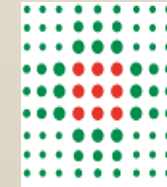




UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di

La chirurgia delle metastasi linfonodali del collo

Chiara Bianchini

CLINICA ORL-AUDIOLOGIA
DIRETTORE PROF. S. PELUCCHI



Stratificazione del R di mts linfonodale

- I tumori differenziati della tiroide possono essere associati a metastasi linfonodali regionali nel 20-50% dei casi, anche quando il T è piccolo e intratiroideo
- Da una recente review risulta nel 36% di pz affetti da ca papillare (pz tot 8029) la presenza di mts linfonodali e nel 17% di soggetti affetti da ca follicolare (popolazione totale di 1540)
- Un linfonodo «ingrossato» può rappresentare il primo e unico segno di patologia maligna tiroidea
- Nel ca papillare l'interessamento linfonodale in età pediatrica riguarda fino all'80% della popolazione

Table 2 Risk factors for lymph node metastases in DTC	
At Presentation	Recurrence
PTC	Male > female
Distant metastases	Extrathyroidal extension
Age <45 years	Age >55 years
Large tumor	Large tumor
Extrathyroidal extension	Macroscopically positive
Vascular invasion	Lymph nodes at initial operation
Elevated thyroglobulin	

Stratificazione del R di mts linfonodale

FAITTORE INFLUENTE SULLA SOPRAVVIVENZA GLOBALE ?

Sopravvivenza Globale (OS) a 14 aa.
2% nei PTC pN0
9% nei PTC pN1

Fattore indipendente di rischio che
condiziona la sopravvivenza spt. se:

- > 45 aa.
- macrometastasi
- metastasi multiple (> 6 lfn. coinvolti)
- diffusione extracapsulare

relazione tra dimensione e numero delle mts linfonodali
associati a rischio di recidiva:

Inf. interessati < rischio di recidiva

Volume > 3 cm o 5-10 L+ aumentano la probabilità di ricorrenza del 20-30%

Prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes and the presence of extranodal extension. Thyroid 22:1144–1152. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM

Printed by Chiara Bianchini on 5/23/2018 9:34:49 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2018
Thyroid Carcinoma

NCCN

microscopic or gross; it can occur with both papillary and follicular carcinomas.^{12,180} Recurrence rates are 2 times higher with locally invasive tumors, and as many as 33% of patients with such tumors die of cancer within a decade.^{12,181}

Lymph Node Metastases

In one review, nodal metastases were found in 36% of 8029 adults with papillary carcinoma, in 17% of 1540 patients with follicular thyroid carcinoma, and in up to 80% of children with papillary carcinoma.¹²⁸ An enlarged cervical lymph node may be the only sign of thyroid carcinoma. In these patients, multiple nodal metastases are usually found at surgery.¹⁸² The prognostic importance of regional lymph node metastases is controversial.³ However, an analysis of more than 9900 patients in the SEER database found a significant difference in survival at 14 years for those with and without lymph node metastases (79% vs. 82%, respectively).¹⁸³ Older patients (>45 years) with papillary carcinoma and lymph node metastases also have decreased survival.¹⁸⁴ A 2012 review by Randolph et al emphasized the correlation between the size and number of metastatic lymph nodes and the risk of recurrence.¹⁸⁵ Identification of fewer than 5 sub-cm metastatic lymph nodes was associated with a low risk of recurrence. Conversely, structural disease recurrence rates of more than 20% to 30% were seen in large-volume lymph node metastases (>3 cm, or >5–10 involved lymph nodes).

Distant Metastases

Distant metastases are the principal cause of death from papillary and follicular carcinomas.^{186,187} About 50% of these metastases are present at the time of diagnosis.¹²⁹ Distant metastases occur even more often in patients with Hürthle cell carcinoma (35%) and in those patients who are older than age 40 years at diagnosis.^{172,173} Among 1231 patients in 13 studies, the sites of reported distant metastases were lung (49%),

bone (25%), both lung and bone (15%), and the central nervous system (CNS) or other soft tissues (10%). The main predictors of survival in patients with distant metastases are patient's age, the extent of metastasis, and whether the metastases concentrate in

Although some patients, especially younger ones, with distant metastases survive for decades, about 50% die within 5 years regardless of tumor histology.¹²⁹ Even so, some pulmonary metastases are compatible with long-term survival.¹⁸⁰ For example, survival rates that when distant metastases were confined to the lung, 50% of the patients were alive and free of disease at 10 years. Survival rates are highest in young patients with diffuse lung metastases, but only on 131I imaging and not on x-ray.^{188,191,192} Prognosis is better for large pulmonary metastases that do not concentrate in

Tumor Staging

The NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma do not use tumor size as the primary determinant of management. Instead, management characteristics of the tumor and patient play important roles in the NCCN Guidelines. Many specialists in thyroid cancer adhere to the paradigm. When treating differentiated thyroid carcinoma, many clinicians place a stronger emphasis on potential morbidity and mortality (see *Surgical Complications* in this Discussion). The NCCN Guidelines revised in the 2002 AJCC guidelines (6th edition) for papillary and follicular carcinomas who are older than 40 years.¹⁸⁵ Note that the AJCC considers Hürthle cell carcinoma a variant of follicular carcinoma, as does the WHO.⁹ The 2017 AJCC staging guidelines (7th edition) for thyroid carcinoma are useful for prognosis (see Table 1 in the NCCN Guidelines for Thyroid Carcinoma).⁹ Many studies (including those described in

Version 1.2018, 05/22/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of the National Comprehensive Cancer Network, Inc.



