

Nostra esperienza sul trattamento chirurgico del microcarcinoma papillifero della tiroide (PTMC)

L. CIUFFREDA, D. DE MARTINO, N. BONFITTO, R. SCARAMUZZI

RIASSUNTO: Nostra esperienza sul trattamento chirurgico del microcarcinoma papillifero della tiroide (PTMC).

L. CIUFFREDA, D. DE MARTINO, N. BONFITTO, R. SCARAMUZZI

Il microcarcinoma papillifero della tiroide (PTMC) è un carcinoma papillifero (PTC) di diametro uguale o inferiore a 1 cm, in una percentuale variabile dal 15 al 20% dei casi bilaterale e multifocale. Descriviamo la nostra esperienza sul trattamento chirurgico di 217 pazienti affetti da tale patologia tra il 2005 ed il 2008.

Il nostro algoritmo terapeutico per il microcarcinoma papillifero della tiroide prevede, di principio, la tiroidectomia con esplorazione del compartimento cervicale centrale e linfettomia ricorrentiale omolaterale, riservando la linfettomia del compartimento centrale solo ai casi di linfonodi patologici e quella laterocervicale mono- o bilaterale soltanto ai casi con linfonodi palpabili e/o ecograficamente sospetti e/o con FNAC positivo.

La tiroidectomia totale, giustificata dall'alta frequenza di multifocalità della patologia, riduce l'incidenza delle recidive, determina una maggiore affidabilità della tireoglobulina quale marker di persistenza o recidiva di malattia ed un migliore utilizzo dello I¹³¹ a scopo diagnostico ed ablativo. Anche il razionale della dissezione linfonodale del compartimento centrale, laddove all'esplorazione si evidenziano linfonodi patologici, è senz'altro la riduzione della recidiva evitando così reinterventi, notoriamente gravati da più alta incidenza di ipoparatiroidismo e lesione ricorrentiale.

La localizzazione del tumore non influenza l'incidenza di metastasi linfonodali che, invece, è direttamente proporzionale alla dimensione tumorale, così come descritto in letteratura (in percentuale variabile dal 55.7% per tumori fino a 5 mm al 73.7% da 5 a 10 mm) ed è, inoltre, strettamente correlata all'infiltrazione capsulare, alla multifocalità, oltre che, ovviamente, alla presenza di varianti istologiche a prognosi peggiore (soprattutto la sclerosante). Tutti i pazienti con microcarcinoma papillifero invadente la capsula o con estensione extracapsulare, quelli con variante sclerosante o tumore multifocale o metastatico ai linfonodi sono stati sottoposti a terapia radiometabolica e ormonoterapia a dosaggio soppressivo, in accordo con le linee guida nel gruppo multidisciplinare della nostra struttura.

SUMMARY: Our experience on surgical treatment of papillary thyroid microcarcinoma.

L. CIUFFREDA, D. DE MARTINO, N. BONFITTO, R. SCARAMUZZI

The papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) is a subtype of the papillary thyroid carcinoma (PTC) 1 cm or less in diameter, bilateral and multifocal in a percentage of 15-20%.

We describe our experience on the surgical treatment of 217 patient treated between 2005 and 2008.

Our therapeutic algorithm for PTMC includes always total thyroidectomy with surgical exploration of the median cervical compartment and recurrent laryngeal nerve lymph node dissection, reserving the median lymph node dissection only to the cases with pathological lymph nodes and the lateral compartment lymphectomy to the cases that show suspect nodes with or without positive cytology.

We usually perform total thyroidectomy rather than partial one, in relation to the high rate of multifocality of papillary microcarcinoma, to reduce rate of recurrences and to better utilize I¹³¹ with diagnostic and curative aims. Complete central compartment dissection is mandatory when pathological nodes are present at surgical exploration. It prevents nodal recurrences and decrease number of re-operations, that have a greater number of complications or morbidity, including hypoparathyroidism and inferior laryngeal nerve lesions. The rate of nodal metastases is not affected by the site of primitive tumor, but the tumor size does. The rate of nodal metastases varies from 55.7% for tumors 5 mm or less in diameter, to 73.7% for tumors sized from 5 to 10 mm, and is affected from the capsular infiltration, the presence of multiple foci, and the histological type, i.e. sclerosing type.

