



Nuove strategie di indagine delle linfadenopatie nel carcinoma tiroideo

Emerging diagnostic techniques for suspicious lymph nodes of differentiated thyroid cancer

Dario Tumino¹ · Tommaso Piticchio¹ · Francesco Frasca¹

Accettato: 9 gennaio 2023 / Pubblicato online: 11 maggio 2023
© The Author(s) 2023

Sommario

L'identificazione delle metastasi linfonodali è fondamentale nella gestione iniziale dei pazienti con noduli tiroidei sospetti, in quanto può modificare la tipologia dell'intervento chirurgico, e nella gestione a lungo termine dei pazienti con linfonodi cervicali sospetti. Questa rassegna si focalizza sulle nuove tecniche disponibili, tra cui l'ecografia con mezzo di contrasto, il dosaggio del frammento 21-1 della citocheratina 19 nel liquido di lavaggio linfonodale, la biopsia del linfonodo sentinella e l'utilizzo dell'intelligenza artificiale applicata all'imaging dei linfonodi cervicali.

Parole chiave Cancro della tiroide · Linfonodi del comparto cervicale · Intelligenza artificiale · CYFRA 21-1 · Ecografia con mezzo di contrasto · Linfonodo sentinella

Abstract

Identification of cervical lymph node metastases is crucial in the management of differentiated thyroid cancer as it influences the indication and the extent of surgery with an impact on the recurrence risk and overall survival. The present review focuses on novel diagnostic techniques including contrast-enhanced ultrasound, dosage of fragment 21-1 of cytokeratin 19 in lymph node fine needle aspiration washout, sentinel lymph node biopsy, and artificial intelligence applied to assessment of cervical lymph nodes.

Keywords Thyroid cancer · Cervical lymph node · Artificial intelligence · CYFRA 21-1 · Contrast-enhanced ultrasound · Sentinel lymph node

Introduzione

Il carcinoma differenziato tiroideo (CDT) è la neoplasia endocrina più frequente, rappresentando il 90% di tutti i tumori endocrini e il 4% di tutti i tumori maligni. L'incidenza del CDT è attualmente di circa 5–10 nuovi casi su 100.000 abitanti/anno. L'incidenza del CDT è aumentata significativamente nel mondo nelle ultime tre decadi con un rapporto sesso femminile/maschile di 3–4/1 [1]. Il carcinoma papilli-

fero tiroideo (PTC) rappresenta l'istotipo più frequente, pari a circa l'80–85% di tutti i tumori tiroidei. A causa dell'importante drenaggio linfatico della ghiandola tiroidea, è molto frequente il riscontro di linfonodi (LN) metastatici cervicali (LNM) nel PTC, che alcune casistiche riportano con una frequenza fino al 60–70%. Di conseguenza, l'identificazione dei LNM è cruciale per valutare l'estensione della chirurgia del collo ma anche nel monitoraggio a lungo termine, poiché i pazienti che alla diagnosi presentano linfonodi nel compartimento latero-cervicale del collo (N1b) hanno un rischio significativamente più alto di persistenza/recidiva di malattia e di metastasi a distanza [2]. Dalla fine degli anni '80, le tecniche di imaging disponibili per la stadiazione post-trattamento e il follow-up a breve e lungo termine dei pazienti con PTC si sono evolute rapidamente, tra cui l'ecografia del collo con l'analisi del flusso Doppler, la tomo-

Proposto da F. Frasca.

✉ D. Tumino
dario.tumino@phd.unict.it

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, ARNAS Garibaldi di Nesima, Catania, Italia

grafia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (MRI) e la tomografia a emissione di positroni (PET). Lo scopo di questa rassegna è quello di fare una panoramica completa, sintetica e critica delle nuove tecniche diagnostiche che promettono un miglioramento nell'identificazione dei linfonodi metastatici nel CDT.

