



Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

**RACCOMANDAZIONI PROCEDURALI PER LA LINFOSCINTIGRAFIA E
LA RICERCA DEL LINFONODO SENTINELLA NEL CARCINOMA
MAMMARIO**

*A cura del Gruppo di Studio di Chirurgia Radioguidata
(Coordinatore: Gianpiero Manca)*

Revisione 2018 a cura di Gianpiero Manca¹, Luca Vaggelli², Nicola Mazzuca³.

¹ Centro Regionale di Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

² U.O. Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi-Firenze.

³ U.O.C. di Medicina Nucleare, ASL 6 Livorno

Indicazioni	• Tumori T1 e T2 con linfonodi ascellari clinicamente/ecograficamente negativi. • L'applicazione della tecnica per neoplasie più voluminose (T3-T4) è controversa. Sono presenti in letteratura limitate evidenze scientifiche che riportano valori di accuratezza accettabili in termini di "False Negative Rate" (FNR), anche per i tumori ≥ 5 cm (1). Pertanto, in considerazione del basso livello di evidenza, gli esperti dell'ASCO non raccomandano l'utilizzo routinario della Biopsia del Linfonodo Sentinella (BLS) nei T3-T4. Tuttavia, gli stessi esperti sottolineano che è possibile offrire la tecnica della BLS nel singolo paziente appartenente a questa categoria quando, sulla base del giudizio clinico espresso in un contesto multidisciplinare, i benefici attesi dall'esame superino per importanza i potenziali limiti della metodica se applicata a questo sottogruppo di pazienti (2,3). • Tumori multicentrici/multifocali (1-3). • 1) Carcinoma duttale "in situ" (DCIS) in previsione di un intervento di mastectomia. 2) È controverso se applicare la BLS nelle pazienti con DCIS quando viene programmata una chirurgia conservativa (BCS). Gli esperti dell'ASCO suggeriscono che è possibile offrire in queste pazienti la BLS, quando l'esame obiettivo e/o l'imaging sono altamente sospetti per una forma invasiva, o nel caso di una estesa massa all'imaging (≥ 5 cm) (3). • La BLS può essere offerta alle pazienti con pregressa biopsia diagnostica o escissionale e nelle pazienti con pregresso intervento chirurgico mammario e/o ascellare (3). • La BLS trova indicazione nelle pazienti affette da carcinoma mammario operabile prima di una terapia sistemica neo-adiuvante (NACT). La procedura può essere offerta anche alle pazienti dopo NACT, ma in questo caso la tecnica risulta meno accurata in termini di FNR. Per questo motivo, nonostante vi siano crescenti evidenze in letteratura che dimostrano che la BLS dopo NACT possa essere considerata accettabile, non dovrebbe essere utilizzata come pratica di routine ma preferenzialmente in protocolli clinici controllati e/o sulla base del giudizio clinico espresso in un contesto multidisciplinare, quando i benefici attesi dall'esame superino per importanza i potenziali limiti della metodica, se applicata a questo sottogruppo di pazienti. Altro argomento oggetto di controversia è l'applicazione della BLS in pazienti con iniziale malattia metastatica linfonodale che dopo NACT risultano essere sottostadiati (yN0). Lo studio <i>Sentina</i> (braccio C) ha osservato in questo sottogruppo di pazienti un FNR pari al 14,2 %, mentre il trial ACOSOG Z1071 ha riportato un FNR del 12,6%, superando la prefissata soglia limite del 10%. Al momento non ci sono in letteratura livelli di evidenza tali da raccomandare nella pratica routinaria la procedura dopo NACT in pazienti con iniziale patologia linfonodale metastatica, se non
---------------------------	--