Table 1 continued
American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging For Thyroid–Differentiated and Anaplastic Carcinoma
(8th ed., 2017)

Stage grouping:

Differentiated

Under 55 Years

Stage I Any T Any N M0

Stage II Any T Any N M1

Differentiated

55 Years and Older

Stage I T1 N0/NX M0

T2 N0 M0

Stage II T1 N1 M0

T2 N1 M0

T3a/T3b Any N M0

Stage III T4a Any N M0

Stage IVA T4b Any N M0

Stage IVB Any T Any N M1

Anaplastic

Stage IVA T1-T3a N0/NX M0

Stage IVB T1-T3a N1 M0

T3b N0 M0

T4 N0 M0

Stage IVC Any T Any N M1

Histopathologic Type

- Papillary carcinoma
- Papillary microcarcinoma
- Follicular variant
- Solid variant
- Hurthle cell variant
- Follicular carcinoma
- Encapsulated noninvasive
- Minimally invasive
- Widely Invasive
- Hurthle cell carcinoma
- Poorly differentiated carcinoma (used for insular carcinoma as a subtype of poorly differentiated)
- Anaplastic carcinoma

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing. (For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com). Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse of further distribution without the expressed, written permission of Springer International Publishing, on behalf of the AJCC.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Indagini pre-operatorie

- **US cervicale** (*comparto centrale e laterale*) è raccomandata in tutti i pazienti che devono essere sottoposti a **tiroidectomia** per lesioni maligne o sospette. La sensibilità dell'indagine è del 94% per i Inf L e del 53-55% per quelli del compartimento centrale (raccomandazione forte; evidenza moderata).

Pattern ecografico di *malignità linfonodale*:

- Dimensione > 8-10 mm
- Perdita ilo centrale
- Microcalcificazioni
- Aspetto cistico
- Vascolarizzazione periferica
- Iperecogenicità
- Forma rotonda
- **FNA USg** deve essere eseguito per confermare la diagnosi nei **linfonodi con sospetto ecografico > 8-10 mm**, se questo può modificare la scelta terapeutica (*raccomandazione forte; evidenza moderata*)
- Il **dosaggio della Tg** nel liquido di lavaggio del FNA linfonodale può essere indicato in casi selezionati (*raccomandazione debole; evidenza bassa*)

