



# Il linfonodo sentinella nel carcinoma differenziato della tiroide

Luca Urso<sup>1</sup> · Stefano Panareo<sup>2</sup>

Accettato: 31 gennaio 2022 / Pubblicato online: 22 luglio 2022  
© The Author(s) 2022

## Sommario

La ricerca del linfonodo sentinella con iniezione di radiocolloidi nel carcinoma differenziato della tiroide (DTC) è ancora oggi una tecnica dibattuta e non comunemente impiegata nella pratica clinica, in quanto attualmente non contemplata dalle linee guida ATA. Obiettivo di questa rassegna è, pertanto, quello di raccogliere attuali luci e ombre della tecnica linfoscintigrafica nel DTC, per stimolare la futura raccolta di nuove evidenze scientifiche che contribuiscano a trovare una standardizzazione procedurale della metodica e una sua più precisa collocazione nel percorso diagnostico-terapeutico dei pazienti con DTC.

**Parole chiave** Carcinoma differenziato della tiroide · Linfonodo sentinella · Linfoscintigrafia · Chirurgia radioguidata · Linfoadenectomia · Linfoadenectomia radioguidata

## Introduzione

La tecnica del linfonodo sentinella rappresenta una procedura standardizzata e riconosciuta nella stadiazione di diverse forme tumorali, in particolare nel tumore della mammella e nel melanoma [1]. Nei pazienti con queste neoplasie, l'iniezione intra e/o peritumorale di nanocolloidi radiomarcanti con tecnezio-99m per tecnecio-99m permette, mediante l'utilizzo di sonda gamma per chirurgia radioguidata, di individuare il primo linfonodo di drenaggio linfatico dalla sede tumorale, definito linfonodo sentinella [2]. Come riportato da svariate evidenze in letteratura, tale elemento linfonodale è rappresentativo dello stato patologico dell'intero bacino di drenaggio linfatico, rappresentando la prima stazione di eventuale colonizzazione metastatica per via linfatica [3]. La valutazione del linfonodo sentinella permette di ridurre al minimo l'esecuzione di linfoadenectomie superflue, portando a una riduzione dei contestuali rischi operatori e delle complicanze postoperatorie come, per esempio, il linfedema e la limitazione funzionale dell'arto nel caso della neoplasia mam-

maria, che spesso impattano significativamente sulla qualità della vita del paziente.

Il quadro è più complesso quando si valuta l'applicazione della tecnica del linfonodo sentinella nel tumore differenziato della tiroide (DTC). La stadiazione del DTC è, infatti, ancora largamente dibattuta. Le ultime linee guida della American Thyroid Association (ATA) [4] raccomandano fortemente l'esecuzione della dissezione del comparto linfonodale centrale in pazienti con evidenza clinica di malattia linfonodale in tale sede, mentre ne consigliano la valutazione in pazienti con alto rischio di recidiva, ossia primitività T3, T4, o evidenza clinica di malattia linfonodale nel compartimento linfonodale laterale (cN1b). Nei pazienti a basso rischio e assenza di linfonodi clinicamente suggestivi per localizzazioni di malattia (cN0), l'utilità della dissezione linfonodale del compartimento centrale del collo è controversa e, in una valutazione del rapporto rischio-beneficio, la bilancia sembra propendere verso il primo. In questa sottopopolazione di pazienti può trovare sempre più spazio la tecnica del linfonodo sentinella, perché consentirebbe di identificare anche pazienti con metastasi linfonodali clinicamente occulte [5].

Proposto da Alfredo Campenni.

✉ L. Urso  
rsulcu@unife.it

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università di Ferrara, Ferrara, Italia

<sup>2</sup> Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Oncologia e Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena, Modena, Italia

## La tecnica del linfonodo sentinella nel DTC

La tecnica del linfonodo sentinella non è ancora una procedura standardizzata e universalmente riconosciuta nel DTC [3]. Le prime tecniche messe a punto prevedevano l'iniezione di blu di metilene in sede peri-tumorale, in corso di

chirurgia. L'iniezione, infatti, veniva generalmente eseguita subito dopo l'incisione chirurgica e dopo un'attenta elevazione dei muscoli laterocervicali, in modo da salvaguardare il più possibile i vasi linfatici locoregionali [6]. Il tracciante iniettato, diffondendosi per via linfatica, era in grado di colorare rapidamente (entro pochi minuti) i primi linfonodi di drenaggio linfatico dalla sede di iniezione peri-tumorale, che venivano poi asportati dal chirurgo e in seguito analizzati.