	all'interno di protocolli clinici controllati e/o sulla base del giudizio clinico espresso in un contesto multidisciplinare, quando i benefici attesi dall'esame superino per importanza i potenziali limiti della metodica, se applicata a questo sottogruppo di pazienti (1-3).
Controindicazioni	• Forme infiammatorie di tumore della mammella • Presenza di infezione locale o franco processo infiammatorio nel sito di somministrazione del radiofarmaco. • Incapacità del paziente a cooperare con la procedura • La presenza di linfonodi ascellari palpabili rappresenta una controindicazione relativa essendo il 40% dei pazienti indenni da malattia linfonodale metastatica. La BLS potrebbe essere applicata in questi pazienti dopo esame ecografico ed eventuale valutazione citologica/biottica. In ogni caso nel corso della ricerca radioguidata del Linfonodo Sentinella, la presenza intraoperatoria di linfonodi ascellari palpabili implica la loro rimozione chirurgica e valutazione istopatologica, anche (e soprattutto) nel caso non risultassero radioattivi (4). • La gravidanza è una controindicazione relativa, non assoluta per la bassa dose di esposizione al feto (Tabella 1). N.B. 1) L'esame non è controindicato in gravidanza quando i benefici attesi dall'esame superino per importanza il rischio di danni fetali da radiazione, peraltro molto modesto (5,6). Tuttavia, come tutti gli esami che utilizzano radiazioni ionizzanti, la ricerca del linfonodo sentinella in gravidanza deve essere "giustificata" da un effettivo beneficio per la paziente, senza eccessivo rischio di esposizione per il feto, adottando tutti gli accorgimenti tecnici al fine di ridurre al minimo possibile l'attività somministrata (per esempio utilizzando protocolli single-day ecc.). È quindi importante valutare l'opportunità di eseguire l'esame caso per caso in un contesto multidisciplinare, tenendo conto di altre variabili clinico-prognostiche e chirurgiche che possono guidare la decisione (stadiazione della malattia, ecc.). 2) <i>Precauzione</i>: nel caso di donna in allattamento è raccomandata la sospensione dell'allattamento per le 24 ore successive all'esame scintigrafico.
Procedure pre-esame	• Verifica dell'appropriatezza del quesito clinico • Raccolta delle informazioni anagrafiche, clinico-anamnestiche e strumentali inerenti il quesito clinico.

	• Verifica e valutazione di esami di imaging inerenti la patologia di base • Verifica di corretta comprensione da parte del paziente delle caratteristiche dell'indagine richiesta e sue modalità di svolgimento • Non è richiesta una particolare preparazione del paziente
Radiofarmaci	• Colloidi di albumina umana marcati con ^{99m}Tc: sono radiofarmaci che vengono iniettati (con diverse possibili modalità di somministrazione) nella mammella sede del tumore, e rilevati intraoperatoriamente a livello linfonodale mediante l'utilizzo di una sonda per chirurgia radioguidata. Questi radiofarmaci sono sistemi colloidali che presentano una distribuzione gaussiana, più o meno ampia a seconda delle formulazioni commerciali, rispetto ad un valore medio in termini di dimensioni delle particelle. Una volta immessi nel sistema linfatico, hanno una cinetica di distribuzione la cui velocità è inversamente proporzionale alle dimensioni delle particelle; più lenta per i macrocolloidi (diametro maggiore di 200 nanometri) più rapida per i nanocolloidi (<100 nm). Attraverso i vasi linfatici afferenti, i radiocolloidi raggiungono i linfonodi dove rimangono intrappolati mediante processi di fagocitosi attiva da parte dei macrofagi che rivestono gli spazi sinusoidali. Questo permette al radiocolloide di poter essere rilevato all'interno del linfonodo fino a più di 24 ore dalla sua somministrazione. Il radiocolloide più frequentemente utilizzato in Europa è stato il Nanocoll®, perché il primo ad essere messo in commercio con l'indicazione all'uso. Nanocoll®, oggi è affiancato da altri 2 medicinali con i nomi commerciali di Nanotop® e Nanoalbumon®, autorizzati in Europa e anche in Italia, per la stessa indicazione, cioè la diagnosi del Linfonodo Sentinella nel tumore della mammella. I tre medicinali hanno una distribuzione particellare che favorisce le particelle con diametro inferiore a 13-33 nm (variabile a seconda del tipo di formulazione farmaceutica come descritto dal lavoro di <i>Persico M.G et al. (7)</i>, che rappresentano oltre il 98% del totale, coerentemente con almeno il 95% delle particelle con diametro inferiore a 80 nm, come dichiarato nel foglietto illustrativo. Lo studio di <i>Persico M.G. et al. (7)</i> ha messo in evidenza come vi sia un'enorme discrepanza tra la distribuzione delle dimensioni particellari e la distribuzione della radioattività (da intendere come ^{99m}Tc legato alle particelle nano-colloidali di albumina). Infatti, nei 3 medicinali prima citati, circa il 50% della radioattività è veicolata da particelle con un diametro che va da 30 a 50 nm, e che rappresentano circa lo 0,02-0,05% del totale. Ciò è dovuto al fatto che per ogni particella di albumina con diametro compreso tra 30 e 50 nanometri, sono legati circa 20.000 atomi di tecnezio, mentre le particelle con diametro tra 6 e 9 nanometri sono legate in media a due atomi di tecnezio per particella. Tali distribuzioni hanno dimostrato essere un ottimale compromesso tra le esigenze di rapida cinetica di distribuzione del radiofarmaco, una volta somministrato, e l'adeguato tempo di ritenzione a livello