Indagini pre-operatorie

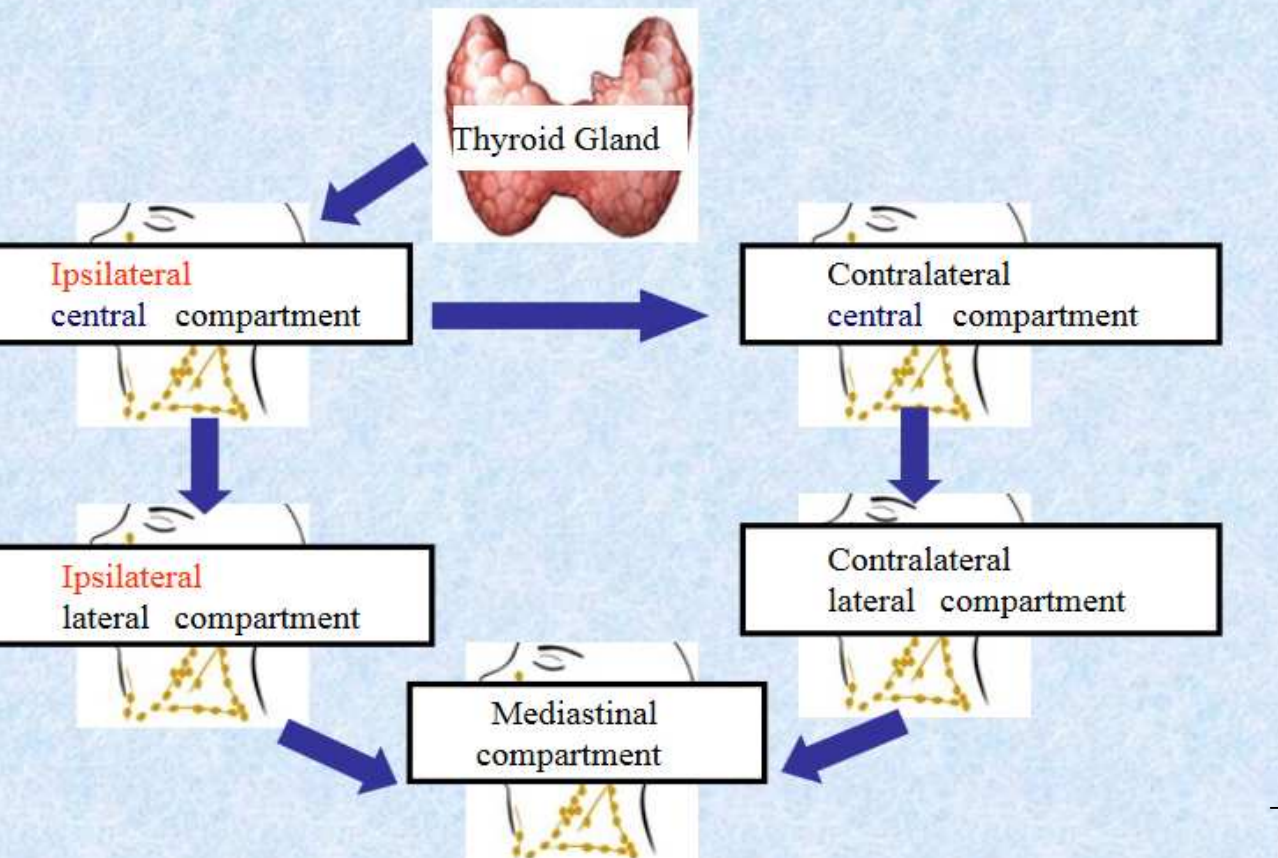
- **CT/RM con m.d.c. ev** è raccomandata nello studio preoperatorio, in associazione all'US, nel sospetto clinico di malattia avanzata (*diffusione extratiroidea di T; coinvolgimento di N*) (*raccomandazione forte; evidenza bassa*)
- Linfonodi voluminosi, posteriori o inferiori non completamente visibili alla US
- Sospetta estensione mediastinica non evidenziabile alla US (TC toracica)
- Disfonia o disfagia progressiva, emottisi, compromissione respiratoria, fissità, crescita rapida...
- Utile **endoscopia aero-digestiva** nel sospetto di infiltrazione tracheale e/o esofagea

NB in caso di utilizzo di mdc iodati l'utilizzo di radio iodio (**RAI**) diagnostico o terapeutico dovrà essere demandato di 4-8 settimane

- **FDG-PET** non è raccomandata di routine nella stadiazione preoperatoria (*raccomandazione forte; evidenza bassa*)
- Il dosaggio della **Tg sierica** e degli **ac anti Tg** non è raccomandato di routine nella stadiazione preoperatoria (*raccomandazione debole; evidenza bassa*)

illary thyroid carcinoma nodal surgery directed by a preoperative radiographic map utilizing CT scan and ultrasound in all primary preoperative patients. Lesnik D, Cunnane ME, Zurakowski D, et al 2014 Head Neck 36:191–202

Patterns of LN Metastasis



- Il drenaggio linfatico in primis si rivolge liv VI omolaterale.

- Il polo superiore, i margini laterali e l'istmo drenano anche ai liv II e III omolaterali