Successivamente si è sviluppata la tecnica del linfonodo sentinella con radiocolloidi ( $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloide), sull'onda della grandissima diffusione ottenuta dalla metodica nel tumore della mammella e nel melanoma [7, 8]. Questa tecnica prevede l'iniezione, sotto guida ecografica, di  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloidi in sede tumorale/peri-tumorale e la successiva esecuzione della linfooscintigrafia del collo per valutare il drenaggio linfatico dalla sede di iniezione. Il principale vantaggio offerto da questa tecnica è sicuramente quello di ricercare il linfonodo sentinella "a collo integro", cioè prima che la breccia chirurgica possa alterare il drenaggio dei piccoli vasi linfatici della loggia tiroidea. Un ulteriore vantaggio è sicuramente quello di evitare l'asportazione di ghiandole paratiroidi, che possono accidentalmente colorarsi con il blu di metilene, qualora si ricorra alla tecnica precedentemente descritta, ed essere erroneamente asportate. Infine, un ulteriore vantaggio, riportato da diversi lavori scientifici, è la migliore visualizzazione di eventuali linfonodi sentinella al di fuori del compartimento centrale o del compartimento tributario della sede del DTC [5]. A causa della fitta rete linfatica laterocervicale, caratterizzata da numerosi vasi intercomunicanti, non è infatti raro trovare linfonodi sentinella anche in sede controlaterale rispetto alla lesione tumorale, con conseguente possibilità di avere *skip-metastases*. L'utilizzo della tecnica linfooscintigrafica permette, quindi, di orientare la linfadenectomia, garantendo così una maggiore radicalità e un ridotto rischio di recidiva [9].

Una terza modalità procedurale, per la verità riportata da pochi lavori scientifici, prevede l'utilizzo di entrambe le metodiche sopra descritte [10, 11]. Questa modalità contempla, poche ore prima dell'intervento chirurgico, l'iniezione in sede intratumorale di  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloide sotto guida ecografica con successiva linfooscintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella. In sala operatoria, prima di eseguire l'incisione chirurgica, si procede con l'iniezione a livello intranodulare, sotto guida ecografica, del blu di metilene. Si procede, poi, alla tiroidectomia totale con successiva rimozione del linfonodo sentinella in cui si riscontri una coesistenza di radio-tracciante e colorante vitale. I dati in letteratura a supporto di questa tecnica combinata non sono solidi; pertanto, non si hanno dati sufficienti a supporto dei possibili vantaggi o svantaggi rispetto all'applicazione delle due metodiche singolarmente [5].

## Linfooscintigrafia e ricerca intraoperatoria del linfonodo sentinella con sonda gamma nel DTC: come procedere dal punto di vista pratico?

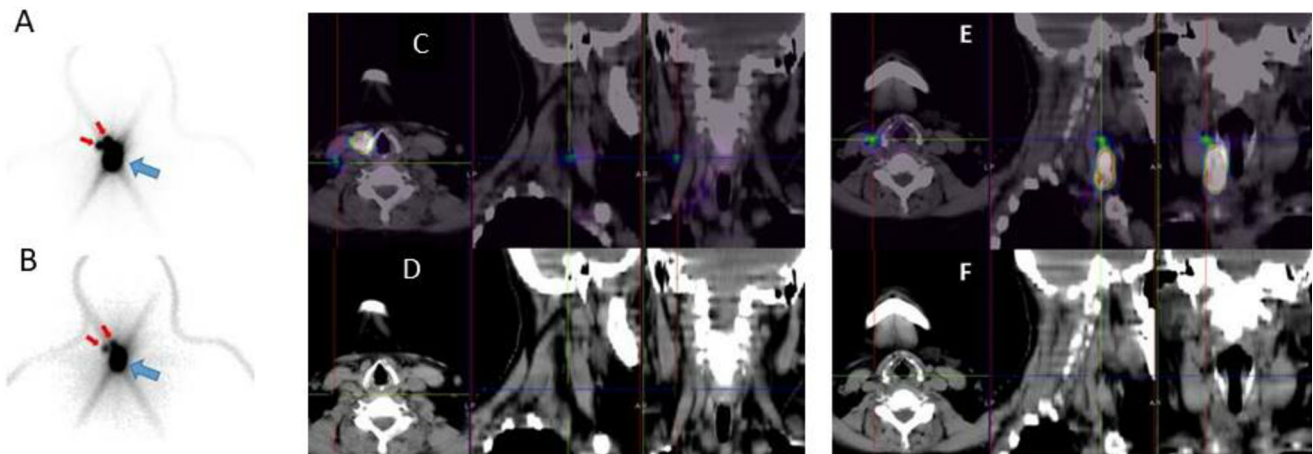
I vari centri specializzati che eseguono la ricerca del linfonodo sentinella nel DTC mediante iniezione di  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloide si affidano a diverse procedure, più o meno standardizzate, di applicazione della tecnica linfooscintigrafica.