	linfonodale, tale da consentire l'identificazione del Linfonodo Sentinella in sede intraoperatoria. ^{99m}Tc-Tilmanocept (Lymphoseek®) è un nuovo radiofarmaco, registrato recentemente con A.I.C, avente come bersaglio biologico il "Linfonodo Sentinella". Il ^{99m}Tc-Tilmanocept si lega specificamente alle proteine dei recettori di legame per il mannosio (CD206), che risiedono sulla superficie dei macrofagi che sono presenti in concentrazioni elevate a livello linfonodale. Il tilmanocept è una macromolecola composta da più unità di acido dietilentriamminopentacetico (DTPA) e mannosio, ciascuna sinteticamente legata ad uno scheletro di destrano da 10kDa. Il mannosio agisce da substrato per il recettore, mentre il DTPA serve da agente chelante per la marcatura con tecnezio. Il diametro medio di tilmanocept è 7 nm e queste piccole dimensioni molecolari consentono una rapida e costante clearance del radiofarmaco dal sito d'iniezione. N.B. Altri traccianti non specificamente registrati con questa finalità possono essere utilizzati per scopo di ricerca o comunque sotto la responsabilità del medico
Attività e volumi da iniettare	Volume: <u>Nanocolloidi:</u> 0.2-0.3 mL, per iniezioni superficiali. Siringa con ago 25G. 0.1-1.0 mL, per iniezioni peri-tumorali profonde. Siringa con ago 25G ^{99m}Tc-Tilmanocept: 0.1-1.0 mL. Siringa con ago 25G Attività: - Nanocolloidi: l'attività somministrabile dipende dall'intervallo di tempo fra esecuzione della linfoscintigrafia e l'intervento chirurgico (consigliabile comunque non superare le 24 h): 5-30 MBq; linfoscintigrafia effettuata nello stesso giorno dell'intervento chirurgico (3-6 ore prima "<i>1-day protocol</i>") 30-74 MBq; linfoscintigrafia effettuata il giorno prima dell'intervento chirurgico (15-18 ore prima "<i>2-day protocol</i>"). ^{99m}Tc-Tilmanocept: ~18,5 MBq (3-6 ore prima "<i>1-day protocol</i>") 37-74 MBq (15-18 ore prima "<i>2-day protocol</i>") N.B. Dopo l'iniezione, si consiglia la paziente di massaggiare il sito di somministrazione del radiofarmaco per facilitare il transito della linfa radioattiva.

**Modalità di
somministrazione
del radiofarmaco**

Profonda: peri-tumorale, intra-tumorale.

