali, tuttavia i livelli linfonodali svuotati sono in numero limitato. Lo svuotamento del VI e, quando necessario, del VII livello, nei carcinomi differenziati della tiroide, rappresenta in un certo senso un'eccezione alle teorie di Suarez: infatti, al di sotto dello spazio trapezoidale costituito da osso ioide, assi carotidei e incisura dello sterno, è difficile individuare nel complesso sistema di fasce e legamenti che connettono tra loro la tiroide e la trachea e quest'ultima con il mediastino superiore, dei contenitori connettivali dei linfonodi ricorrentiali e paratracheali.

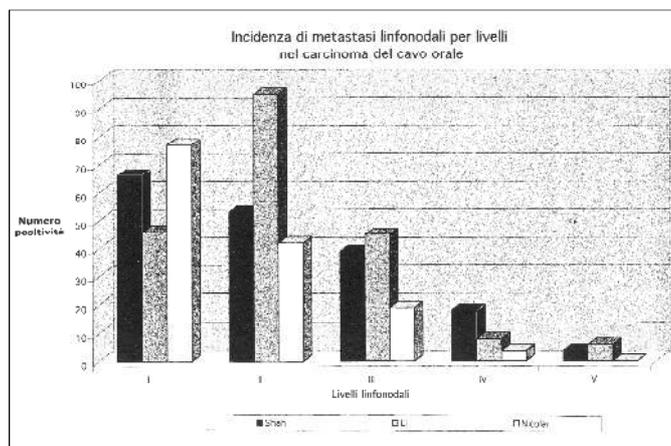


Fig. 3: Distribuzione per livelli delle metastasi linfonodali cliniche ed occulte nel carcinoma squamocellulare del cavo orale. Sono riportati i valori relativi a tre casistiche tratte dalla letteratura (Shah et al, 1990; Li et al, 1996; Nicolai et al, 1998).

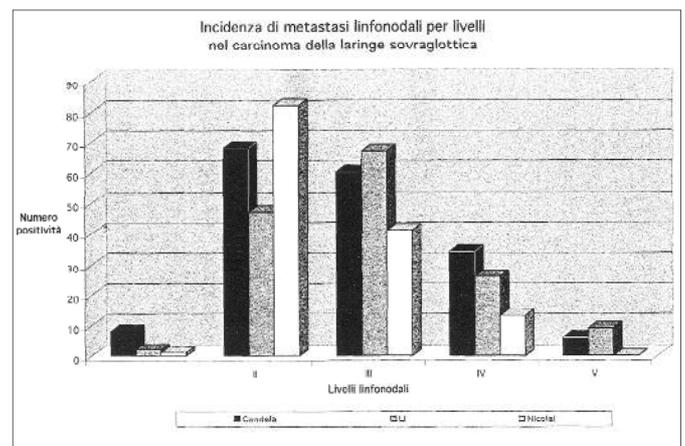


Fig. 4: Distribuzione per livelli delle metastasi linfonodali cliniche ed occulte nel carcinoma squamocellulare della laringe sopraglottica, relativa a tre casistiche tratte dalla letteratura (Candela et al, 1990; Li et al, 1996, con riferimento a tutte le sottosezioni della laringe; Nicolai et al, 1998).

Entità della metastatizzazione linfonodale e TNM

L'ultima edizione del TNM (UICC TNM Classification of Malignant Tumours, Sixth Edition, 2002) (13) ha apportato alcune modifiche alla stadiazione del cancro della tiroide. Per quanto riguarda la categoria di T dei tumori tiroidei non anaplastici, il T1 è definito come un tumore di dimensione massima inferiore a 2 cm, il T2 come una lesione di dimensioni comprese tra i 2 ed i 4 cm. In entrambe queste categorie la neoplasia è limitata alla tiroide, senza estensione extracapsulare.

È di categoria T3 una neoplasia con dimensione massima superiore a 4 cm, limitata alla tiroide o un tumore di qualsiasi dimensione con estensione minima extracapsulare (per esempio ai tessuti molli peritiroidei o ai muscoli prelaringei dello strato profondo).

È di categoria T4 per definizione una neoplasia maligna che si estende massivamente oltre la capsula tiroidea. Questa categoria è a sua volta suddivisa in T4a (infiltrazione di sottocute, laringe, trachea, esofago e nervo ricorrente) e T4b (estensione alla fascia prevertebrale, all'arteria, carotide o ai vasi mediastinici).

Il suffisso "m", posto tra parentesi, indica tumori multifocali: la dimensione della lesione maggiore definisce la categoria di T. Tutti i carcinomi anaplastici ed indifferenziati sono definiti T4 e distinti in T4a (se limitati alla tiroide e quindi reseccabili) e T4b (se estesi oltre la capsula e quindi chirurgicamente non trattabili con criteri di radicalità oncologica).

