

A multicenter cohort study of total thyroidectomy and routine central lymph node dissection for cN0 papillary thyroid cancer

Aleksandra Popadich, MBBS,^a Olga Levin, BS,^b James C. Lee, MBBS,^a Stephanie Smooke-Praw, MD,^c Kevin Ro, BS,^b Maisam Fazel, MA,^d Asit Arora, MBBS,^d Neil S. Tolley, DLO,^d Fausto Palazzo, MS,^d Diana L. Learoyd, PhD,^e Stan Sidhu, PhD,^a Leigh Delbridge, MD,^a Mark Sywak, MMedSci,^a and Michael W. Yeh, MD,^b *Sydney and St Leonards, NSW, Australia, Los Angeles, CA, and London, UK*

Gaudencio Barbosa – R4 CCP
HUWC – Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
03-2012

Introdução

- ▶ Carcinoma papilífero da tireoide compreende 80–85% das neoplasias malignas da tireoide com sobrevida em 10 anos >90%
- ▶ Incidência de metástase linfonodal entre 40 a 90%
- ▶ O principal sítio de metástase é o compartimento central, o impacto na sobrevida é objetivo de debate

Introdução

- ▶ O debate concentra-se no esvaziamento profilático do nível VI na ocasião da cirurgia inicial
- ▶ Esvaziamento do compartimento central (ECC) inicia-se superiormente do osso hioide, bordo medial da carotida lateralmente e incisura supraesternal inferiormente e fascia pré-vertebral posteriormente

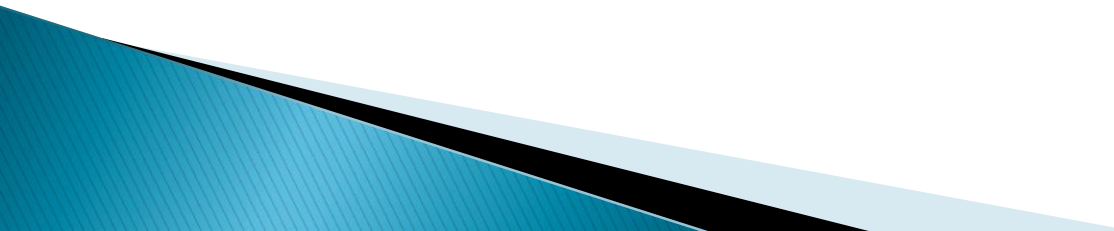
Introdução

- ▶ Micrometástase linfonodal não é detectada ao US de alta resolução assim as vantagens do ECC profilático são: (1) remoção de doença metastática subclínica diminuindo os riscos de recorrência; (2) diminuição da necessidade de reoperação; (3) menores níveis de tireoglobulina ao follow-up

Introdução

- ▶ Ao contrário dos potenciais benefícios do ECC há estudos que relatam não haver impacto no desfecho mas apenas aumento nas taxas de complicações
- ▶ O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do ECC como rotina profilática no tratamento de pacientes com carcinoma papilífero da tireóide

Pacientes e Métodos

- ▶ Estudo retrospectivo de coorte realizado com pacientes com diagnóstico histológico de carcinoma papilífero da tireóide
 - ▶ Informações adquiridas de três grandes centros: Universidade de Sydney Australia; UCLA Medical Center e Hospital Hammersmith Imperial College Londres
- 