Prendendo come *gold standard* l'iniezione di  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloide sotto guida ecografica, la prima variabile rilevabile è sicuramente rappresentata dalla sede di iniezione del radiotracciante. Molti lavori scientifici propongono l'iniezione intra-nodulare di pochi millilitri, generalmente 2, di  $^{99m}\text{Tc}$ -nanocolloide [10, 12]. Altre evidenze supportano l'iniezione di radiocolloidi in sede peri-tumorale [13, 14].

L'attività da somministrare è un'altra variabile della procedura, con dati in letteratura piuttosto contrastanti [1]. Sicuramente l'attività va modulata in relazione alle tempistiche del successivo intervento chirurgico e alle caratteristiche della sonda gamma a disposizione per la localizzazione radioguidata del linfonodo sentinella. Se la procedura chirurgica è programmata durante la stessa giornata della linfooscintigrafia, sono sufficienti 10–25 MBq di radiocolloidi, mentre in caso di intervento il giorno successivo, l'attività da somministrare sarà più elevata (74–111 MBq) [2, 14].

In seguito all'iniezione di radiocolloidi, il paziente deve attendere almeno 30–60 minuti prima di essere sottoposto alla linfooscintigrafia del collo, periodo durante il quale può essere utile chiedergli di eseguire un leggero massaggio a livello della sede di iniezione per favorire il drenaggio linfatico del radiotracciante. La successiva linfooscintigrafia prevede l'acquisizione di immagini planari in proiezione anteriore (e, eventualmente, obliqua) del collo, consentendo, così, di visualizzare la sede di iniezione e il/i linfonodo/i sentinella (Fig. 1). Le evidenze in letteratura concordano in maniera unanime sull'utilità di associare all'immagine planare un'immagine tomografica SPECT/CT che, grazie alla sua tridimensionalità e all'abbinata immagine radiologica co-registrata, aumenta considerevolmente la sensibilità e la specificità della tecnica, fornendo una più precisa localizzazione, funzionale e anatomica, dei reperti osservati all'imaging planare (Fig. 1). L'acquisizione SPECT/CT riduce gli errori di interpretazione possibili con le sole immagini planari, in particolare in caso di linfonodi peri-tiroidei, la cui proiezione planare può essere mascherata dal sito di iniezione corrispondente al nodulo tiroideo. La SPECT/CT, inoltre, fornisce al chirurgo un'immagine funzionale e anatomica precisa del linfonodo che dovrà asportare, semplificando la procedura chirurgica [15].

L'ultima fase della metodica è rappresentata dall'atto chirurgico. Il chirurgo dovrà, in prima istanza, eseguire la tiroidectomia totale così da asportare il nodulo radio-localizzato



**Fig. 1** Linfoscintigrafia per localizzazione del linfonodo sentinella. **a, b** Immagini planari del collo, ottenute a due diversi gradi di intensità, che testimoniano la presenza di radiocolloidi in sede di iniezione (*freccie blu*) e in corrispondenza di due linfonodi peri-tiroidei (*freccie rosse*). Alle immagini SPECT/CT (**c, d e e, f**) si ha una più precisa identificazione delle stazioni linfonodali captanti, poste, rispettivamente, al IV e al III livello laterocervicale di destra. La linfoadenectomia

radioguidata di tali livelli laterocervicali ha permesso di identificare 2 microfocolai di metastasi in uno dei 10 linfonodi asportati, che sarebbero restati misconosciuti attuando la tecnica standard (tiroidectomia totale associata a linfoadenectomia del compartimento centrale). Il paziente è stato conseguentemente trattato con terapia radiometabolica con somministrazione di 50 mCi di  $^{131}\text{I}$

sotto guida ecografica. Successivamente, con l'ausilio di una sonda gamma per chirurgia radioguidata tarata sull'energia di emissione del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , andrà a cercare e, quindi, a rimuovere il linfonodo con massimo numero di conteggi (definito linfonodo sentinella) e gli ulteriori linfonodi adiacenti al linfonodo sentinella, aventi un numero di conteggi pari al 10–25% rispetto al linfonodo maggiormente captante [1, 2, 12].