- Il polo inferiore dal liv VI drena nei liv IV VII

- 69% dei pz con N+ interessamento compartimento centrale omolaterale

Nel 26% rappresenta l'unica sede di interessamento linfonodale

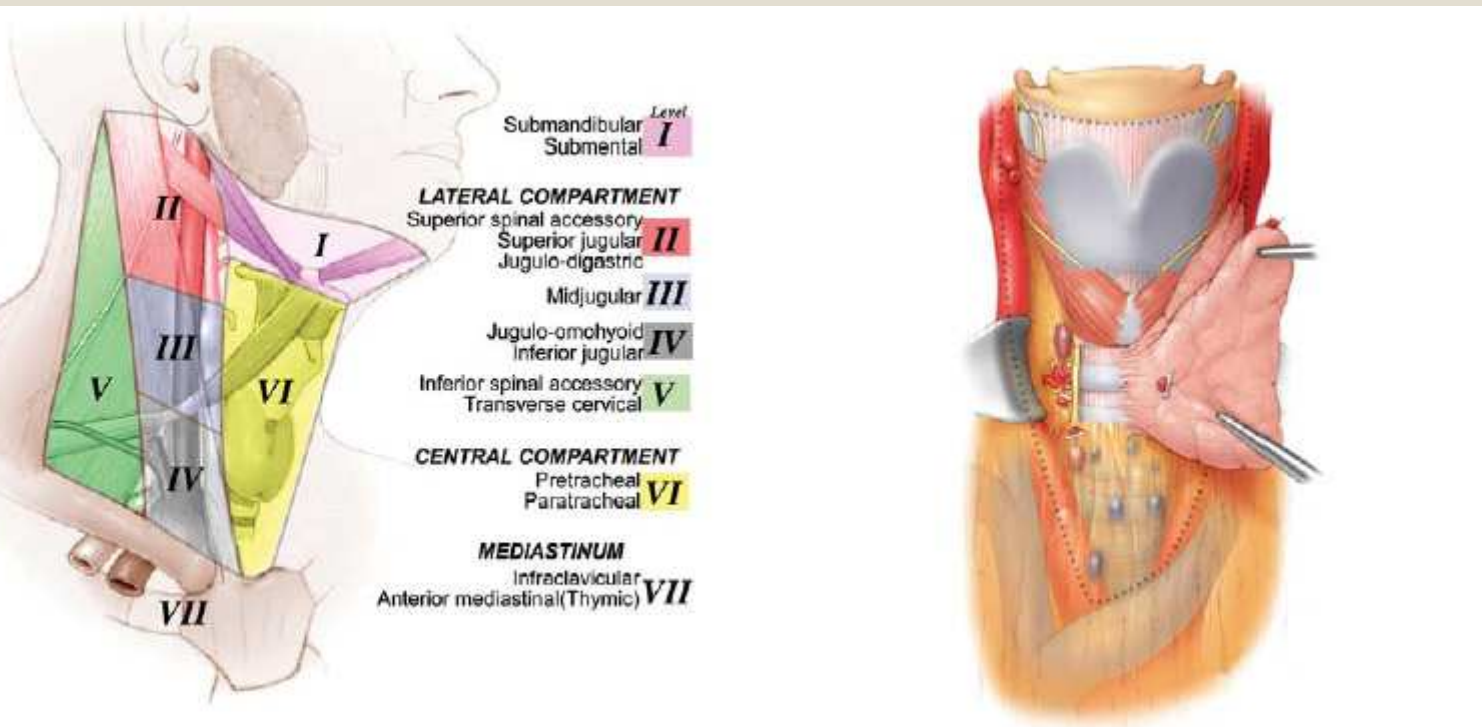
- 10-20% dei pz con N+ interessamento → compartimento centrale controlaterale

- 37-54% N+ omolaterale laterale

Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma

Imm, f. w. RATH and H. DRALLE Br J Surgery 1998 feb;85(2):252-4

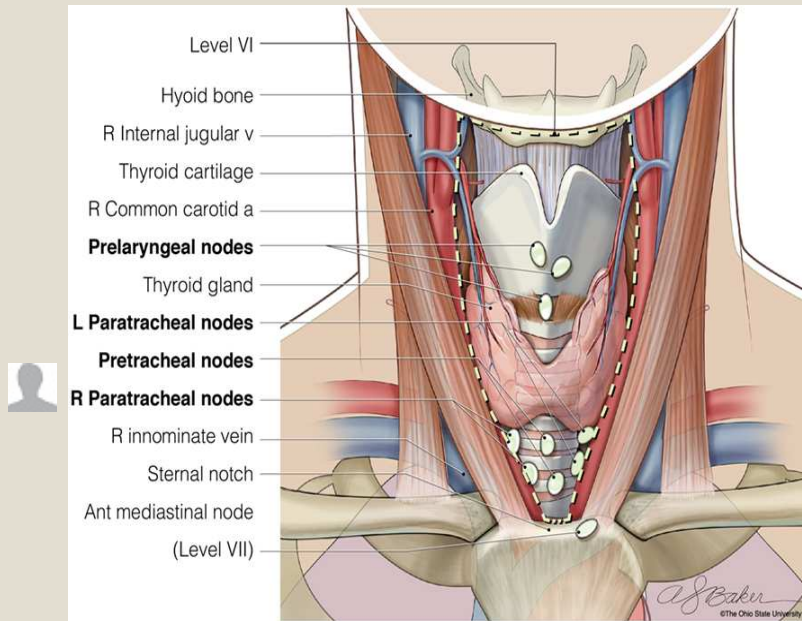
Livelli linfonodali



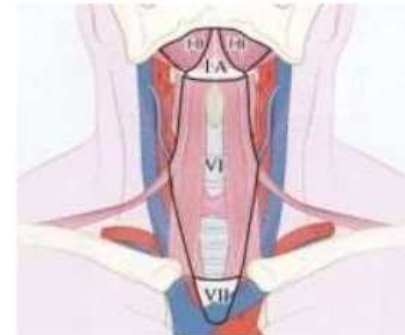
L VI	Elevato
L IV	Intermedio
L VII	Intermedio
L V	Basso
L III	Basso
L II	Basso
L I	Minimo

tribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aik
 Surgery 131:249–256.