- La somministrazione intra-tumorale del radiofarmaco non è raccomandata perché implica l'utilizzo di attività e volumi eccessivamente elevati. Inoltre questa modalità di somministrazione si associa ad una lenta cinetica di distribuzione del radiofarmaco dalla sede di somministrazione (in taluni casi ad assenza di drenaggio linfatico).
- L'iniezione peri-tumorale è considerata la modalità di riferimento per la visualizzazione del drenaggio linfatico della lesione mammaria in quanto il radiofarmaco è iniettato nelle immediate vicinanze del sistema linfatico che drena direttamente la linfa proveniente dal tumore. Inoltre consente la visualizzazione delle stazioni linfonodali extra-ascellari, con particolare riferimento ai linfonodi della catena mammaria interna. I limiti sono rappresentati dal fatto che questa modalità risulta meno accurata per lo studio di lesioni mammarie poste nei quadranti supero-esterni (a causa dell'effetto "shine-through"), e non consente lo studio delle forme multicentriche. Inoltre, nei casi di lesioni non palpabili è necessario effettuare l'iniezione del radiofarmaco sotto guida radiologica (ecografia oppure stereotassica).

N.B. Quando la localizzazione avviene dopo mammotome® evitare la somministrazione troppo vicina alla sede del precedente prelievo, perché si rischia l'intrappolamento del colloide: effettuare la somministrazione attorno a tale sede sotto guida ecografica ovvero nella proiezione cutanea della presa biotica.

Superficiale: intradermica, subdermica, peri-areolare/subareolare

- L'iniezione intradermica/subdermica (dose singola sulla proiezione cutanea della sede del tumore), la peri-areolare (dose singola nel quadrante mammario sede del tumore e nel caso di lesioni multifocali) la subareolare (dose singola o frazionamento della dose in più aliquote nei 4 punti cardinali dell'areola, utilizzata nelle forme multicentriche/multifocali e nei casi di pregresso intervento chirurgico mammario) rappresentano certamente le modalità di somministrazione del radiofarmaco più comunemente utilizzate perché presentano numerosi vantaggi: a) facilità di esecuzione e rapido drenaggio dal sito d'iniezione; b) rapida visualizzazione del/i linfonodo/i sentinella; c) migliore accuratezza della tecnica in termini di "Identification Rate" d) utilizzabili nei casi di lesioni non palpabili.

Il limite maggiore delle modalità superficiali di somministrazione del radiofarmaco è rappresentato dalla scarsa possibilità di rilevare linfonodi extra-ascellari.

Dosimetria	• Vedi Tabella 1 (4)
Protocollo di Acquisizione	<i>Considerazioni generali:</i> 1) l'imaging linfoscintigrafico pre-operatorio, sia con modalità planare che con tecnica SPECT/TC, ha lo scopo di studiare il drenaggio linfatico del tumore, individuare le stazioni linfoghiandolari a rischio di metastasi (ascellari e della catena mammaria interna), ed individuare nell'ambito di ognuna di essa il/i Linfonodo/i Sentinella. 2) La linfoscintigrafia può essere eseguita il pomeriggio precedente l'intervento chirurgico (15-18 ore prima "2-day protocol") oppure il giorno stesso (3-6 ore prima "1-day protocol"). 3) La SPECT/TC non sostituisce la linfoscintigrafia planare per l'identificazione del/i Linfonodo/i Sentinella piuttosto deve essere considerata una modalità complementare, l'interpretazione di entrambe le modalità è necessaria per un'ottimale pianificazione dell'intervento chirurgico. 4) La SPECT/TC migliora l'accuratezza della metodica sia in termini di sensibilità, sia fornendo precise informazioni riguardo la localizzazione topografica del/i Linfonodo/i Sentinella. 5) La SPECT/TC è particolarmente indicata nei casi di a) assente/scarsa visualizzazione del Linfonodo Sentinella all'imaging planare; b) casi di inaspettato/aberrante drenaggio linfatico c) migliore caratterizzazione delle stazioni linfonodali extrascellari. • Gamma camera a grande campo fornita di collimatore a fori paralleli per bassa energia ad alta risoluzione (LEHR), centrata sul picco di energia del ^{99m}Tc (140 KeV), con finestra energetica del 15% ($\pm 5\%$). • Acquisizione di immagini planari statiche (300 sec, matrice 128x128, zoom 1,33) in proiezioni oblique e ortogonali (obliqua anteriore 45°, laterale e anteriore). Se necessario (assente/debole visualizzazione del linfonodo sentinella), le immagini planari statiche possono essere ripetute a 2-6 ore dalla somministrazione del radiofarmaco, o appena prima dell'intervento chirurgico. [N.B. durante l'acquisizione delle immagini in proiezione obliqua anteriore 45° e laterale, la mammella sede della lesione dovrebbe essere tenuta compressa dalla stessa paziente (con la mano controlaterale) per evitare sovrapposizioni del sito di somministrazione del radiofarmaco con l'ascella da studiare; ovviamente questa manovra deve essere assolutamente evitata durante l'acquisizione dell'immagine in proiezione anteriore, solitamente utilizzata per lo studio della catena mammaria interna, facendo invece tenere distese entrambe le braccia della paziente lungo il corpo]. • La localizzazione spaziale del linfonodo sentinella può essere facilitata dall'uso di una sorgente piana di ^{57}Co (immagine di trasmissione), dal profilo del corpo ottenuto con sorgente radioattiva puntiforme o dall'acquisizione con tecnica SPECT/TC [Matrice 128x128, "step-and-shoot" di 20-25 s/3° per un totale di 60 steps per