Per quanto riguarda le categorie di N, N1 indica la presenza di metastasi nei linfonodi regionali. Si distingue quindi una sottocategoria N1a con metastasi in uno o più linfonodi del VI livello. La categoria N1b è invece caratterizzata dalla presenza di metastasi in uno o più linfonodi cervicali, sia omo- che contro- o bilaterali rispetto alla lesione primitiva, a livello laterocervicale (livelli I-V) o mediastinico superiore (livello VII).

Classificazione degli svuotamenti laterocervicali

La più recente revisione della classificazione degli SLC prevista dall'American Head and Neck Society e dall'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (8) parte dal presupposto che il prototipo ideale di intervento di SLC sia quello cosiddetto "radicale" ("radical neck dissection" o RND), descritto originariamente da Crile nel 1906 (1). Esso è comprensivo della rimozione di tutti i linfonodi dal I al V livello, comprese strutture non linfatiche quali la VGI, il NAS ed il MSCM. L'asportazione di gruppi linfonodali aggiuntivi (periparotoidi, suboccipitali, retroauricolari, mediastinici superiori) e/o di strutture non linfatiche diverse dalla VGI, dal NAS e dal MSCM (arteria carotide, nervo ipoglosso, nervo vago) prende il nome di "radicale esteso" ("extended radical neck dissection" o ERND). Tali estensioni non vengono ulteriormente classificate e devono essere specificate a parte.

Tutti gli altri svuotamenti linfonodali sono, in qualche modo, una forma ridotta del RND, in quanto vengono asportati gli stessi livelli linfonodali, ma sono risparmiate una o più strutture non linfatiche (VGI, NAS e MSCM), o addirittura sono svuotati solo i linfonodi appartenenti ad alcuni livelli. Si parla allora di svuotamenti "radicali modificati" ("modified radical neck dissections" o MRND) e di "svuotamenti selettivi" ("selective neck dissections" o SND). Nei MRND si asportano tutti i linfonodi dal I al V livello (con o senza VI) preservando una, due o tutte tre le strutture non linfatiche sopracitate. La classificazione originaria del 1991 da parte dell'American Head and Neck Society e dell'American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (7) prevedeva tre tipi di MRND: di tipo I, con conservazione del NAS; di tipo II, con conservazione del NAS e della VGI (ma più spesso del NAS e del MSCM, con sacrificio della VGI); di tipo III, con conservazione del NAS, della VGI e del MSCM. A questo III tipo di MRND corrisponde lo svuotamento di Suarez (2), chiamato da Bocca "funzionale" (3-6). L'ultima revisione della nomenclatura semplifica, invece, le cose consigliando semplicemente di specificare sempre le strutture non linfatiche risparmiate dalla dissezione (8). I SND rimuovono solo un numero limitato di livelli linfonodali. I livelli rimossi devono essere espressi per esteso tra parentesi dopo la sigla SND. Anche questa è una semplificazione della precedente classificazione che prevedeva uno svuotamento sopraomioideo ora definito SND (I-III); uno svuotamento antero-laterale o SND (I-IV); uno svuotamento laterale o giugulare o SND (II-IV) (Fig. 5); uno svuotamento postero-laterale o SND

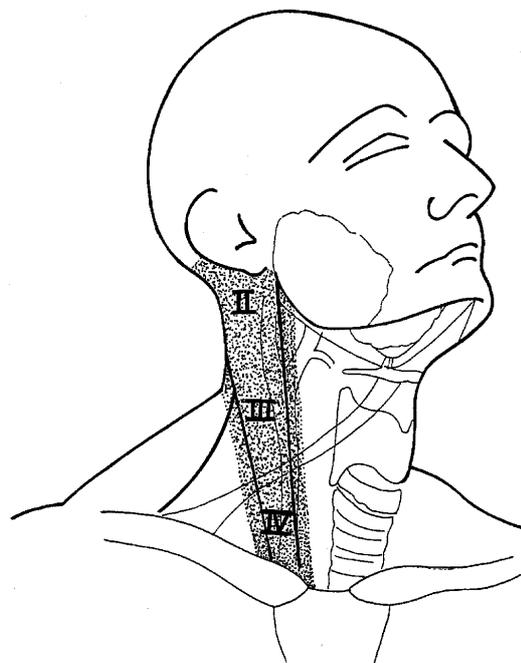


Fig. 5: Svuotamento linfonodale laterocervicale selettivo dei livelli dal II al IV, SND (II-IV).

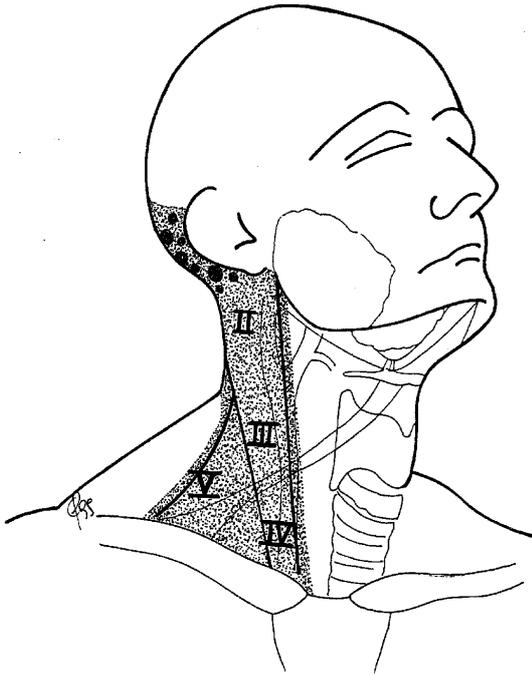


Fig. 6: Svuotamento linfonodale laterocervicale selettivo dei livelli dal II al V, SND (II-V).