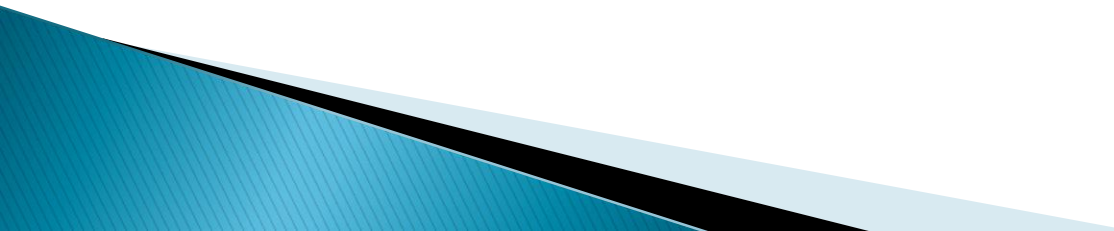
Pacientes e Métodos

Table I. Inclusion and exclusion criteria

<i>Inclusion criteria</i>	<i>Exclusion criteria</i>
Age \geq 16 years	Papillary microcarcinoma $<$ 10 mm
PTC \geq 10 mm proven on final histology	Subtotal or hemithyroidectomy as definitive procedure
No evidence of lymphadenopathy on clinical examination	Evidence of nodal disease on preoperative ultrasound or clinical examination
No evidence of lymphadenopathy on preoperative ultrasound	Lateral neck dissection performed at original surgery
	Distant metastatic disease

PTC, Papillary thyroid cancer.

Pacientes e Métodos

- ▶ Avaliação pre-operatória incluiu PAAF do nódulo tiroideano e avaliação do pescoço utilizando US e exame físico
 - ▶ ECC ipsilateral foi adotado na Austrália e Califórnia de rotina e ECC bilateral foi a abordagem de escolha nos pacientes da Inglaterra
- 

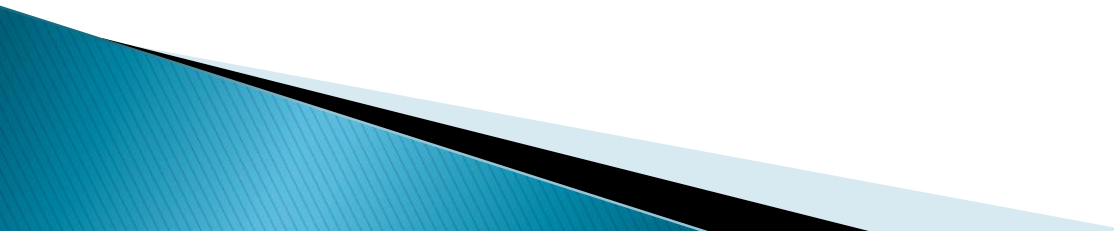
Pacientes e Métodos

- ▶ Movimento das pregas vocais foi avaliado de rotina no pré e pós-operatório através de laringoscopia em todos os centros
- ▶ Todos os pacientes receberam suplementação de cálcio de 1200mg 2x/dia com redução em 3 semanas
- ▶ Hipocalcemia temporária foi definida como cálcio total $< 8\text{mg/dL}$

Pacientes e Métodos

- ▶ Doença persistente ou recorrente foi definida como Tg > 2ng/mL com ou sem evidência radiológica ou citológica de doença
- ▶ As taxas de reoperação foram registradas e classificadas como recorrências de compartimento central ou lateral

Pacientes e Métodos

- ▶ Análise estatística foi realizada com software de análise de informações STATA 10.1 (StataCorp, College Station, TX)
 - ▶ Variáveis contínuas foram comparadas utilizando a curva T de Student e variáveis discretas foram avaliadas através do método de Fisher
- 

Resultados

- ▶ Seiscentos e seis pacientes submetidos a cirurgia entre 1995 e 2009 foram incluídos no estudo
- ▶ O grupo A compreende 347 pacientes submetidos a tiroidectomia total (TTx) apenas e o grupo B composto por 259 pacientes submetidos a TTx e ECC.
Contribuição: Austrália: 396; EUA: 182; Reino Unido: 28.

Resultados

Table II. Demographics

	<i>Group A</i> (n = 347)	<i>Group B</i> (n = 259)	<i>P value</i>
Age	48	44	.002
Gender			.80
Male	81	52	
Female	266	205	
Tumor size (mm)	22.3	22.7	.73
Mean no. of lymph nodes removed	0.35	6.8	<.001
Mean no. of lymph nodes positive	0.08	2.0	<.001
Multifocal tumour	148	125	.06
Extrathyroidal extension	84	72	.31
Vascular invasion	36	50	.002
T stage*			
1	156	106	.30
2	92	73	.63
3	80	71	.21
4	16	9	.49
Mean follow-up (mos)	50	32	<.001

*Based on TNM (tumor, node, metastasis) staging system defined by the American Joint Committee on Cancer.¹⁷