Il Gold standard: l'ecografia del collo e il dosaggio della tireoglobulina sul liquido di lavaggio

In accordo con le linee guida dell'associazione americana della tiroide (ATA), l'ecografia del collo rappresenta il gold standard per valutare la presenza di LNM. Le caratteristiche ecografiche più specifiche di LNM sono le microcalcificazioni, la presenza di aree cistiche, l'iperecogenicità e la vascolarizzazione periferica, come riportato in Tabella 1 [3]. Ad oggi, l'agoaspirato con ago sottile (FNA) e il dosaggio della tireoglobulina nel liquido di lavaggio (Tg-wash) rappresentano lo standard di riferimento per la valutazione di un linfonodo metastatico del collo sospetto all'ecografia. Il Tg-wash dopo FNA incrementa la sensibilità dell'FNA nell'identificare i LNM da PTC. La meta-analisi di Grani e colleghi, che include 24 studi con 2.865 LN, ha valutato l'accuratezza diagnostica del tg-wash nell'identificare le metastasi linfonodali, evidenziando una sensibilità complessiva del 95% e una specificità del 94,5% e, in particolare, i migliori risultati diagnostici sono stati ottenuti nel sottogruppo di pazienti sottoposti a tiroidectomia totale ($n = 1.007$), dove la sensibilità cumulativa era del 96,9% (95% CI, 94,9–98,2%), e la specificità era del 94,1% (91,7–96,0%). L'utilizzo del tg-wash, tuttavia, non sostituisce la citologia tradizionale, a causa dei possibili falsi positivi (ad esempio da contaminazione ematica) e dei falsi negativi. È una tecnica semplice, potenzialmente disponibile in qualsiasi centro, che comunque presenta delle criticità, che riguardano principalmente la corretta selezione dei pazienti, i metodi analitici e la corretta interpretazione dei valori della Tg [4]. Nessuna evidenza

suggerisce che il rilevamento di piccoli LNM influisca sugli esiti clinici e richieda ulteriori sforzi diagnostici o interventi chirurgici. Infatti, i piccoli LN del collo possono rimanere stabili per lungo tempo e possono essere seguiti in modo sicuro con l'ecografia nel corso del tempo. È quindi molto importante selezionare correttamente quali linfonodi sottoporre a FNA/Tg wash ed eventuale intervento chirurgico con intento curativo, escludendo i pazienti con metastasi a distanza e i pazienti con malattia voluminosa del collo per i quali non è possibile ottenere una resezione completa.

Rilevazione del frammento 21-1 della citocheratina 19 (CYFRA 21-1) nel liquido di lavaggio linfonodale

La citocheratina 19 (CK 19) è un membro della famiglia delle citocheratine espressa dalle cellule epiteliali che viene rilasciata nello spazio extracellulare durante la proliferazione cellulare, la differenziazione epiteliale, la morte delle cellule tumorali e l'apoptosi. In particolare, la CK 19 è altamente espressa nel CDT, soprattutto nei PTC. Il frammento 21-1 della CK 19 (CYFRA 21-1) viene rilevato nel sangue dei pazienti con tumori tiroidei differenziati o dedifferenziati, per cui è stato proposto come marcatore tumorale nei pazienti con CDT [5]. Per migliorare l'accuratezza diagnostica per l'identificazione dei LNM, Lee e colleghi hanno proposto la misurazione CYFRA 21-1 nel washout linfonodale. In totale, sono stati analizzati 130 LN sospetti e l'outcome linfonodale finale è stato confermato mediante esame istologico, ripetizione dell'FNA o monitoraggio ecografico. Tra i 130 LN esaminati, 42 erano metastatici: l'esame citologico non è stato in grado di identificare 6/42, mentre il dosaggio CYFRA 21-1 e Tg nel washout non hanno identificato solo 3/42. Al contrario, tra gli 88 LN benigni, il washout della Tg ha classificato erroneamente 15 LN come metastatici, mentre FNA e CYFRA 21-1 hanno classificato erroneamente rispettivamente solo 3 e 2 LN. Questi dati indicano che, rispetto al washout della Tg, il washout CYFRA 21-1