(II-V, linfonodi suboccipitali e retroauricolari) (Fig. 6) ed uno svuotamento anteriore o del compartimento centrale o SND (VI). Sono possibili, in questo modo, tutte le numerose combinazioni in aggiunta o restrizione ai SND di base, qualora si asportino uno o più gruppi linfonodali non compresi nei livelli, senza ingenerare terminologie eccessivamente confuse o ridondanti.

Svuotamento del compartimento centrale (dissezione del VI livello) e mediastinico superiore (VII livello)

Alcuni dei linfonodi del VI livello sono impari e mediani (prelaringei, peritiroidei, pretracheali), altri sono pari e simmetrici (periricorrenziali, paratracheali) (Fig. 2). La tecnica chirurgica prevede che lo svuotamento del compartimento centrale e la tiroidectomia vengano eseguiti simultaneamente. I linfonodi mediani sono asportati in blocco con l'esecuzione della tiroidectomia, ponendo cura a incidere in alto la fascia cervicale lungo il margine superiore della cartilagine tiroidea. L'eccezionalità della presenza di linfonodi al davanti della membrana tiroidea rende possibile questa semplificazione. In basso, la stessa fascia è sezionata lungo il bordo superiore delle articolazioni sterno-clavicolarì e l'incisura del manubrio sternale.

È spesso difficile eseguire lo svuotamento dei linfonodi periricorrenziali in monoblocco, a causa della necessità di non traumatizzare e di conservare le ghiandole paratiroidee con le loro arterie afferenti. Il primo passo è l'incisio-

ne della fascia lungo il bordo laterale della ghiandola tiroide. Si scolla quindi questa fascia in senso latero-posteriore fino ad identificare le branche arteriose dei peduncoli paratiroidei, distalmente rispetto alle paratiroidi stesse. Queste branche sono legate e sezionate. Si esegue quindi il distacco delle paratiroidi dalla tiroide, insieme ai loro vasi afferenti che rimangono intatti. Si identifica quindi il nervo ricorrente e lo si espone lungo il suo decorso verso il mediastino, per facilitare lo svuotamento del tessuto fibroadiposo e dei linfonodi presenti nella parte laterale del compartimento centrale, in una zona che ha come limite laterale la fascia carotidea e come limite mediale la doccia tracheo-esofagea, a partire in alto dalla cartilagine tiroide fino al mediastino superiore in basso. Il margine inferiore della doccia tracheo-esofagea, dove termina lo svuotamento, è in un certo senso arbitrario e raggiunge circa il livello dell'arteria anonima.

Quando sono presenti metastasi voluminose anche nel VII livello (svuotamento mediastinico superiore) è consigliabile non tentarne l'exeresi per via cervicale, ma eseguire una sternotomia parziale per avere un controllo diretto dei rapporti tra i linfonodi metastatici ed i grossi vasi del mediastino superiore, e una miglior visione della radicalità oncologica raggiunta.

Materiali e Metodi

Protocollo per il trattamento dei linfonodi nella terapia chirurgica dei tumori maligni non anaplastici della tiroide

Sul trattamento chirurgico dei tumori maligni non anaplastici della tiroide, se tiroidectomia totale o parziale, se svuotamento linfonodale di principio o solo terapeutico, esistono in letteratura pareri diversi e a volte discordanti. Non riteniamo sia questa la sede e nostro il compito di una rassegna bibliografica.

Va tenuto presente, in ogni caso, che i linfonodi mediani dei VI livello vengono sempre asportati quando si esegue una tiroidectomia totale o anche solo estesa a comprendere l'istmo.

Per i linfonodi periricorrenziali o paratracheali è molto diffusa l'abitudine, una volta identificato il nervo ricorrente, di seguirne il decorso verso il basso. In questo modo si possono mettere in evidenza eventuali linfonodi aumentati di volume e, se necessario asportarli per un esame istologico estemporaneo.

Criteri empirici molto diffusi che definiscono la necessità di uno svuotamento del compartimento centrale sono costituiti dalla presenza di neoplasia maligna con invasione della capsula tiroidea o con estensione oltre la capsula, o di una neoplasia di dimensioni significative o che interessa entrambi i lobi tiroidei (14).