Resultados

- ▶ No grupo B 127 pacientes (49%) tiveram metástase linfonodal.
- ▶ A média de linfonodos ressecados foi 7 (6,2–7,5)
- ▶ ECC ipsilateral foi realizado em 203 (78%) dos pacientes e 56 (22%) tiveram ECC bilateral
- ▶ No grupo A 72 pacientes tiveram linfonodos peritiroideanos encontrados e 21 destes tiveram doença linfonodal (6%)

Resultados

Table III. Operative complications

	<i>Group A (n = 347), %</i>	<i>Group B (n = 259), %</i>	<i>P value</i>
Complications			
Temporary hypocalcemia	14 (4.1)	25 (9.7)	.026
Permanent hypoparathyroidism	2 (0.45)	2 (0.8)	0.99
Temporary nerve palsy	8 (2.3)	1 (0.4)	.052
Permanent nerve palsy	6 (1.8)	1 (0.4)	.124
Hematoma	3 (0.9)	5 (1.8)	.432
Wound infection*	5 (1.4)	3 (1.2)	.768
Parathyroid glands transplanted, mean	0.88	1.2	.006

*Wound infection requiring antibiotics.

Resultados

Table IV. Radioiodine therapy details and serum Tg levels

	<i>Group A</i>	<i>Group B</i>	<i>P value</i>
	<i>(n = 347)</i>	<i>(n = 259)</i>	
<i>I¹³¹ treatment</i>			
Number of doses (mean)	1.25	1.19	.26
Cumulative dose (mean)	5.8	5.4	.27
<i>Stimulated Tg (ng/mL)</i>			
Preablation Tg	15.01	6.61	.025
12 months	6.1	3.6	.1
Tg final	7.2	1.9	.11
T1*	0.83	0.56	.14
T2*	4.7	0.86	.02
T3*	4.0	3.0	.4
T4*	102	12.8	.2

*Based on the TNM (tumor, node, metastasis) staging system defined by the American Joint Committee on Cancer.¹⁷