Tabella 1 Valore diagnostico dei segni ecografici per il rilevamento di linfonodi metastatici cervicali da carcinoma tiroideo, linee guida European Thyroid Association [3]

| | Sensibilità, % | Specificità, % | NPV, % | PPV, % | Accuratezza, % | % di linfonodi normali con questa caratteristica |
|------------------------------|----------------|----------------|--------|--------|----------------|--|
| Microcalcificazioni | 5–69 | 93–100 | 33–60 | 88–100 | 56–72 | 0 |
| Aspetto cistico | 10–34 | 91–100 | 30–66 | 77–100 | 48–65 | 0 |
| Vascolarizzazione periferica | 40–86 | 57–93 | 31–70 | 77–80 | 54–71 | 1–18 |
| Iperecogenicità | 30–87 | 43–95 | 38–84 | 66–96 | 56–90 | 4–17 |
| Forma rotonda | 37 | 70 | 45 | 63 | | 4–36 |
| Presenza dell'ilo | 0–0,5 | | | | | 29–48 |
| Vascolarizzazione assente | 0 | | | | | 33–36 |

Tabella 2 Confronto della sensibilità e della specificità del dosaggio di CYFRA 21-1 nel liquido di lavaggio linfonodale rispetto all'accuratezza diagnostica del Tg-wash

| | Sensibilità | Specificità | Linfonodi | Tipo di studio | Bibliografia |
|------------|------------------|--------------------|-----------|-----------------|-----------------|
| Tg-wash | 95% (cumulativa) | 94.5% (cumulativa) | 2.865 | Metanalisi | Grani et al [4] |
| Tg-wash | 92,3% | 83 | 130 | Cross-sectional | Lee et al [6] |
| Cyfra 21-1 | 92,3% | 97,7% | 130 | Cross-sectional | Lee et al [6] |

migliora la specificità dall'83 al 97,7% e l'accuratezza diagnostica dall'86,2 al 96,2%, a parità di sensibilità (92,9%). Il test di washout CYFRA 21-1 + FNA sembra migliorare la sensibilità e la specificità rispetto al test FNA + Tg wash dall'88,1 al 91,9% e dall'83 al 96,5% (Tabella 2). Pertanto, l'aggiunta del test di washout CYFRA 21-1 al test FNA e Tg wash ha determinato la più alta sensibilità (98,8%) e valore predittivo positivo (PPV) (98,8%), sebbene la specificità e l'accuratezza diagnostica complessiva siano diminuite (93 e 90%, rispettivamente). Inoltre, l'uso del test di washout CYFRA 21-1 può svolgere un ruolo importante nel ridurre i falsi positivi rispetto al Tg-wash. D'altra parte, tra i 22 LN che mostravano risultati discordanti tra FNA e Tg-wash (8 LN metastatici e 14 benigni), 6/8 LN metastatici avevano un Tg-wash positivo e FNA negativo, mentre 13/14 LN benigni erano positivi al Tg-wash. Quando è stato eseguito il test di washout CYFRA 21-1 in questi 22 campioni discordanti, il 90,9% dei LN (20/22) (8 veri positivi e 12 veri negativi) erano correttamente diagnosticati. Lo studio, tuttavia, contiene diversi limiti, tra cui il numero ridotto di soggetti, il risultato finale non interamente basato sulla patologia postoperatoria e il periodo di follow-up relativamente breve (12–18 mesi) [6].