All patients presenting papillary microcarcinoma with invasion of the capsule and extension to the perithyroid tissues, sclerosing histological type, multifocal and/or metastatic to the regional nodes, were treated with radiometabolic therapy and suppressing l-tiroxin administration, according to the guidelines of the Multidisciplinary Group for the Thyroid Cancer of our Institution.

KEY WORDS: PTMC - Fattori prognostici - Chirurgia.
PTMC - Prognostic factors - Surgery.

Introduzione

Il microcarcinoma papillifero della tiroide (PTMC) è un carcinoma papillifero (PTC) di diametro uguale o inferiore a 1 cm (11-20), spesso associato al gozzo, ge-

neralmente con una eccellente prognosi. La tiroidectomia totale è il trattamento chirurgico di scelta in letteratura (22-27), poiché il PTMC è, in una percentuale variabile dal 15 al 20% dei casi, bilaterale e multifocale (2-5) e, in assenza di resezione totale, recidiva in più del 20% dei casi (6-8).

Pazienti e metodi

Dal 2005 al 2008 abbiamo sottoposto ad intervento chirurgico per patologia tiroidea 1.557 pazienti, 462 per cancro (29.7%). Di questi ultimi, 378 erano affetti da carcinoma papillifero (81.8%), in 217 casi (57.4%) microcarcinoma papillifero (PTMC).

Suddividiamo i pazienti trattati in 2 gruppi:

- il primo gruppo comprende 160 pazienti affetti da patologia benigna (PTMC incidentale), di cui 25 maschi e 135 femmine con età, al momento dell'intervento, compresa tra 20 e 76 anni (media 52 anni);
- il secondo gruppo comprende, invece, 57 pazienti con diagnosi preoperatoria di patologia maligna, di cui 17 maschi e 40 femmine con età, al momento dell'intervento, compresa tra 18 e 73 anni (media 47 anni).

Nei 160 pazienti del gruppo I la diagnosi preoperatoria era in 139 di gozzo multinodulare, in 12 di gozzo multinodulare tossico, in 9 di morbo di Basedow, in 2 di gozzo multi nodulare associato ad iperparatiroidismo.

Dei 57 pazienti del gruppo II, 39 avevano diagnosi citologica di carcinoma papillifero della tiroide o sospetto tale, 16 di proliferazione follicolare, 2 di iperparatiroidismo.

Tre dei 39 pazienti con diagnosi preoperatoria di carcinoma papillifero sulla tiroide presentavano linfonodi laterocervicali omolaterali al tumore, palpabili in un caso ed ecograficamente sospetti con diagnosi citologica di metastasi negli altri 2 casi.

L'intervento praticato è stato il seguente:

- per i 160 pazienti del gruppo I, la tiroidectomia totale associata in due casi (con iperparatiroidismo primitivo) alla paratiroidectomia (con dosaggio i.o. del PTH);
- per i 39 pazienti del gruppo II, con diagnosi preoperatoria certa o sospetta di carcinoma papillifero, la tiroidectomia totale con esplorazione del compartimento cervicale centrale e linfettomia ricorrentiale omolaterale in 36 casi, la loboistmectomia in 1 caso (con successivo completamento di tiroidectomia e linfettomia ricorrentiale omolaterale dopo acquisizione dell'istologia per inclusione), la tiroidectomia totale con linfettomia del compartimento centrale e laterocervicale omolaterale in 2 casi.
- per i 16 pazienti del gruppo II, con diagnosi preoperatoria di proliferazione follicolare, la tiroidectomia totale;
- per i 2 pazienti del gruppo II, con diagnosi preoperatoria di associato iperparatiroidismo primitivo, la tiroidectomia totale con paratiroidectomia subtotale e dosaggio intraoperatorio del PTH in un caso e la loboistmectomia con paratiroidectomia inferiore sinistra e dosaggio intraoperatorio del PTH nell'altro caso.