Per quanto concerne il trattamento dei linfonodi ci atteniamo alle linee guida elaborate dal Dipartimento Oncologico Bresciano che possono essere così riassunte:

- a) Microcarcinoma papillare unifocale, carcinoma follicolare "minimamente invasivo" (pT3) in pazienti a basso rischio: nessuno svuotamento linfonodale di principio.
- b) Carcinoma papillare e follicolare (con caratteristiche diverse dai precedenti): svuotamento di principio del VI livello e laterocervicale (livelli II, III e IV) di necessità.
- c) Carcinoma a cellule ossifile, varianti aggressive del carcinoma papillare ("tall cell", colomare, sclerosante diffuso), carcinoma insulare (poco differenziato): svuotamento del VI livello anche di principio e laterale di necessità.
- d) Carcinomi localmente invasivi (pT4a): svuotamento del VI livello e laterale di principio e, naturalmente, di necessità.
- e) Carcinoma midollare con evidenza clinica di tumore: svuotamento funzionale bilaterale di principio; svuotamento mediastinico di necessità.
- f) Carcinoma midollare in fase preclinica: svuotamento centrale di principio, laterocervicale di necessità.
- g) Soggetti in età infantile con oncogene RET+, calcitonina normale, test pentagastrina negativo: non svuotamento.

Esperienza della Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Brescia

È stata analizzata retrospettivamente la casistica della Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Brescia riguardante i pazienti trattati chirurgicamente per carcinoma non anaplastico, della tiroide nel periodo Gennaio 1994 - Giugno 2002. Sono state complessivamente eseguite 144 tiroideomie parziali o totali per carcinoma ben differenziato o midollare della tiroide, di cui 52 (36%) associate a svuotamento linfonodale laterocervicale mono- o bilaterale sincrono (71%) o metacrono (29%).

Sone state pertanto analizzate le cartelle cliniche di questo sottogruppo di pazienti valutandone in dettaglio i dati epidemiologici, l'istotipo della lesione primitiva, il tipo di intervento eseguito in loggia tiroidea e in sede laterocervicale, i livelli linfonodali istologicamente sede di metastasi, l'eventuale esecuzione di terapia complementare radiometabolica ed il follow-up.

I criteri per giudicare metastatici i linfonodi da svuotare si basavano sulla loro morfologia all'esame ecografico, e/o sulla captazione alla scintigrafia e/o alla citologia agoaspirativa. Non abbiamo in tal modo osservato alcun falso positivo.

Dei 52 pazienti sottoposti a svuotamento linfonodale, 25 erano maschi e 27 femmine, con un'età media di 51.2 anni (range, 20-77). L'esame istopatologico definitivo confermò la presenza di un carcinoma papillare in 42 casi (82%), follicolare in 1 (2%) e midollare in 9 (16%). Trentasette pazienti (71%) vennero trattati di prima intenzione mediante tiroideomia e svuotamento linfo-

nodale laterocervicale mono- o bilaterale sincrono (Gruppo A). Di questi, 33 pazienti (63.5%), già trattati in altra sede di tiroideomia parziale o subtotale e di linfadenectomia limitata, furono sottoposti a tiroideomia totale e 4 (7.5%) a tiroideomia di completamento.

I restanti 15 pazienti (29%), invece, dopo aver eseguito chirurgia sulla sede della lesione primitiva tiroidea eventualmente associata a svuotamento linfonodale, sono stati trattati in un secondo tempo presso la nostra Clinica per recidiva linfonodale (Gruppo B). Di questi, 7 pazienti furono sottoposti a svuotamento laterocervicale bilaterale (2 revisioni di svuotamento) e 8 a svuotamento monolaterale. Nel Gruppo A pertanto sono stati svuotati 51 emicolli, 22 nel Gruppo B, per un totale di 73 svuotamenti laterocervicali.

Nel Gruppo A, è sempre stata eseguita una tiroideomia totale, associata a laringectomia totale in 1 caso e a resezione crico-tracheale con simultanea anastomosi tiro-crico-tracheale in 2. Lo svuotamento linfonodale laterocervicale associato, sempre di necessità, è stato monolaterale in 23 casi (62.2%) e bilaterale nei restanti 14 (37.8%). I 51 svuotamenti sono così ripartiti per tipo: 2 radicali, 5 laterocervicali funzionali classici (livelli I-VI), 28 selettivi (livelli II-VI), 8 selettivi (livelli II-IV, VI), 4 selettivi (livelli II-IV), 3 selettivi (livello VI). In un caso è stata eseguita exeresi atipica di un linfonodo metastatico parafaringeo.

Nel Gruppo B, il secondo intervento da noi eseguito riguardava sempre la recidiva su N. I tipi di svuotamento sono stati i seguenti: 2 radicali classici, 1 radicale modificato di II tipo (con sacrificio della VGI), 1 funzionale classico (livelli I-VI), 13 selettivi (livelli II-VI), 3 selettivi (livelli II-IV, VI), 1 selettivo (livelli II-IV), 1 selettivo (livello VI).