Ecografia con mezzo di contrasto (CEUS)

Nell'ultimo decennio, diversi gruppi hanno cercato di valutare il potere diagnostico della CEUS per migliorare l'accuratezza diagnostica nel rilevamento dei LNM del carcinoma tiroideo rispetto ad altre tecniche di imaging. La logica dell'uso della CEUS si basa sull'osservazione che l'angiogenesi e, conseguentemente, la vascolarizzazione irregolare sono segni distintivi della crescita tumorale e della presenza di metastasi linfonodali. In questa prospettiva, la CEUS può essere particolarmente utile perché è in grado di rilevare vasi sanguigni di diametro inferiore a 100 μm e fornisce informazioni più dettagliate sulla perfusione microvascolare rispetto all'imaging color Doppler. Una recente meta-analisi, comprendente sette studi con 894 LN, ha evidenziato che la sensibilità e la specificità cumulativa della CEUS nel rilevamento di LNM in pazienti con PTC era 0,80 (95% CI: 0,70–0,87) e 0,90 (95% CI: 0,79–0,95), rispettivamente. Questa meta-analisi sostiene una maggiore efficacia diagnostica rispet-

to all'US e/o TC e suggerisce che la CEUS può aumentare significativamente l'efficacia dell'US nel rilevamento dei LNM. Bisogna, tuttavia, sottolineare che questa revisione sistematica includeva un numero relativamente piccolo di studi (7 articoli pubblicati fino a marzo 2021) e la meta-analisi potrebbe essere influenzata da una consistente eterogeneità dei parametri qualitativi utilizzati [7]. Inoltre, dati di letteratura più recenti mostrano una minore sensibilità e specificità e una certa variabilità nell'accuratezza diagnostica della CEUS, anche in base al distretto cervicale esaminato. Ad oggi, la CEUS può essere considerata una tecnica utile per aumentare la sensibilità ecografica ma può determinare un maggior numero di falsi positivi ed è necessario un metodo di standardizzazione che integri criteri qualitativi con criteri quantitativi. I dati finora presentati riguardano la CEUS eseguita dopo somministrazione endovenosa di un mezzo di contrasto (IV-CEUS).

In base all'evidenza che le strutture linfatiche nel tessuto tumorale sono pressoché assenti, è stato somministrato un mezzo di contrasto intralinfatico per studiarne il drenaggio mediante ecografia (L-CEUS). Per cui, il riscontro di un difetto di perfusione linfatica e un incompleto anello luminoso potrebbero essere utilizzati nella L-CEUS per identificare piccoli focolai metastatici. In due studi recenti, la sensibilità e la specificità di L-CEUS sono state valutate ottenendo risultati migliori rispetto a IV-CEUS. In particolare, un recente studio ha evidenziato come L-CEUS mostra una sensibilità e una specificità rispettivamente del 92 e del 100%. Questo studio prospettico si è concentrato sull'identificazione di LN metastatici mediante L-CEUS, fornendo prove dei vantaggi di questa tecnica. In particolare, due segni specifici, difetto di perfusione e interruzione dell'anello luminoso, avevano un significato promettente nella diagnosi dei LNM. I migliori risultati della L-CEUS sono stati interpretati dagli autori con vari aspetti tecnici, tra cui il fatto che il mezzo di contrasto scorre più lentamente nei vasi linfatici e nei LN che nei vasi sanguigni, di conseguenza la sua distribuzione nei vasi linfatici e nei LN può essere più facilmente visualizzata da L-CEUS, compresi i vasi linfatici millimetrici. Inoltre, il tempo di persistenza più lungo del mezzo di contrasto consente una migliore valutazione del pattern di perfusione nella stessa procedura, compresi i LN con focolai metastatici <2 mm. Infine, la somministrazione del mezzo di contrasto direttamente nel tessuto tiroideo

Tabella 3 Confronto della sensibilità e della specificità dell'ecografia con mezzo di contrasto endovenoso (IVCEUS) e intra-linfatico (LCEUS) rispetto all'accuratezza diagnostica dell'ecografia e della TC