Resultados

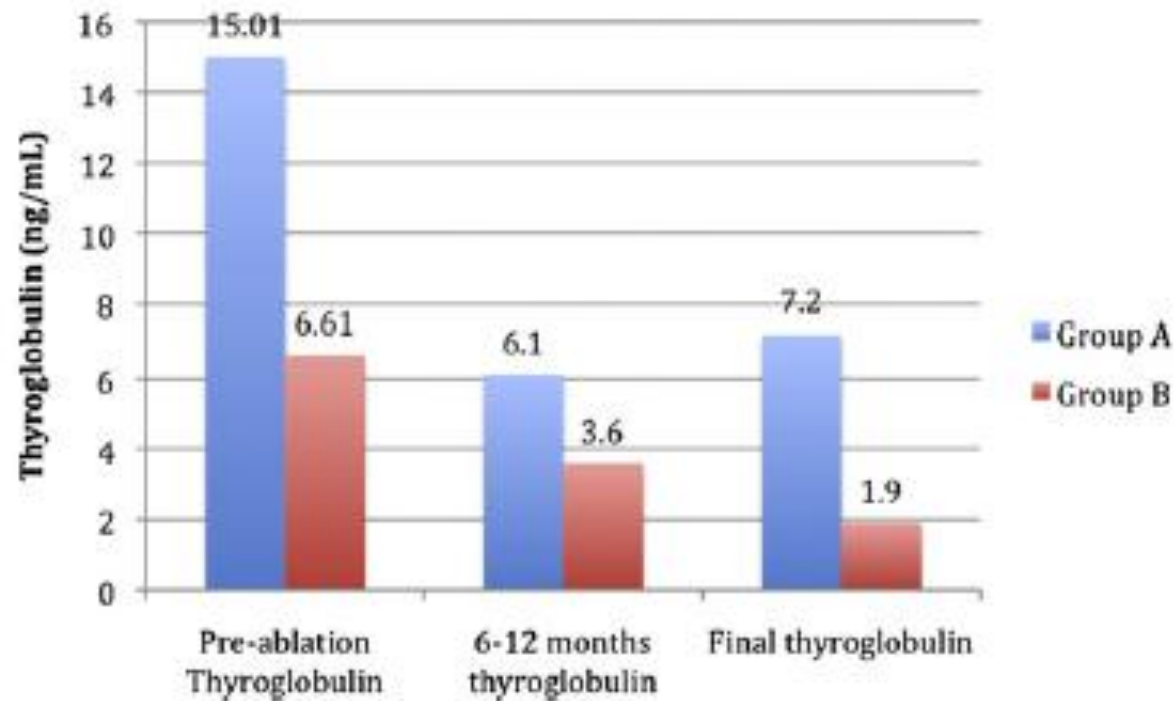


Fig 1. Tg levels during follow-up.

Resultados

- ▶ Número de pacientes que necessitaram de reoperação foi de 42 (6,9%)
- ▶ No grupo A 29 pacientes (8,1%) necessitaram de reoperação em uma média de 23 meses
- ▶ No grupo B 13 pacientes (5%) necessitaram de reoperação numa média de 29 meses
- ▶ A taxa de reoperação no compartimento central foi significativamente alta no grupo A

Resultados

Table V. Disease recurrence requiring reoperation

	<i>Group A</i> (%)	<i>Group B</i> (%)	<i>P value</i>
Median time to reoperation (mos)	23	29	.43
Reoperation	29 (8.4)	13 (5)	.11
Lateral only	7 (24)	9	.27
Central	22	4	.004
Alone	8	2	.20
Central plus lateral	14	2	.02
Mean no. of nodes at reoperation	14.7	13.6	.78
Mean no. positive nodes	4.1	2.8	.19