Risultati

In base alla versione TNM del 2002 (13), nell'insieme dei Gruppi A e B, 4 pazienti sono, stati classificati N1a (tutti nel Gruppo A) e 48 N1b (34 nel Gruppo A e 14 nel Gruppo B). La distribuzione delle metastasi per livelli linfonodali nel Gruppo A è risultata la seguente: 22/47 (46%) hanno presentato una positività al II livello (19 omolaterali e 3 controlaterali rispetto alla lesione primitiva), 25/47 (53.2%) al III livello (22 omolaterali e 3 controlaterali), 22/47 (46%) al IV livello (20 omolaterali e 2 controlaterali), 7/35 (20%) al V livello (sempre omolaterali), 20/40 (50%) al VI livello (17 omolaterali e 3 controlaterali) (Fig. 5).

Nel Gruppo B, costituito da pazienti già trattati in altra sede sui linfonodi (per lo più con linfadenectomia non formale e non precisata), il secondo intervento, da noi eseguito, riguardava sempre la recidiva su N. La distribuzione delle metastasi è stata la seguente: 1/4 (25%) positività al I livello, 5/21 (23.8%) al II livello, 9/21 (42.8%) al III livello, 12/21 (57.1%) al IV livello, 6/17

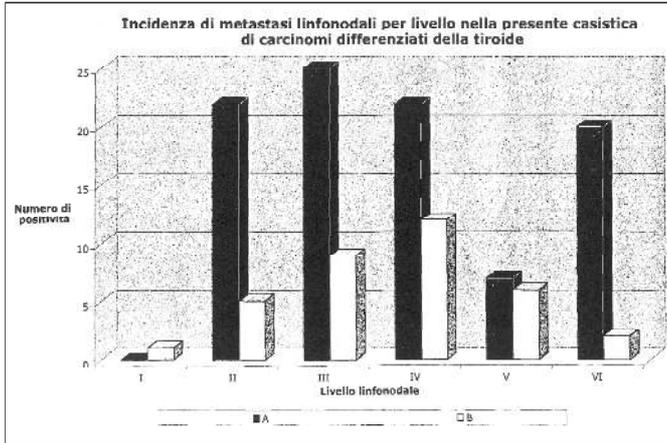


Fig. 7: Distribuzione per livelli delle metastasi linfonodali negli svuotamenti linfonodali laterocervicali (N=73 emicoll) eseguiti per carcinomi ben differenziati e midollari della tiroide presso la Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Brescia. Il confronto tra i pazienti del Gruppo A e quelli del Gruppo B non evidenzia differenze significative.

(35%) al V livello, 2/22 (9%) al VI livello (Fig. 7). È ovvio che questi valori non indicano la reale incidenza delle metastasi per livello, in quanto ignoravamo quali linfonodi fossero stati asportati nel corso del primo intervento eseguito altrove.

Quarantotto pazienti (92.4%) seguono un regolare follow-up con controlli periodici, con un valore medio di 38 mesi (range: 3-86), mentre 4 (7.6%) sono stati persi di vista.

Nel Gruppo A (37 pazienti), 16 (43.2%) risultano vivi senza malattia (NED), 14 (37.8%) vivi con malattia (AWD), 5 (13.5%) deceduti per malattia (DOD), mentre i persi di vista sono 2 (5.4%). Dei pazienti AWD, 5 presentano recidiva loco-regionale (3 midollari e 2 papillari), 8 recidiva a distanza (7 papillari e 1 midollare), e 1 contemporanea recidiva loco-regionale e a distanza (carcinoma papillare). La causa di morte per malattia nei pazienti DOD è stata in 2 casi una recidiva loco-regionale (1 follicolare ed 1 midollare) ed in 3 una recidiva a distanza (2 papillari ed 1 midollare) (Fig. 8).

Nel Gruppo B (15 pazienti), 6 (40%) risultano NED (4 papillari e 2 midollari), 5 (33.3%) sono AWD (4 papillari ed 1 midollare), 2 papillari (13.3%) sono DOD, mentre 2 (13.3%) sono persi di vista. Dei pazienti AWD, 4 hanno una recidiva loco-regionale (3 papillari ed 1 midollare), 1 contemporanea recidiva loco-regionale e a distanza (carcinoma papillare). Per i 2 pazienti DOD, il decesso è avvenuto in 1 caso per recidiva loco-regionale (carcinoma papillare) ed in un caso per recidiva a distanza (carcinoma papillare) (Fig. 9).