| | Sensibilità | Specificità | Linfonodi | Tipo di studio | Bibliografia |
|--------|-----------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|------------------|
| US | 33% (cumulativa, CNC) | 93% (cumulativa, CNC) | 3.646 (CNC) | Metanalisi | Zhao and Li [18] |
| | 70% (cumulativa, LNC) | 84% (cumulativa, LNC) | 4.003 (LNC) | Metanalisi | Zhao and Li [18] |
| CT | 43% (cumulativa, CNC) | 91% (cumulativa, CNC) | 11.410 (CNC + LNC) | Metanalisi | Cho et al [19] |
| | 69% (cumulativa, LNC) | 91% (cumulativa, LNC) | 11.410 (CNC + LNC) | Metanalisi | Cho et al [19] |
| IVCEUS | 80% (cumulativa) | 90% (cumulativa) | 894 (CNC + LNC) | Metanalisi | Li et al [7] |
| | 82,1% | 53,8% | 190 (CNC: 13 + LNC: 177) | Cross-sectional | Liu et al [20] |
| | 82% | 65 | 102 (LNC) | Retrospettivo | Xiang et al [21] |
| LCEUS | 95% | 70% | 48 (CNC: 18 + LNC: 30) | Clinical trial | Wei et al [8] |
| | 92% | 100% | 34 (CNC: 12 + LNC: 22) | Clinical trial | Wei et al [8] |

consente un iper-potenziamento selettivo del sistema linfatico, con conseguente maggiore risoluzione spaziale e tissutale. Tuttavia, questi studi con L-CEUS sono stati eseguiti su un numero limitato di pazienti (meno di 20) e non consentono conclusioni importanti circa la superiorità di questa tecnica [8]. Un confronto tra sensibilità e specificità di IV-CEUS e L-CEUS rispetto all'accuratezza diagnostica di US e CT, come emerso dagli studi più rilevanti, è riportato in Tabella 3.

Biopsia del linfonodo sentinella

Sulla base dell'esperienza e delle evidenze scientifiche circa l'utilità diagnostica della tecnica della biopsia del linfonodo sentinella (BNS) per carcinoma mammario, melanoma e carcinoma orale a cellule squamose, dalla fine degli anni '90 alcuni autori hanno cercato di applicare questo approccio anche per il PTC al fine di valutare prima dell'atto chirurgico la necessità della linfoadenectomia. La SNB può essere eseguita con diversi approcci tecnici tra cui l'uso di un colorante vitale, la linfoscintigrafia con particelle nanocolloidali di ^{99m}Tc o una tecnica combinata di queste ultime. Oltre alla tecnica linfoscintigrafica, può essere utilizzata anche la SPECT/TC. La linfoscintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella nel CDT è una tecnica promettente che, però, necessita di studi prospettici che ne definiscano il ruolo e una procedura standardizzata. L'identificazione del linfonodo sentinella permetterebbe di ridurre al minimo l'esecuzione di linfoadenectomie superflue, portando a una riduzione dei contestuali rischi operatori e delle complicanze postoperatorie, anche se ad oggi è una tecnica dibattuta e non comunemente impiegata nella pratica clinica [9].

Tecnica del colorante blu vitale (VD)

Questo approccio può variare in base al tipo di tracciante, al volume iniettato, ai tempi di iniezione e al sito. In questa tecnica, il colorante viene iniettato dopo la tiroidectomia

attraverso i vasi linfatici. Il colorante si diffonde successivamente ai linfonodi sentinella (SLN) e i LN marcati vengono quindi resecati e inviati per l'esame istologico. Questa tecnica, tuttavia, mostra diversi limiti e svantaggi tra cui l'incompleto drenaggio del tracciante a causa dell'interruzione dei vasi linfatici dovuta alla chirurgia tiroidea, drenaggio linfatico al di fuori del compartimento centrale che non può essere facilmente rilevato al di fuori del campo di incisione a colpetto della tiroidectomia, fuoriuscita del colorante che potrebbe potenzialmente nascondere i nervi laringei ricorrenti aumentando il rischio di lesioni; assorbimento del colorante da parte delle ghiandole paratiroidi e loro errata rimozione [10].