### Vantaggi e svantaggi della linfoscintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella nel DTC

La linfoscintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella nel DTC si associa a un'elevata sensibilità nell'identificazione di metastasi linfonodali occulte, superiore a quella della tecnica con blu di metilene [16, 17]. Tuttavia, principalmente per la mancanza di *trial* prospettici e randomizzati a elevata numerosità campionaria, questa tecnica presenta ancora oggi luci e ombre che ne riducono l'utilizzo nella pratica clinica. D'altra parte, un punto di forza della metodica linfoscintigrafica è sicuramente rappresentato dalla possibilità di indirizzare il chirurgo verso una linfoadenectomia guidata, mirata al compartimento linfonodale in cui il linfonodo sentinella e il drenaggio linfatico sono stati individuati. Così facendo si otterrebbe una chirurgia maggiormente *personalizzata* e una linfoadenectomia selettiva, in grado di garantire una maggior radicalità chirurgica e una migliore identificazione delle vie di drenaggio linfonodale anomalo (ad esempio in sede controlaterale alla lesione) e, di conseguenza, di possibili *skip-metastases* [1, 9]. Per di più, nei pazienti

in cui, sempre secondo linee guida ATA, la linfoadenectomia del compartimento centrale non sarebbe stata indicata, il riscontro di un linfonodo sentinella metastatico potrebbe indirizzare il paziente a un completamento terapeutico mediante terapia radiometabolica con  $\text{I}^{131}$ , migliorandone l'esito post-terapeutico e riducendone il rischio di recidiva [18]. Sebbene il migliore approccio terapeutico sia tuttora dibattuto, la personalizzazione rappresenta un elemento imprescindibile nella medicina moderna e i vantaggi della metodica linfoscintigrafica, se resa maggiormente standardizzata, la rendono, a nostro avviso, la tecnica di scelta nel DTC.

La ricerca radioguidata del linfonodo sentinella potrebbe rivestire, in futuro, un importante ruolo anche in pazienti con diagnosi di DTC in età pediatrica, che, seppur raro, si associa a una maggiore incidenza di metastasi linfonodali laterocervicali rispetto al DTC in età adulta [19]. In letteratura attualmente non si annoverano studi che impieghino questa metodica nei pazienti in età pediatrica. Una corretta stratificazione del rischio, che passa anche dall'applicazione di questa tecnica, potrebbe potenzialmente ridurre eventuali procedure di *over-treatment*, migliorando la qualità di vita di questi pazienti, che di per sé è molto lunga. Consigliamo, perciò, di progettare studi prospettici volti a indagare la localizzazione radioguidata del linfonodo sentinella nel DTC in pazienti pediatrici.

Al di là dei punti di forza elencati, non mancano certamente alcuni limiti della metodica linfoscintigrafica, ancora oggi irrisolti. Una prima incognita è rappresentata dall'assenza di una tecnica standardizzata ufficialmente riconosciuta. In particolare la sede di iniezione rappresenta, ancora oggi, un problema irrisolto. L'iniezione intra-tumorale di radiocolloidi potrebbe comportare, particolarmente in noduli

di maggiori dimensioni, un intrappolamento intra-tumorale del radiotracciante a causa dello scarso drenaggio linfatico presente all'interno della capsula tumorale [10, 20]. Di conseguenza, la successiva linfo-scintigrafia del collo potrebbe risultare negativa, non permettendo di identificare il linfonodo sentinella. La somministrazione del radiotracciante sia intra che peri-tumorale potrebbe risolvere questo problema, particolarmente nei noduli di dimensioni maggiori. Anche in questo caso, futuri studi prospettici che confrontino la *performance* della metodica a seconda della sede di iniezione sarebbero utili per definire la migliore modalità procedurale.

Un ulteriore limite di questa metodica è sicuramente rappresentato dalla possibilità di rilevare più di un linfonodo in grado di concentrare i radiocolloidi iniettati. In questi casi occorre conoscere bene l'anatomia e la fisiologia della ghiandola tiroidea e del distretto linfatico del collo. È noto, infatti, che dalle lesioni tiroidee generalmente si articola una fitta rete di vasi linfatici piuttosto che una singola via linfatica. Per questo motivo, il linfonodo maggiormente captante potrebbe non rappresentare, sempre, il vero linfonodo sentinella [2]. In presenza di linfonodi macrometastatici, inoltre, la via linfatica di drenaggio potrebbe essere parzialmente ostruita da cellule tumorali, causando una ridotta concentrazione di radiocolloidi nel linfonodo patologico. Per questo motivo risulta fondamentale asportare, come suggerito da diverse pubblicazioni, non solo il linfonodo maggiormente captante (che rappresenta il linfonodo sentinella), ma anche tutti quelli con un numero di conteggi pari ad almeno il 10–25% del linfonodo sentinella [1, 2, 12].