Risultati

Esame istologico

L'esito istologico è stato il seguente:

- per i 160 pazienti del gruppo I: gozzo con

PTMC, multifocale in 43 casi (26.7%) ma con focolaio prevalente comunque non superiore ad 1 cm, variamente associato a tiroidite e, in 2 casi, ad adenoma paratiroidico;

- per i 39 pazienti del gruppo II: PTMC, multifocale in 16 casi (41.4%) ma con focolaio prevalente non superiore ad 1 cm, con metastasi linfonodali del compartimento centrale in 9 casi e laterocervicali omolaterali al tumore in 4 casi, associato a iperplasia paratiroidica e microcarcinoma midollare in 1 caso e carcinoma paratiroidico in 1 caso. In tutti i casi con metastasi linfonodali il tumore era superiore a 5 mm, multifocale in 3 casi, extracapsulare in 3 casi, a variante sclerosante in 3 casi; nei 4 casi con metastasi linfonodali del compartimento laterale omolaterale trattavasi di neoplasia multifocale in 2 casi (un caso a varietà sclerosante e l'altro extracapsulare). Il numero di linfonodi metastatici del compartimento centrale era compreso da 1 a 28 (media di 6), mentre quello del compartimento laterale da 1 a 12 (media di 4);
- per gli altri 16 pazienti del gruppo II: PTMC, plurifocale in 7 casi ma con focolaio prevalente non superiore ad 1 cm, associato a carcinoma follicolare in due casi.

Morbilità e mortalità

Nel gruppo I di pazienti abbiamo registrato 4 casi di emorragia postoperatoria (2.5%), 30 casi di ipoparatiroidismo transitorio (19%), 3 casi di ipoparatiroidismo persistente (1.9%), nessun caso di lesione ricorrentiale.

Nel gruppo II abbiamo registrato nessun caso di emorragia postoperatoria, 21 casi di ipoparatiroidismo transitorio (37%), 3 casi di ipoparatiroidismo persistente (5.2%), nessun caso di lesione ricorrentiale.

Nessun caso di decesso intra/perioperatorio.

Follow-up

In un follow-up variabile da 3 a 37 mesi (mediana di 18 mesi), non abbiamo registrato alcuna recidiva locoregionale o metastasi a distanza.

Discussione

Il nostro algoritmo terapeutico per il microcarcinoma papillifero della tiroide prevede, di principio, la tiroidectomia con esplorazione del compartimento cervicale centrale e linfettomia ricorrentiale omolaterale, riservando la linfettomia del compartimento centrale solo ai casi di linfonodi patologici e quella laterocervicale mono- o bilaterale soltanto ai casi con linfonodi palpabili e/o ecograficamente sospetti e/o con FNAC positivo (1, 10, 21).

La tiroidectomia totale (TT) è giustificata dall'alta frequenza di multifocalità della patologia. Essa riduce l'in-

cidenza delle recidive e determina una maggiore affidabilità della tireoglobulina quale marker di persistenza o recidiva di malattia ed un migliore utilizzo dello I¹³¹ a scopo diagnostico ed ablativo (9). La sola TT è stata sufficiente nel caso dei 16 pazienti del gruppo II con riscontro citologico preoperatorio di proliferazione follicolare, in cui abbiamo comunque, per l'alta probabilità di una successiva diagnosi istologica definitiva di carcinoma papillifero, provveduto all'esplorazione del compartimento cervicale centrale, negativa in tutti i casi.

Anche il razionale della dissezione linfonodale del compartimento centrale, laddove all'esplorazione si evidenzino linfonodi patologici, è la riduzione della recidiva, e quindi di reinterventi, notoriamente gravati da una più alta incidenza di ipoparatiroidismo e lesioni ricorrenti (6, 28).