Linfoscintigrafia (LS) e gamma probe intraoperatoria

In questo caso, 2–24 ore prima dell'intervento chirurgico alla tiroide viene eseguita e monitorata mediante ecografia l'iniezione di particelle nanocolloidali di ^{99m}Tc nel tessuto tiroideo. Il drenaggio linfatico della ghiandola tiroidea viene studiato mediante immagini dinamiche e statiche fino all'accumulo del radiotracciante nel linfonodo sentinella. La SPECT/TC può anche essere eseguita per consentire la localizzazione anatomica dei linfonodi sentinella acquisendo immagini TC a basso dosaggio. Dopo il rilevamento di un LN sentinella, viene utilizzata una sorgente a foglio di cobalto-57 per localizzare la proiezione cutanea della sorgente radiotracciante. Tuttavia, il rilevamento dei LN che si trovano in prossimità della tiroide è difficile a causa della presenza di ipercaptazione tiroidea.

Una sonda gamma viene utilizzata attraverso l'incisione a collare per scansionare i compartimenti centrale e laterale alla ricerca di LN radioattivi e dopo la completa asportazione chirurgica del SLN, la sonda monitora il letto linfatico per dimostrare una caduta di radioattività al livello di fondo. Questa tecnica, tuttavia, è complessa e costosa e può comportare il rischio di involontaria iniezione intravascolare di

radioisotopi, diffusione di radiocolloidi nei tessuti circostanti con l'identificazione di LN non metastatici. D'altra parte, questa tecnica è attualmente la più utilizzata in quanto riduce il rischio di interruzione linfatica durante l'intervento chirurgico e di falsi positivi come le ghiandole paratiroidee, consentendo così una maggiore sensibilità e specificità. Una recente meta-analisi pubblicata su questo tema include 45 studi per un totale di 2.498 procedure di rilevazione di LN in pazienti con PTC [11]. Il tasso di riscontro del SLN complessivo per le tecniche VD, LS, LS + VD e LS-SPECT/CT sono stati dell'83% (95% CI: 77–88%; I = 78%), 96% (95% CI: 90–98%; I = 68%), 87% (95% CI: 65–96%; I = 75%) e 93% (95% CI: 86–97%; I = 0%), rispettivamente. I tassi di falsi negativi erano rispettivamente dallo 0 al 38%, dallo 0 al 40%, dallo 0 al 17% e dal 7 all'8%. In conclusione, nei pazienti con PTC, i nanocolloidi 99 mTc offrono una maggiore capacità di identificare i SLN rispetto a quello della tecnica VD. L'aggiunta di SPECT/CT ha migliorato l'identificazione dei linfonodi sentinella metastatici al di fuori del compartimento centrale del collo.

L'analisi di questi dati rivela che le procedure con VD, LS e LS + VD mostrano un'ampia variabilità nella sensibilità diagnostica e un tasso significativo di falsi negativi, che sono sostanzialmente ridotti dalla combinazione di LS+VD e LS+SPECT/CT. Queste procedure risultano effettivamente complesse, difficili da applicare alla pratica clinica corrente per tutti i pazienti, hanno un'elevata specificità e, quindi, un'elevata attendibilità diagnostica con un valido valore predittivo positivo. D'altra parte, le ragioni del numero considerevole di falsi negativi non sono ancora chiare e possono dipendere anche dall'esperienza tecnica degli operatori o dalle differenti caratteristiche biologiche del PTC (come la presenza della mutazione BRAF) [12].

Intelligenza artificiale

Come in altri campi della medicina, sono stati fatti tentativi per impiegare l'intelligenza artificiale (IA) per la diagnosi dei LN sospetti nei PTC applicando algoritmi specifici per le procedure diagnostiche e di imaging. Sebbene diversi studi abbiano indicato l'applicabilità di questi strumenti a supporto della diagnostica per immagini, solo pochi di essi stanno cominciando a verificare la loro reale efficacia nella pratica clinica. Lo studio di Lee e collaboratori ha utilizzato otto algoritmi di deep learning per selezionare il modello più adatto per differenziare i LN benigni da quelli metastatici sulla base di 995 immagini TC preoperatorie di 202 pazienti con carcinoma tiroideo inclusi 995 LN (definiti come benigni o maligni sulla base di FNAC o l'esame istologico) [13]. Tutti gli algoritmi hanno mostrato prestazioni diagnostiche interessanti, con area sotto la curva (AUC), sensibilità e specificità comprese rispettivamente tra 0,91 e 0,95, 0,7 e 0,90