Svuotamento Inf livello VI



- **Level VI: Lymph node groups** – prelaryngeal (Delphian), pretracheal, paratracheal, and precricoid (Delphian) lymph nodes - also known as the Anterior compartment.
- **Boundaries** – 1) lateral – carotid sheath
2) superior – hyoid bone
3) inferior – suprasternal notch



- The anatomic borders of Level VI of the central neck (hyoid bone, carotid arteries, and sternal notch), where lymph nodes are resected when completing a bilateral central neck dissection.

Role of Central Neck Lymph Node Dissection in the Management of Papillary Thyroid Cancer

Francis A. S., Natalie B. Jones and Phay J Front. Oncol., 19 June 2017

Indicazioni chirurgiche ND liv VI

ND TERAPEUTICA del comparto centrale (**livello VI**)

- **SI** se evidenza clinica di metastatizzazione linfonodale (**cN1**)
(raccomandazione forte; evidenza moderata)

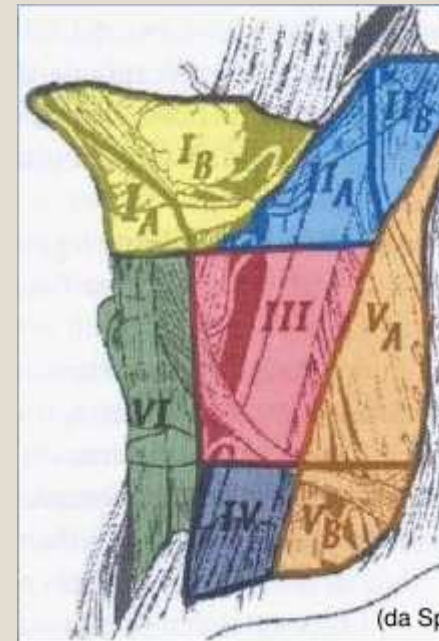
ND PROFILATTICA del comparto centrale (**livello VI**) *mono- o bilaterale*

In assenza di linfonodi clinicamente patologici (**cN0**) DEVE ESSERE CONSIDERATA se:

- Tumore primitivo in stadio avanzato: > 4 cm o **T3 – T4**
- Se evidenza clinica di metastatizzazione lfn. latero-cerv. (**cN1b**) + **ND laterale**
- Se l'esito può modificare la pianificazione terapeutica (**RAI**)
(raccomandazione debole; evidenza bassa)

ND PROFILATTICA del comparto centrale **NON INDICATA** se:

- Tumore primitivo in stadio iniziale: < 4 cm, no **T1 – T2**
- Assenza di linfonodi clinicamente patologici (**cN0**)
(raccomandazione forte; evidenza moderata)



Livello VI

compartimento centrale (VI livello – VII livello superiore) è considerato la prima sede di metastasi linfonodali in tutti i carcinomi tiroidei differenziati.

Indicazione per la dissezione del centrale (CND) è ancora in discussione soprattutto in pazienti cN0. Per alcuni autori, la dissezione centrale è raccomandata solo in pazienti sospetti preoperatoriamente (clinicamente o all'ecografia) e/o per metastasi linfonodali rilevate intraoperativamente.

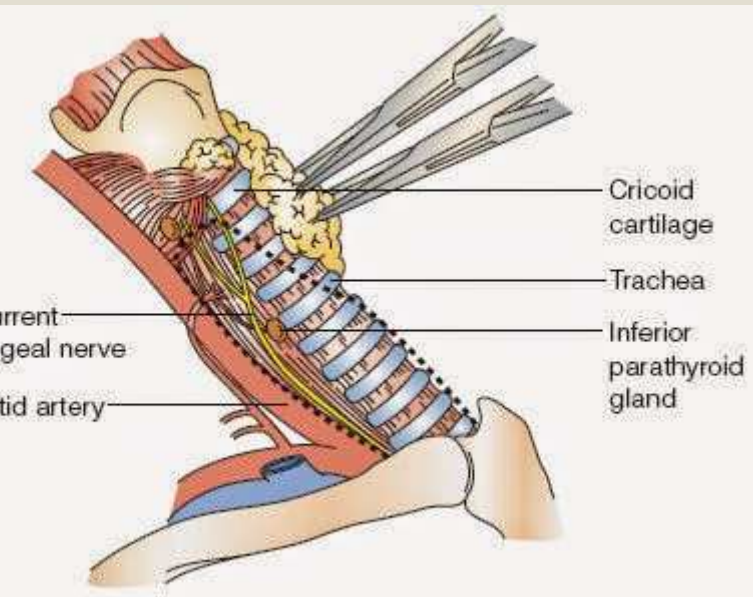
ND PROFILATTICA (cN-) del comparto centrale (livello VI) non migliora l'outcome a lungo termine

La presenza di **micrometastasi occulte (<2mm)** non modifica il rischio di recidiva della malattia

La presenza di **mutaz. BRAF** non deve condizionare la scelta della ND PROFILATTICA nel comparto centrale