Resultados

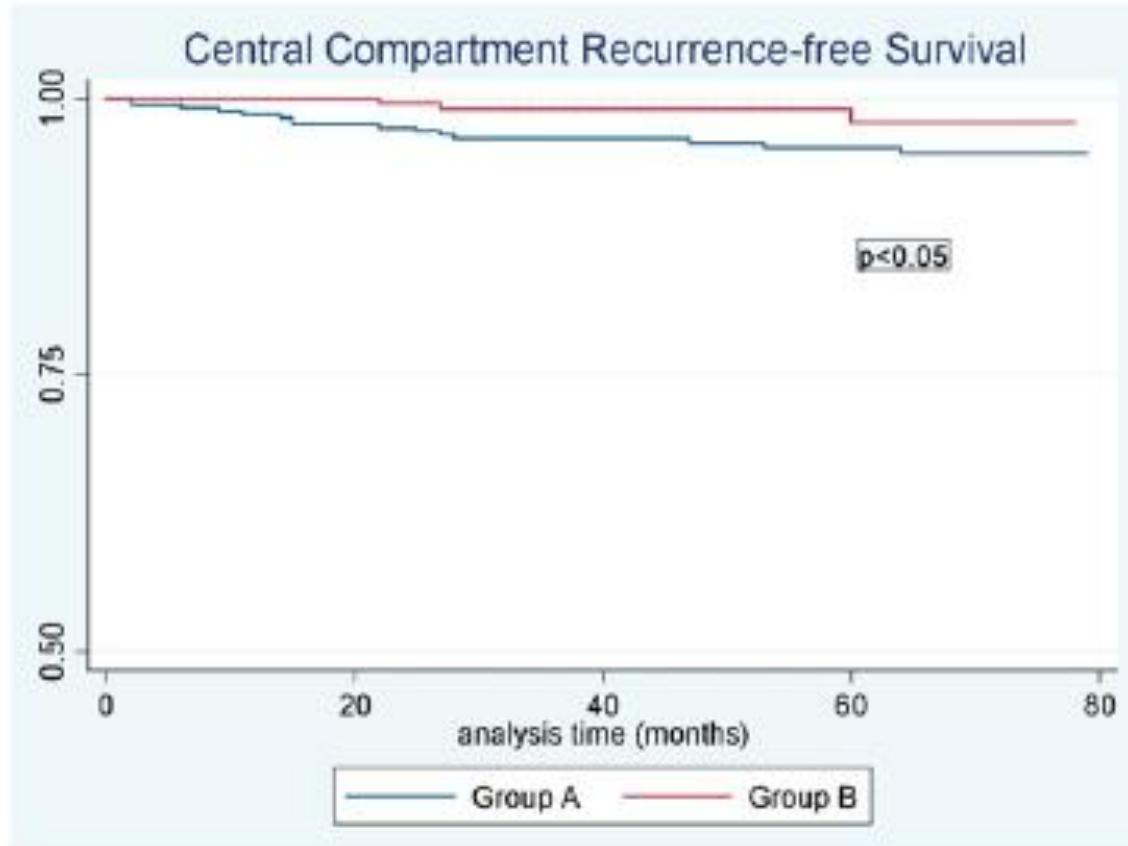


Fig 2. Central compartment reoperation-free survival.

Resultados

Table VI. Cox proportional hazard analysis of factors influencing rates of reoperative surgery in the central compartment

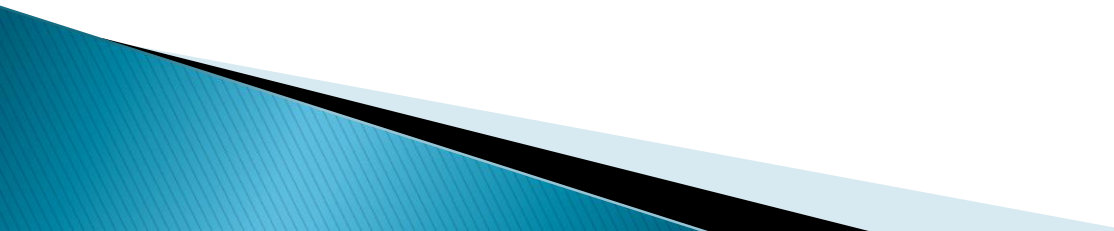
<i>Factor</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>95% Confidence interval</i>	<i>P value</i>
Central lymph node dissection	0.11	0.1–0.8	.03
T stage*	1.91	1.09–3.36	.02
Age	0.98	0.95–1.01	.26
Multifocality	1.86	0.63–5.5	.26
Vascular invasion	0.6	0.17–2.18	.44

*Based on the TNM (tumor, node, metastasis) staging system defined by the American Joint Committee on Cancer.¹⁷

Resultados

- ▶ Utilizando critérios de Tg $>2,0\text{ng/dL}$, necessidade de reoperação, evidência radiológica de recorrência e/ou diagnóstico de doença proveniente de biópsia, 76 pacientes satisfazem esses critérios no grupo A (27%) contra 39 pacientes no grupo B (20%)
- ▶ Quanto a efetividade, o ECC de rotina foi mais eficiente em pacientes T3 e T4

Discussão

- ▶ Estudo retrospectivo realizado para avaliar o impacto do ECC de rotina associado a TTx em pacientes clinicamente sem doença linfonodal
 - ▶ Estudo possível apenas porque os 3 centros tem abordagens semelhantes
 - ▶ Após 2003 em casos confirmados de carcinoma papilífero da tireoide pré-operatório ECC de rotina era associado ao TTx
- 

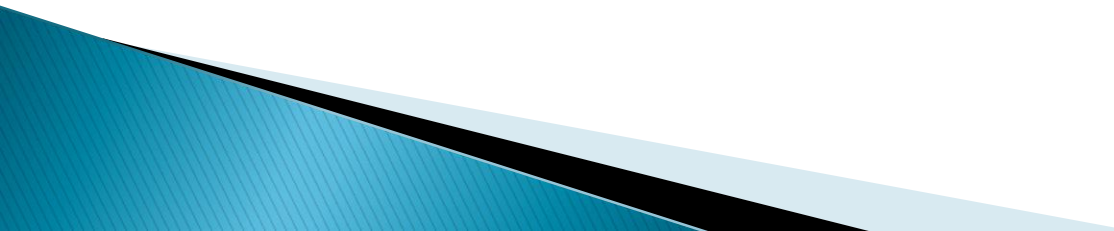
Discussão

- ▶ Metástase para compartimento central é detectado em 40–90% dos casos, neste estudo um valor similar foi observado
- ▶ Uma alta taxa de doença linfonodal do compartimento central mostrou impacto nas taxas de recorrência de doença nesta região
- ▶ Rummyantvsev e cols: cohort de Chernobyl, ECC profilático diminuiu as taxas de recorrência na maioria dos casos