Delle recidive loco-regionali riscontrate nei due gruppi, solo 4 (un midollare ed un papillare sia nel Gruppo A che nel B) erano a livello regionale su N, cioè in corrispondenza di uno o più linfonodi "in field" rispetto allo svuotamento da noi eseguito. La causa di tale recidiva è verosimilmente da ricercarsi nell'ECS da linfadenopatie metastatiche. Si noti, inoltre, come in tutti i 4

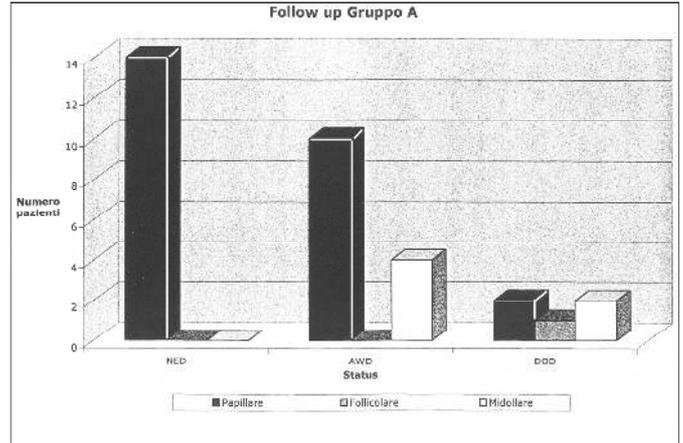


Fig. 8: Follow-up dei pazienti del Gruppo A (N=37).

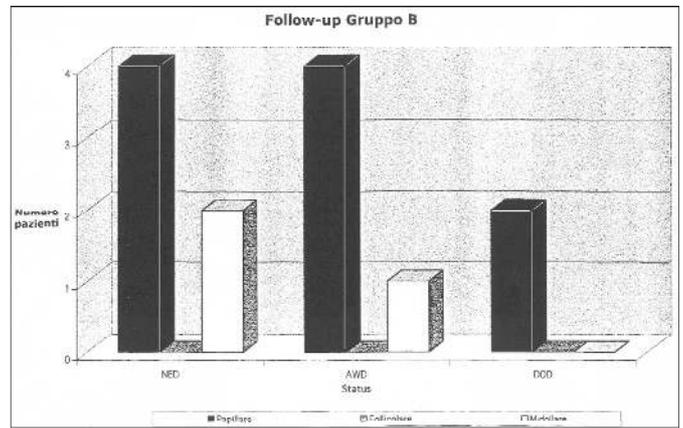


Fig. 9: Follow-up dei pazienti del Gruppo B (N=15).

pazienti fosse presente anche una recidiva locale su T. Analizzando invece i dati in base all'istotipo, si nota che solo 2 pazienti (Gruppo B) affetti da carcinoma midollare risultano NED, ma in entrambi i casi con un follow-up troppo breve (3 e 5 mesi), mentre 5 sono AWD (4 nel Gruppo A e 1 nel Gruppo B) e 2 DOD (entrambi nel Gruppo A). Unico caso di carcinoma follicolare con metastasi linfonodali della nostra casistica è deceduto per recidiva loco-regionale con infiltrazione tracheale. Dei 38/42 pazienti con carcinoma papillare e regolare follow-up, 4 risultano DOD, 1 per recidiva loco-regionale (Gruppo B) e 3 per recidiva a distanza (2 nel Gruppo A ed 1 nel Gruppo B). I vivi con malattia sono 14, di cui 7 con recidiva a distanza (Gruppo A), 5 con recidiva loco-regionale (2 nel Gruppo A e 3 nel Gruppo B) e 2 con contemporanea recidiva loco-regionale e a distanza (1 nel Gruppo A ed 1 nel Gruppo B). I pazienti NED sono 20 (Fig. 10).

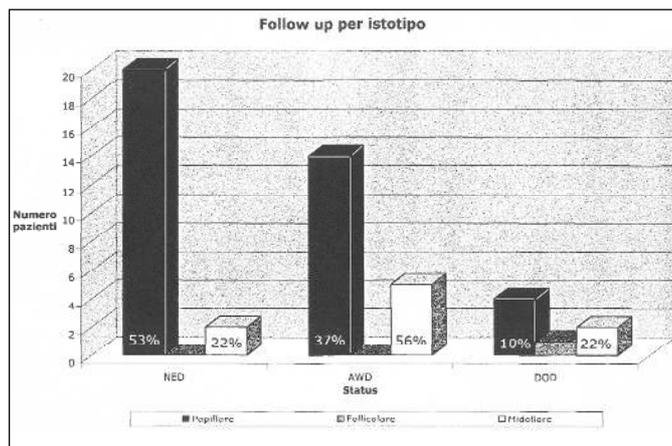


Fig. 10: Status dei pazienti del Gruppo A e B al termine del follow-up, distinti per istotipo di carcinoma tiroideo (le percentuali in fondo alle singole colonne, sono calcolate sulla totalità dei tumori di un dato istotipo, eccetto che per il carcinoma follicolare, riscontrato in un paziente soltanto).

Discussione

Nel trattamento delle neoplasie maligne della testa e del collo, costituite per oltre il 90% da carcinomi squamosi, il fattore prognostico più importante è rappresentato dallo stato dei linfonodi cervicali. La presenza e l'entità delle metastasi linfonodali riducono infatti la probabilità di guarigione di circa un 50%. Per questo motivo la cura chirurgica prevede, insieme all'exeresi della neoplasia primaria, uno svuotamento dei linfonodi laterocervicali, che ha un fine curativo o di necessità quando sono presenti metastasi linfonodali clinicamente evidenti, o un fine elettivo o di principio quando non lo sono.