Consensus group	Year	Recommendations for prophylactic CLND for PTC
American Thyroid Association (41)	2015	Consider for T3/T4 tumors or clinically involved lateral neck nodes or if preoperative information will impact further surgical therapy
National Comprehensive Cancer Network (42)	2016	Consider for patients with T3/T4 tumors but must weight against the risk of hypoparathyroidism and nerve injury
British Thyroid Association (43)	2014	Benefit is unclear in high-risk patients such that decision-making should be personalized. Bilateral CLND should not be performed over ipsilateral CLND
European Society of Endocrine Surgeons (44)	2014	To be considered for patients with high-risk features, including T3/T4 tumors, advanced age, male gender, bilateral/multifocal disease, clinically positive lateral neck nodes. To be performed in specialized centers
Japanese Society of Thyroid Surgeons/Japanese Association of Endocrine Surgeons (45)	2011	To be performed routinely

Svuotamento Inf livello VI



- Mono o bilaterale?
- Bilaterale → maggiore morbilità (rischio di ipoparatiroidismo temporaneo, lesione n.laringei inferiori-Inf paratracheali-)
- 1 paziente su 4 che viene sottoposto a svuotamento bilaterale del VI liv ha mts a livello del compartimento centrale bilaterale

One Bilateral central lymph node clearance for papillary thyroid cancer. Sadowski BM, Snyder SK, Lairmore TC. Surgery 2009; 146(4):696-703

One level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer: surgical technique
Sadowski, et al. ANZ J. Surg. 2007; 77: 203-208

vuotamento Inf compartimento laterale

percentuale di interessamento del comparto linfonodale laterale nei ca differenziati della tiroide varia **dal 30 al 60%**
nesso micrometastasi per aumentato utilizzo di metodiche imaging = significato clinico diverso rispetto alle
macrometastasi, raramente diventano clinicamente rilevanti)

localizzazione mts Inf è correlata alla **localizzazione del tumore primitivo** (polo superiore > liv II-III, regione medio-inf>solco
tracheo-esofageo)

FAZORI DI RISCHIO RELATIVI ALL'INTERESSAMENTO LNF LATERALE

stadio avanzata

genere maschile

estensione extra-tiroidea

tumore multi-focale

alterazioni parenchima

stadio avanzato

compartimento centrale (R aumentato di 7.64 volte di interessamento del Inf L)

Central node dissection in the lateral neck for completion in central node-positive papillary thyroid cancer.

Head Neck. 2009 Feb;145(2):176-81. Machens A, Hauptmann S, Dralle H.

Location-dependent skip lateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer.

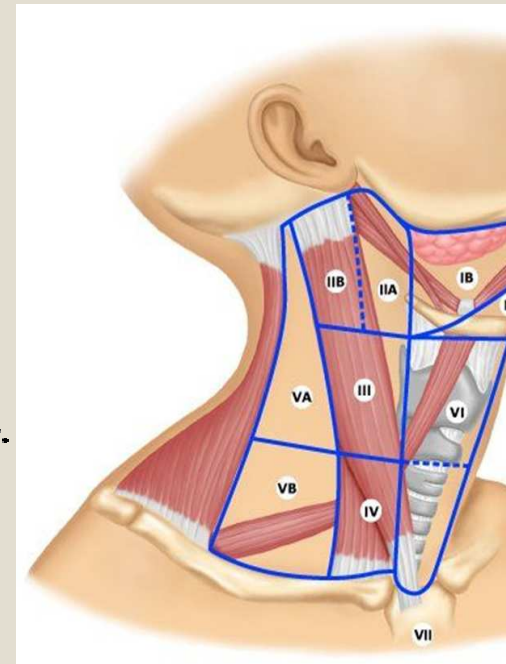
Head Neck. 2014 Jun;36(6):887-91. S, Shin SC, Lim YS, et al

Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer.

Eur J Surg Oncol. 2018 Mar;44(3):332-337. Chiolo JR, Wong RJ.

Central management of cervical lymph nodes in differentiated thyroid cancer.

Otolaryngol Clin North Am. 2010 Apr;43(2):285-300. D, Doherty GM.



Indicazioni chirurgiche svuotamento LND

lo svuotamento LND è controverso

possibilità di skip metastasi, nel ca papillare 11.1 al 37.5% (>T polo superiore liv III)

secondo le linee guida NCCN lo svuotamento l.c. laterale è indicato qualora citologia +

gold standard è rappresentato dallo

svuotamento dei livelli II-IV (liv II-III-IV sono

livelli maggiormente interessati, il liv V,

generalmente meno coinvolto andrebbe

escluso per quanto riguarda il Vb)

la necessità di uno svuotamento laterale

“modificato” è rara

NON E' RACCOMANDATO LO SVUOTAMENTO

LATERALE IN ASSENZA EVIDENZA CLINICA/

CITOLOGICA DI N+

Printed by Clinical Oncology on 06/23/2016 10:04:46 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2016 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved.