## Conclusioni

La linfo-scintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella nel DTC è una tecnica promettente, che necessita di studi prospettici che ne definiscano un ruolo e una procedura standardizzata, ufficialmente riconosciuta nelle varie sottopopolazioni di pazienti. Un utilizzo più omogeneo e capillare della metodica potrà garantire, in futuro, una più completa definizione delle caratteristiche della patologia del singolo paziente, permettendo così l'attuazione di un iter terapeutico personalizzato, volto a garantire una maggiore radicalità e una riduzione del numero dei trattamenti superflui, con conseguente miglior esito clinico del paziente e riduzione dei costi procedurali.

**Informazioni Supplementari** La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-022-01128-y>.

**Funding Note** Open access funding provided by Università degli Studi di Ferrara within the CRUI-CARE Agreement.

## Dichiarazioni etiche

**Conflitto di interesse** Gli autori Luca Urso e Stefano Panareo dichiarano di non avere conflitti di interesse.

**Consenso informato** Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana e il consenso sul trattamento dei dati è stato acquisito preliminarmente.

**Studi sugli animali** Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## Bibliografia

1. Portinari M, Carcoforo P (2016) Radioguided sentinel lymph node biopsy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg* 5:591–602
2. Albers MB, Nordenström E, Wohlfahrt J et al (2020) Sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer. *World J Surg* 44:142–147
3. Garau LM, Rubello D, Muccioli S et al (2020) The sentinel lymph node biopsy technique in papillary thyroid carcinoma: The issue of false-negative findings. *Eur J Surg Oncol* 46:967–975
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1–133
5. Garau LM, Rubello D, Ferretti A et al (2018) Sentinel lymph node biopsy in small papillary thyroid cancer. A review on novel surgical techniques. *Endocrine* 62:340–350
6. Ji YB, Lee KJ, Park YS et al (2012) Clinical efficacy of sentinel lymph node biopsy using methylene blue dye in clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 19:1868–1873
7. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al (2019) Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30(8):1194–1220
8. Michielin O, Van Akkooi ACJ, Ascierto PA et al (2019) Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30(12):1884–1901
9. Malagutti N, Panareo S, Ciorba A et al (2020) Lymphoscintigraphy and radio-guided neck dissection in oral cavity squamous cell carcinoma. *J BUON* 25:1587–1593
10. Assadi M, Yarani M, Zakavi SR et al (2014) Sentinel node mapping in papillary thyroid carcinoma using combined radiotracer and blue dye methods. *Endokrynol Pol* 65:281–286
11. Catarci M, Zaraca F, Angeloni R et al (2001) Preoperative lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid cancer. A pilot study. *J Surg Oncol* 77:21–24
12. Pelizzo MR, Toniato A, Sorgato N et al (2009) <sup>99</sup>Tc nanocolloid sentinel node procedure in papillary thyroid carcinoma: our mono-institutional experience on a large series of patients. *ACTA Otorhinolaryngol Ital* 29:321–325. La tecnica del linfonodo sentinella con <sup>99</sup>Tc-nanocolloide nel carcinoma papillare della tiroide: la nostra esperienza monoistituzionale

13. Cabrera RN, Chone CT, Zantut-Wittmann DE et al (2016) The role of SPECT/CT lymphoscintigraphy and radioguided sentinel lymph node biopsy in managing papillary thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 142:834–841
14. Carcoforo P, Portinari M, Feggi L et al (2014) Radio-guided selective compartment neck dissection improves staging in papillary thyroid carcinoma: a prospective study on 345 patients with a 3-year follow-up. *Surgery* 156:147–157
15. Goran M, Pekmezovic T, Markovic I et al (2017) Lymph node metastases in clinically N0 patients with papillary thyroid microcarcinomas – a single institution experience. *J BUON* 22:224–231
16. Balasubramanian SP, Harrison BJ (2011) Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. *Br J Surg* 98:334–344
17. Raijmakers PG, Paul MA, Lips P (2008) Sentinel node detection in patients with thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg* 32:1961
18. Roh JL, Koch WM (2010) Role of sentinel lymph node biopsy in thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 10(9):1429–1437
19. Cistaro A, Quartuccio N, Garganese MC et al (2021) Prognostic factors in children and adolescents with differentiated thyroid carcinoma treated with total thyroidectomy and RAI: a real-life multicentric study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49(4):1374–1385
20. Lee SK, Lee JH, Bae SY et al (2015) Lateral neck sentinel lymph node biopsy in papillary thyroid carcinoma, is it really necessary? A randomized, controlled study. *Surgery* 157:518–525

**Nota della casa editrice** Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.