Il peso prognostico delle metastasi linfonodali nei carcinomi differenziati della tiroide è sicuramente meno rilevante, se si considerano tutti i soggetti colpiti, e se si fa una eccezione per il carcinoma midollare in fase clinica, ma pur sempre negativo nelle fasi avanzate della malattia e nei soggetti ad alto rischio. Per questa ragione, riteniamo importante il trattamento dei linfonodi regionali, elettivo o di necessità secondo le indicazioni date.

Circa il tipo dello svuotamento da praticare consideriamo del tutto preferibile seguire le norme internazionali descritte per gli svuotamenti radicali, radicali modificati e selettivi piuttosto che limitarsi a linfadenectomie non formali che possono avere solo il significato di biopsie linfonodali. In caso di positività è molto probabile la persistenza di altre metastasi linfonodali nel collo da affidare al successivo trattamento radiometabolico, riducendo così l'efficacia sulle metastasi a distanza, o ad un ulteriore intervento chirurgico. In caso di negatività non viene eliminato il dubbio che altri linfonodi, magari metastatici, siano rimasti in livelli non svuotati. Un errore di falsa negatività può essere ridotto, anche se non azzerato, utilizzando con accuratezza i criteri diagnostici basati sull'aspetto dei linfonodi allo studio per immagi-

ni, sui risultati della scintigrafia e sulla citologia agoaspirativa.

L'efficienza di un corretto trattamento del collo si valuta con l'entità delle recidive loco-regionali postoperatorie. Vanno a questo proposito differenziate le recidive regionali pure, senza recidiva locale, dalle recidive loco-regionali. In queste ultime, infatti, l'interessamento del collo può avvenire per estensione del tessuto neoplastico a partire dalla recidiva tiroidea e non da linfonodi metastatici. La recidiva regionale può derivare anche da una linfoadenopatia metastatica per l'alone di tessuto neoplastico che ha superato la capsula del linfonodo e che rimane nel campo operatorio nonostante lo svuotamento. Si tratta, in questo caso, di un limite oncologico dello svuotamento eseguito, che è praticamente ineliminabile, ma che va ridotto al minimo con la tecnica chirurgica più adeguata. Nella sia pur piccola casistica che abbiamo presentato, solo in 4 delle 11 recidive loco-regionali registrate l'interessamento del collo prendeva origine nella sede di linfoadenopatie metastatiche "in field" rispetto allo svuotamento eseguito. In 2 dei 4 casi, per giunta, si trattava di metastasi di carcinoma midollare.

Va inoltre sottolineato il fatto che non sono state osservate recidive regionali pure, come erano invece quelle per le quali sono stati curati i pazienti del Gruppo B, sottoposti in altra sede a interventi adeguati a livello tiroideo, ma inadeguati sul collo.

La Fig. 5 mostra l'incidenza delle metastasi nei diversi livelli linfonodali nei Gruppi A e B. I valori più aderenti alla realtà sono quelli del Gruppo A, in quanto si tratta di pazienti non sottoposti in precedenza ad alcun tipo di linfadenectomia. Si possono osservare valori di incidenza molto simili per i livelli VI, IV, III e II, mentre non sono state osservate metastasi al I livello. È interessante notare un'incidenza del 20% al V livello, molto spesso trascurato negli svuotamenti consigliati per i carcinomi differenziati della tiroide. La distribuzione delle metastasi per livelli del Gruppo B presenta differenze significative rispetto a quella del Gruppo A. Tali differenze riguardano soprattutto i livelli VI e II, in quanto probabili sedi delle linfadenectomie eseguite nel primo intervento. Il livello V si dimostra anche qui a rischio (35% di metastasi). In questo gruppo è stata notata anche una metastasi al I livello, in un collo con interessamento metastatico massivo.

Le metastasi linfonodali sono in gran parte omolaterali alla neoplasia: solo nel 12-15% dei casi sono presenti anche metastasi controlaterali. Le metastasi del V livello sono risultate solo omolaterali.

La casistica presentata, per la sua limitata entità e per il suo orientamento prevalentemente incentrato sul problema del trattamento del collo, non è tale da giustificare un'analisi dei risultati a distanza. Questi ultimi tuttavia, riassunti nelle Fig. 8, 9 e 10, rientrano nei valori medi riferiti in letteratura per soggetti ad alto rischio e in fase avanzata di malattia.

Conclusioni

Il trattamento di principio o di necessità dei linfonodi del collo nei tumori non anaplastici della tiroide deve seguire gli stessi criteri stabiliti per gli svuotamenti linfonodali eseguiti per il carcinoma squamocellulare delle alte vie aereodigestive. L'adeguamento alla nomenclatura internazionale di livelli e procedure chirurgiche, nonché l'uniformità di tecniche operatorie con l'assoluta abolizione delle linfadenectomie diagnostiche ("pick-berry procedure") dovrebbero garantire un miglior controllo loco-regionale della malattia ed una maggior capacità di confronto tra casistiche differenti.