Discussão

- ▶ Choi et al: sensibilidade na detecção de metástase linfonodal com US é de 40% quando $>5\text{mm}$
- ▶ Vergez et al: 66% das metástases linfonodais são $<5\text{mm}$
- ▶ Foi observado neste estudo que 49% dos pacientes tinham metástase oculta

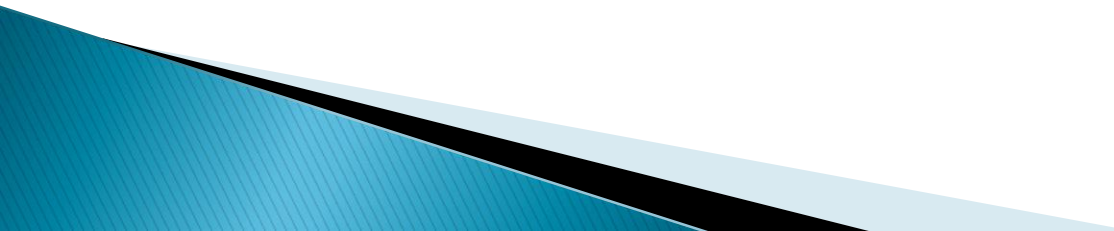
Discussão

- ▶ Um dos argumentos contra o ECC de rotina são as altas taxas de complicações como hipocalcemia temporária, hipoparatiroidismo permanente e paralisia do nervo laringeo recorrente
 - ▶ Neste estudo as taxas de hipocalcemia temporária foram altas quando o ECC é realizado
- 

Discussão

- ▶ Hipocalcemia temporária tem sido relatada entre 20–50%, mas neste estudo a taxa foi bem menor
- ▶ Este estudo mostrou taxas significativamente baixas de Tg após o ECC associado a TTx sugerindo que esta abordagem provê melhor retirada total da doença

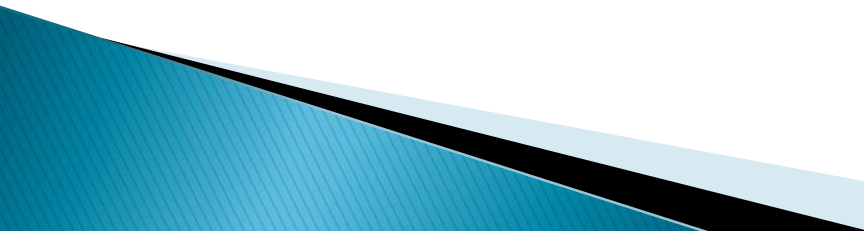
Discussão

- ▶ Taxas de reoperação com tendência maior no grupo A, ocorrendo na maioria nos 3 primeiros anos
 - ▶ Simon et al: mais da metade as reoperações ocorrendo nos três primeiros anos
 - ▶ Houve uma menor necessidade de reoperação no grupo submetido a ECC
- 

Discussão

- ▶ Pacientes do grupo A tiveram taxa de recorrência maior que os do grupo B, utilizando os mesmos critérios (23,7% x 19,8%)
- ▶ Moo el al: tendência a menor taxa de recorrência em pacientes submetidos a ECC profilático

Discussão

- ▶ Pontos positivos do estudo: população grande e uniformidade na abordagem cirúrgica entre as entidades envolvidas
 - ▶ Fraquezas: estudo retrospectivo, vulnerável a vies de seleção
 - ▶ Estudo mostra que ECC de rotina para carcinoma papilífero da tireóide cN0 pode ser realizado no momento da cirurgia inicial sem aumento aparente da morbidade a longo prazo
- 

Discussão

- ▶ ECC de rotina resulta em diminuição da Tg inicial estimulada pré-ablação e tendência a diminuição da Tg ao follow-up
 - ▶ A associação do ECC de rotina a TTx está associado a tendência de menores taxas de recorrência e aparente redução da necessidade de reoperação no compartimento central
- 