Nel caso dei 39 pazienti del gruppo II (con diagnosi preoperatoria di carcinoma papillifero), tutti sottoposti ad esplorazione del compartimento centrale con linfectomia ricorrentiale omolaterale e del compartimento laterale in 4 casi, si evince, chiaramente dall'esame per inclusione, che la localizzazione del tumore non influenza l'incidenza di metastasi linfonodali, che è invece direttamente proporzionale alla dimensione tumorale, così come descritto in letteratura (con percentuale variabile dal 55.7% per tumori fino a 5 mm al 73.7% da 5 a 10 mm) (15, 16, 18) ed è, inoltre, strettamente correlata all'infiltrazione capsulare, alla multifocalità oltre che, ovviamente, alle presenza di varianti istologiche a prognosi peggiore (soprattutto la sclerosante) (23, 24).

Tutti i pazienti con microcarcinoma papillifero invadente la capsula o con estensione extracapsulare o a variante sclerosante o multifocale o metastatico nei linfonodi sono stati sottoposti a terapia radiometabolica e medica a dosaggio soppressivo, in accordo con le linee guida nel Gruppo Multidisciplinare della Nostra Struttura.

Conclusioni

Il microcarcinoma papillifero della tiroide (PTMC) è un carcinoma papillifero (PTC) di diametro uguale o inferiore a 1 cm che, sebbene rappresenti un riscontro accidentale in molte tireopatie benigne, può in alcuni casi alla stregua del PTC, avere una prognosi sfavorevole (7, 8).

I principali fattori che determinano una prognosi sfavorevole sono rappresentati dalla multifocalità (con somma dei diametri superiore a 2 cm), l'invasione capsulare, il coinvolgimento linfonodale (influenzato, a sua vol-

ta, fortemente dai fattori precedentemente ricordati e solo in minima parte dalle dimensioni del tumore) ed alcune varianti istologiche poco differenziate, quali il carcinoma a cellule di Hürthle, l'insulare, quelli a *tall-cell*, a cellule colonnari e la forma sclerosante diffusa.

Sebbene alcuni Autori sostengano che la lobectomia è il trattamento chirurgico più adeguato per le forme unifocali e senza invasione capsulare, riteniamo che la tiroidectomia totale sia indicata di principio, in quanto, sia la multifocalità che l'invasione capsulare rappresentano un reperto riscontrabile solo all'esame istologico definitivo (ossia post-operatorio), e inoltre, la TT riduce l'incidenza delle recidive (comunque descritte anche nelle forme unifocali) e determina una maggiore affidabilità della tireoglobulina quale marker di persistenza o recidiva di malattia e un migliore utilizzo dello I¹³¹ a scopo diagnostico ed ablativo; alla tiroidectomia totale va associata, in tutti i casi in cui si disponga di una diagnosi preoperatoria di carcinoma papillifero, l'esplorazione del compartimento cervicale centrale (con relativa linfectomia solo in caso di riscontro di linfonodi patologici) e la linfectomia ricorrentiale omolaterale, mentre quella del compartimento cervicale laterale va riservata ai soli casi di linfonodi metastatici, tenendo ben presente che, in questi ultimi, nonostante il trattamento chirurgico radicale, l'incidenza di recidive linfonodali è dell'ordine del 16.7% contro lo 0.43% dei casi senza coinvolgimento linfonodale (il che sconsiglia la dissezione linfonodale profilattica) (12-14).

Il razionale dell'esplorazione del compartimento cervicale centrale associata a linfectomia ricorrentiale omolaterale è il seguente:

- nel 35-65% sono presenti metastasi (17-19);
- permette una accurata valutazione dell'estensione iniziale della malattia;
- i linfonodi metastatici di tale compartimento sono difficili da valutare con le metodiche di imaging;
- è il trattamento più efficace per le metastasi linfonodali (in 1/3 dei casi le metastasi non captano lo I¹³¹ ed, inoltre, la terapia con I¹³¹ può essere efficace solo nel caso di piccole metastasi;
- la chirurgia reiterativa di tale comparto espone ad un più alta incidenza di complicanze.