Riassunto

Obiettivo: Definire i principi degli svuotamenti laterocervicali applicati al carcinoma squamocellulare della testa e del collo, estendendone il razionale al trattamento delle metastasi linfonodali nei carcinomi tiroidei.

Materiali e metodi: Nel periodo Gennaio '94 - Giugno '02, presso la nostra Clinica sono stati sottoposti a svuotamenti laterocervicali mono- o bilaterali 52 pazienti affetti da carcinoma ben differenziato della tiroide (1 carcinoma follicolare, 9 midollari e 42 papillari), per un totale di 73 svuotamenti linfonodali. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi: 37 trattati simultaneamente sulla tiroide e sul collo (Gruppo A), 15 operati di tiroidectomia altrove e per recidiva e/o persistenza su N presso la nostra Clinica (Gruppo B).

Risultati: 48 pazienti hanno seguito un regolare follow-up (range: 3-86 mesi, media: 38). Dei pazienti vivi con malattia, 5 nel Gruppo A e 4 nel Gruppo B presentano una recidiva loco-regionale. Di questi, solo 2 per ciascun gruppo (2 midollari e 2 papillari) presentano una recidiva su N, in corrispondenza di uno o più linfonodi "in field" rispetto allo svuotamento eseguito. In tutti questi pazienti, inoltre, è presente anche una recidiva locale su T.

Discussione: Le metastasi linfonodali svolgono nel carcinoma ben differenziato della tiroide un ruolo prognosticamente meno importante di quanto non avvenga nel carcinoma squamoso dei restanti distretti testa e collo. Ciò nonostante, in caso di svuotamento laterocervicale, sia curativo che profilattico, i principi regolatori devono essere gli stessi. È infatti interessante notare un'incidenza di metastasi linfonodali del 20% al V livello, spesso trascurato negli svuotamenti eseguiti per i carcinomi tiroidei. In tal modo, si riesce a mantenere basso il numero di recidive regionali "in field", chirurgicamente non più recuperabili.

Conclusione: Procedure chirurgiche come la semplice linfadenectomia devono essere abolite in quanto non rispettano i principi anatomici, fisiopatologici ed oncologici dello svuotamento linfonodale laterocervicale lungo le fasce e gli spazi del collo.

Parole chiave: Carcinoma tiroideo, metastasi linfonodali, svuotamento linfonodale laterocervicale.

Bibliografia

- 1) Crile G.: *Excision of cancer of the head and neck with special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations.* JAMA, 1906, 22:1780-1786.
- 2) Suarez O.: *El problema de las metástasis linfáticas y alejadas del cáncer de laringe e hipofaringe.* Revista de Otorrinolaringología (Santiago de Chile), 1963, 23:83-89.
- 3) Bocca E., Pignataro O.: *A conservation technique in radical neck dissection.* Ann Otol Surg, 1967, 76:975-987.
- 4) Bocca E.: *Conservative neck dissection.* Laryngoscope, 1975, 85:1511-1515.
- 5) Bocca E., Pignataro O., Sasaki C.: *Functional neck dissection: A description of operative technique.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1980, 106:524-527.
- 6) Bocca E., Pignataro O., Oldini C., Cappa C.: *Functional neck dissection: An evaluation and review of 843 cases.* Laryngoscope, 1984, 94:942-945.
- 7) Robbins K.T., Medina J.E., Wolf G.T., Levine P., Sessions R., Pruet C.: *Standardizing neck dissection terminology.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1991, 117:601-605.
- 8) Robbins K.T., Clayman G., Levine P.A., Medina J.E., Sessions R., Saha A., Som P., Wolf G.T., and the Committee for Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery: *Neck dissection classification update. Revision proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002, 128:751-758.
- 9) Goepfert H., Jesse R.H., Ballantyne A.J.: *Posterolateral neck dissection.* Arch Otolaryngol, 1980, 106:618-620.
- 10) Medina J.E., Byers R.M.: *Supraomohyoid neck dissection: Rationale, indications and surgical technique.* Head Neck, 1989, 11:111-122.
- 11) Spiro R.H., Gallo O., Shah J.P.: *Selective jugular node dissection in patients with squamous carcinoma of the larynx or pharynx.* Am J Surg, 1993, 166:399-402.
- 12) Calero C., Teatini G.: *Functional neck dissection. Anatomical grounds, surgical technique, clinical observation.* Ann Otol, 1983, 92:215-222.
- 13) UICC T.N.M.: *Classification of Malignant Tumours.* Sixth edition, 2002, Wiley-Liss, New York.
- 14) Shah J.P.: *The thyroid and parathyroid glands.* In: Shah J.P. (ed.) *Color atlas of head and neck surgery.* Wolfe Medical Publications Ltd, 1990, 170-195, London.

Autore corrispondente:

Prof. Antonino Roberto ANTONELLI
Clinica Otorinolaringoiatrica
Università di Brescia
Spedali Civili di Brescia
Piazza Spedali Civili 1
25123 BRESCIA
Tel.: 030 3995319
Fax: 030 395212