NCCN National Comprehensive Cancer Network®

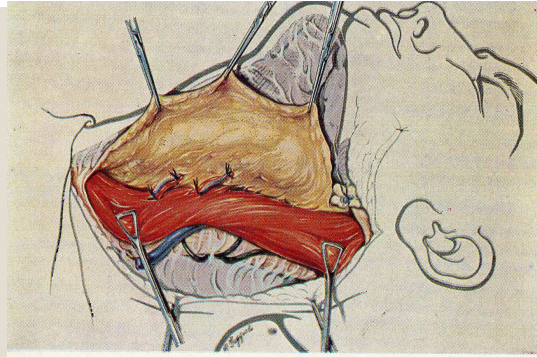
NCCN Guidelines Version 1.2018
Thyroid Carcinoma – Papillary Carcinoma

[NCCN Guidelines Table](#)

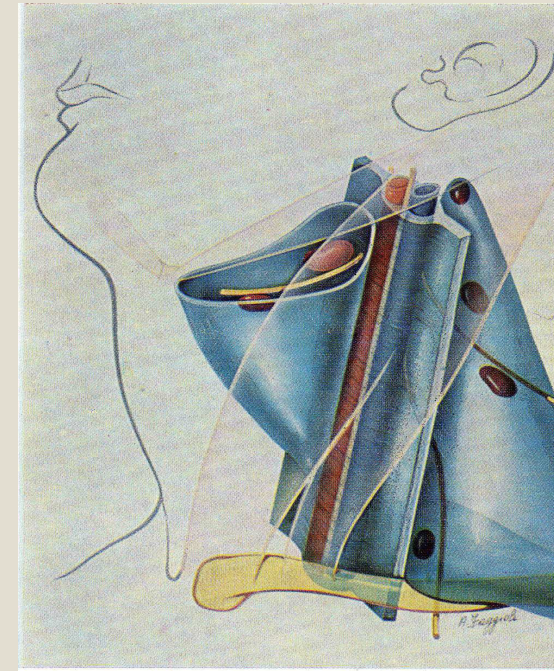
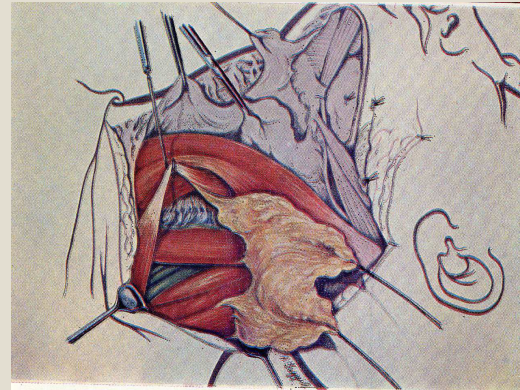
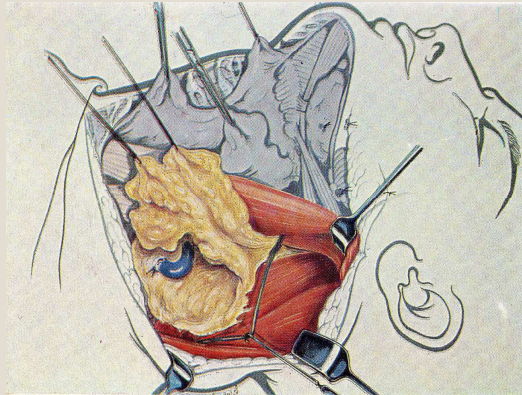
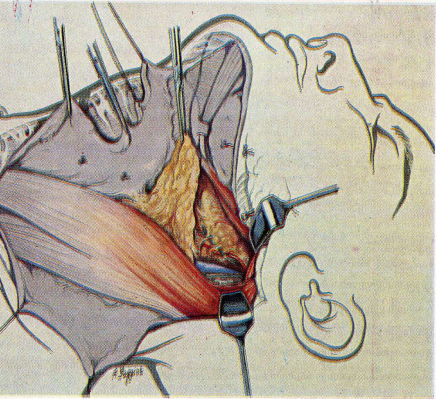
FNA RESULTS	DIAGNOSTIC PROCEDURES	PREOPERATIVE OR INTRAOPERATIVE DECISION-MAKING CRITERIA	PRIMARY TREATMENT
Papillary carcinoma or suspicious for papillary carcinoma ^a	<ul style="list-style-type: none"> Thyroid and neck ultrasound (including central and lateral compartments), if not previously done CT/MRI with contrast for fixed, bulky, or substernal lesions^b Consider evaluation of vocal cord mobility (ultrasound, mirror indirect laryngoscopy, or fiberoptic laryngoscopy)^c Consider FNA for suspicious lateral neck nodes^d 	<p>Indications for total thyroidectomy (any present):</p> <ul style="list-style-type: none"> Known distant metastases Extrathyroidal extension Tumor >4 cm in diameter Cervical lymph node metastases Poorly differentiated Consider for prior radiation exposure (category 2B) Consider for bilateral nodularity 	<p>Total thyroidectomy</p> <p>Perform therapeutic neck dissection of involved compartments for clinically apparent/biopsy-proven disease</p>
		<p>Indications for total thyroidectomy or lobectomy, if all criteria present:</p> <ul style="list-style-type: none"> No prior radiation exposure No distant metastases No cervical lymph node metastases No extrathyroidal extension Tumor ≤4 cm in diameter 	<p>Total thyroidectomy (category 2B)</p> <p>or</p> <p>Lobectomy + isthmusectomy (category 2B)</p> <p>Any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tumor >4 cm Positive resection margins Gross extrathyroidal extension Macroscopic multifocal disease Macroscopic nodal metastasis^e Vascular invasion <p>Both of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Negative margins No contralateral lesion