e 0,83 e 0,90. Tuttavia, il limite principale di questo studio è che i LN studiati sono solo del compartimento laterale del collo e il modello non è stato sviluppato per studiare tutti i linfonodi del collo. Pertanto, i radiologi devono preliminarmente localizzare i LN mediante TC prima di inserire le immagini nel sistema diagnostico di deep learning.

Un recente studio del 2021 ha applicato l'intelligenza artificiale su immagini TC con mezzo di contrasto per paragonare le prestazioni diagnostiche di metodi morfologici classici (come l'asse maggiore, l'asse minore, il volume e la sfericità) rispetto al machine learning applicato alla texture dei LNM da DTC. Hanno valutato 772 linfonodi confermati all'istologia (84 linfonodi metastatici e 688 benigni) di 117 pazienti. Una macchina vettoriale di supporto (SVM), che analizza le caratteristiche della texture, ha prodotto un'area sotto la curva (AUC) significativamente più alta rispetto all'analisi di regressione logistica univariata basata sulle caratteristiche morfologiche (asse maggiore, asse minore, volume, sfericità), ottenendo un AUC per tutti i classificatori nei set dei dati di addestramento e test di 0,96 e 0,86, rispettivamente ($p < 0,001$) [14]. Il primo studio che ha sviluppato un sistema di aiuto alla diagnosi basato sul deep learning per identificare mediante ecografia i linfonodi metastatici da carcinoma tiroideo è stato pubblicato nel 2018. Questo studio ha valutato 200 linfonodi laterocervicali e ha mostrato una sensibilità dell'89% e una specificità dell'77%. Per cui il sistema ha mostrato un'alta sensibilità e potrebbe rappresentare uno strumento di screening, che deve essere ulteriormente validato da clinici esperti [15]. Più recentemente, Wu e colleghi hanno sviluppato una rete multimodale di deep learning, che raggiunge una sensibilità e una specificità che vanno da 0,92 (0,845–0,995) a 0,96 (0,906–1,014) e da 0,76 (0,790–0,970) a 0,88 (0,642–0,878), rispettivamente, nei due sistemi di validazione. Questo sistema propone anche un nuovo indice che mostra il peso delle diverse variabili mentre si effettuano le previsioni. Tuttavia, i limiti di questo studio sono che i set di validazione sono stati eseguiti solo in 50 pazienti e i compartimenti laterocervicali dei LN analizzati non vengono specificati [16]. Complessivamente questi risultati indicano un'elevata variabilità tra i diversi metodi e sono necessari ulteriori studi volti prospettici e randomizzati utili a confrontare queste nuove metodiche di IA rispetto al gold standard.

Conclusioni

Gli strumenti attualmente utilizzati nella pratica clinica e, in particolare, l'ecografia del collo e il dosaggio della tireoglobulina nel liquido di lavaggio, rappresentano ad oggi i mezzi diagnostici più accurati per identificare le metastasi linfonodali da carcinoma tiroideo. Le nuove tecniche diagnostiche qui discusse, tra cui l'ecografia con mezzo di contrasto

(CEUS), il dosaggio del frammento 21-1 della citocheratina 19 (CYFRA 21-1) nel washout linfonodale, la tecnica del linfonodo sentinella e l'utilizzo dell'intelligenza artificiale, presentano grandi potenzialità di sviluppo ma nessuna si è mostrata chiaramente superiore ai classici strumenti diagnostici [17]. È fondamentale ricordare, inoltre, che piccole metastasi linfonodali spesso sono clinicamente insignificanti (soprattutto in termini di sopravvivenza globale) e un'attenta analisi del rapporto rischio-beneficio dovrebbe successivamente guidare la decisione chirurgica, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per una risposta incompleta.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01262-1>.