Tutti i pazienti con i citati fattori prognostici negativi, ossia ad alto rischio di recidiva o di mortalità, vanno sottoposti a terapia radiometabolica medica a dosaggio soppressivo (9, 25, 26).

Bibliografia

1. Nobuyuki Wada, Quan-Yang Duh, Kiminori Sugino, Hiroyuki Iwasaki, Kaori Kameyama, Takashi Mimura, Koichi Ito, Hiroshi Takami, Yoshinori Takanashi - Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas – *Annals of Surgery* v. 237(3); Mar 2003.
2. Fukunaga FH, Yatani R. Geographic pathology of occult thy-

- roid carcinomas. *Cancer* 1975; 36: 1095-1099.
3. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A normal finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985; 56: 531-538.
 4. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol* 1988; 90: 72-76.
 5. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K et al. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990; 65: 1173-1179.
 6. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M et al. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 414-424.
 7. Hay ID, Grant CS, vanHeerden JA et al. Papillary thyroid carcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992; 112: 1139-1146.
 8. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N et al. Small carcinomas of the thyroid. A long term follow-up of 867 patients. *Arch Surg* 1996; 131: 187-191.
 9. Baudin E, Travagli JP, Ropers J et al. Microcarcinoma of the thyroid gland: The Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 1998; 83: 553-559.
 10. Rosen IB, Azadian A, Walfish PG et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *Am J Surg* 1993; 166: 346-349.
 11. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histologic typing of thyroid tumors, 2nd ed, no. 11. In: *International histological classification of tumors*, World Health Organization. New York: Springer-Verlag, 1988: 9-10.
 12. The Japanese Society of Thyroid Cancer. General rules for the description of thyroid cancer (in Japanese), 5th ed. Tokyo: Kanehara, 1996.
 13. Shah JP. Cervical lymph node metastases diagnostic, therapeutic and prognostic implication. *Oncology* 1990; 4: 61-69.
 14. Attie JN, Setzin M, Klein I. Thyroid carcinoma presenting as an enlarged cervical lymph node. *Am J Surg* 1993; 166: 428-430.
 15. Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85: 252-254.
 16. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 2001; 88: 1241-1244.
 17. Mirallic E, Visset J, Sagan C et al. Localization of cervical lymph node metastases of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999; 23: 970-973.
 18. Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid. Developing pattern of metastasis *Cancer* 1970; 26: 1053-1060.
 19. Sugino K, Kure Y, Iwasaki H et al. Metastases to the regional lymph nodes, lymph node recurrence, and distant metastases in nonadvanced papillary thyroid carcinoma. *Surg Today* 1995; 25: 324-328.
 20. Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinomas. *Cancer* 1987; 60: 1767-1770.
 21. Sugitani I, Yanagisawa A, Shimizu A et al. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid micro carcinoma presenting with cervical lymphadenopathy. *World J Surg* 1998; 22: 731-737.
 22. Hay ID, Grant CS, Taylor WF et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088-1095.
 23. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947-953.
 24. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patient with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999; 86: 842-849.
 25. Lupoli G, Vitale G, Caraglia M et al. Familial papillary thyroid micro carcinoma: a new clinical entità. *Lancet* 1999; 353: 637-639.
 26. Fernandez-Real JM, Ricart W. Familial papillary thyroid micro carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1973-1974.
 27. Haas SN. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid. *S D Med* 2006 Oct; 59 (10): 425-7.
 28. Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, Rampin L, Rubello D. Papillary thyroid micro carcinoma (PTMC): prognostic factors, management and out come in 403 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006 Dec; 32 (10): 1144-8. Epub 2006 Jul 26.