^aThere is a potential role for lobectomy with or without frozen section if FNA is suspicious but not diagnostic for papillary carcinoma.
^bUse of iodinated contrast is required for optimal cervical imaging using CT, although iodinated contrast will delay treatment with RAI.
^cVocal cord mobility may be examined in patients with abnormal voice, surgical history involving the recurrent laryngeal or vagus nerves, invasive disease, or bulky disease of the central neck.
^dTn washout may be useful in diagnosis of lymph node metastases and recommended if cytology is negative.

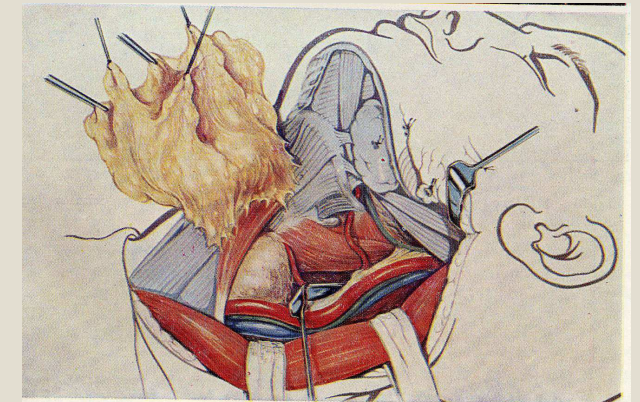
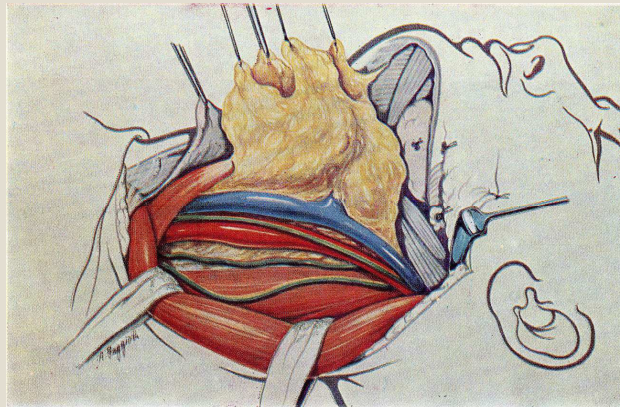
Incisione fascia cervicale superficiale



**Isolamento dello spazio laterale-post (II-V)
Accesso sottomuscolare
Trazzato laterale sovra e sottospinale**



**Incisione del setto longitudinale
Isolamento dello spazio paraviscerale**



vuotamento Inf compartimento laterale

- COMPLICANZE

- Emorragiche intra-peri e postoperatorie

- Lesioni strutture nervose:

 - Plesso brachiale

 - Nervi frenico e vago

 - Catene simpatico cervicale

 - Nervo spinale, linguale, mandibolare e ipoglosso

REPORT ISTOLOGICO

- **Estensione extralinfonodale** rischio di recidiva del 15%-32% e verosimilmente a peggiore “disease-specific survival”

Rischio di **recidiva** nel DTC:

- **N. linfonodi esaminati** e coinvolti da K (≤ 5 o >5)
- **Dimensione dei linfonodi positivi** (se < 2 mm, ≥ 2 mm ma < 3 cm, ≥ 3 cm)

4% pN ≤ 5 Inf

18% pN > 5 Inf

5% pN < 3 cm

27-32% pN macrometastasi

Se N+> 5 LNF rischio aumentato di interessamento l.c. controlaterale

CONCLUSIONI

- L'interessamento linfonodale non sembra essere associato a un aumentato rischio di mortalità e riduzione della sopravvivenza, bensì a un aumentato rischio di ricaduta



diverso valore prognostico delle metastasi linfonodali

- L'estensione della chirurgia all'N aumenta il rischio di morbidità
- La mortalità sembra essere maggiormente correlata all'invasione extra-tiroidea, a metastasi a distanza, all'età e alla dimensione del T



L'indicazione sempre maggiore a trattamento a scopo terapeutico dei linfonodi cervicali nel ca tiroideo

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !