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

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Dario Tumino, Tommaso Piticchio e Francesco Frasca dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

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

- Seib CD, Sosa JA (2019) Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin N Am* 48(1):23–35
- Sapuppo G, Tavarelli M, Russo M et al (2018) Lymph node location is a risk factor for papillary thyroid cancer-related death. *J Endocrinol Invest* 41(11):1349–1353
- Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L et al (2013) 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2(3):147–159
- Grani G, Fumarola A (2014) Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Clin Endocrinol Metab* 99(6):1970–1982
- Giovanella L, Imperiali M, Trimboli P (2017) Role of serum cytokeratin 19 fragment (Cyfra 21.1) as a prognostic biomarker in patients with differentiated thyroid cancer. *Sci Rep* 7(1):7359
- Lee J, Park HL, Jeong CW et al (2019) CYFRA 21-1 in lymph node fine needle aspiration washout improves diagnostic accuracy for metastatic lymph nodes of differentiated thyroid cancer. *Cancers (Basel)* 11(4):487
- Li QL, Ma T, Wang ZJ et al (2022) The value of contrast-enhanced ultrasound for the diagnosis of metastatic cervical lymph nodes of papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound* 50(1):60–69
- Wei Y, Yu MA, Niu Y et al (2021) Combination of lymphatic and intravenous contrast-enhanced ultrasound for evaluation of cervical lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma: a preliminary study. *Ultrasound Med Biol* 47(2):252–260
- Urso L, Panareo S (2022) Il linfonodo sentinella nel carcinoma differenziato della tiroide. *L'Endocrinologo* 23:345–349
- 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(2):340–350
- Garau LM, Rubello D, Morganti R et al (2019) Sentinel lymph node biopsy in small papillary thyroid cancer: a meta-analysis. *Clin Nucl Med* 44(2):107–118
- 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(6):967–975
- Lee JH, Ha EJ, Kim JH (2019) Application of deep learning to the diagnosis of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer with CT. *Eur Radiol* 29(10):5452–5457
- Masuda T, Nakaura T, Funama Y et al (2021) Machine learning to identify lymph node metastasis from thyroid cancer in patients undergoing contrast-enhanced CT studies. *Radiography (Lond)* 27(3):920–926
- Lee JH, Baek JH, Kim JH et al (2018) Deep learning-based computer-aided diagnosis system for localization and diagnosis of metastatic lymph nodes on ultrasound: a pilot study. *Thyroid* 28(10):1332–1338
- Wu X, Li M, Cui XW, Xu G (2022) Deep multimodal learning for lymph node metastasis prediction of primary thyroid cancer. *Phys Med Biol* 67(3). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac4c47>
- Frasca F, Piticchio T, Le Moli R et al (2022) Early detection of suspicious lymph nodes in differentiated thyroid cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab* 17(5):447–454
- Zhao H, Li H (2019) Meta-analysis of ultrasound for cervical lymph nodes in papillary thyroid cancer: diagnosis of central and lateral compartment nodal metastases. *Eur J Radiol* 112:14–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.01.006>
- Cho SJ, Suh CH, Baek JH, Chung SR, Choi YJ, Lee JH (2019) Diagnostic performance of CT in detection of metastatic cervical lymph nodes in patients with thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 29(9):4635–4647. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06036-8>
- Liu N, Tang L, Chen Y et al (2022) A combination of contrast-enhanced ultrasound and thyroglobulin level in fine-needle aspirates improves diagnostic accuracy for metastatic lymph nodes of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 41(10):2431–2443. <https://doi.org/10.1002/jum.15926>
- Xiang D, Hong Y, Zhang B et al (2014) Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) facilitated US in detecting lateral neck lymph node metastasis of thyroid cancer patients: diagnosis value and enhancement patterns of malignant lymph nodes. *Eur Radiol* 24(10):2513–2519. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3288-5>

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