	testata (gamma camera doppia testa). Immediatamente dopo, studio TC a bassa dose secondo i parametri della ditta costruttrice]. • Utilizzando una sorgente radioattiva puntiforme di ^{57}Co si traccia sulla cute con inchiostro indelebile la proiezione cutanea del/i Linfonodo/i Sentinella nelle varie proiezioni. • Conteggio radioattivo esterno. L'esame è completato con conferma della sede del/i linfonodo/i sentinella mediante conteggio radioattivo esterno da effettuarsi con gamma-probe (in questa fase è preferibile che il paziente assuma la stessa posizione che avrà sul letto operatorio). N.B. In caso di mancata visualizzazione del Linfonodo Sentinella dopo 2-6 ore dalla somministrazione del radiofarmaco è consigliata la ripetizione dell'iniezione. Nel caso di mancata visualizzazione anche dopo re-iniezione, potrebbe essere opportuno concordare con il chirurgo l'utilizzo di metodiche alternative (esempio coloranti vitali ecc.), continuando a garantire l'assistenza medico-nucleare in sala operatoria con gamma-probe.
Elaborazione	• Nessuna nel caso di acquisizioni con tecnica planare. • Nel caso di studio tomografico ricostruzione mediante metodo di backprojection filtrata o con metodi iterativi.
Interpretazione	• Analisi qualitativa o visiva. L'analisi ha lo scopo di valutare la distribuzione e la direzione del drenaggio linfatico ascellare, il numero delle vie linfatiche visualizzate e dei rispettivi linfonodi radioattivi visualizzati. Sulla base del rapporto tra le vie linfatiche evidenziate (drenaggio linfatico "in serie" o "in parallelo") e il numero di linfonodi radioattivi si individua/individuano il/i Linfonodi Sentinella. Valutare eventuale visualizzazione di stazioni linfonodali extrascellari. Lo studio SPECT/TC migliora l'interpretazione ed incrementa l'accuratezza diagnostica dell'esame fornendo l'esatta localizzazione topografica del/i Linfonodo/i Sentinella rispetto alle strutture anatomiche circostanti • Analisi semiquantitativa. Può essere utile specificare l'uptake del/i linfonodo/i sentinella e dei linfonodi non-sentinella rispetto alla dose somministrata (in % della dose somministrata)
Referto (Linfoscintigrafia)	• Il referto della linfoscintigrafia può essere suddiviso in cinque parti: la parte identificativa, la parte comprendente il quesito clinico, la parte strumentale dedicata alla descrizione della procedura, il corpo del report e le conclusioni. Questi campi devono comprendere tutte

	le informazioni pertinenti all'esame, incluso le caratteristiche identificative del paziente che ha sostenuto l'esame, il nome e cognome del medico e del tecnico che hanno preso in carico il paziente, il tipo di esame, la data dell'esame e la sede in cui è stato eseguito, la strumentazione e le procedure utilizzate, il quesito clinico per cui è stato richiesto l'esame ed una sintesi della storia clinica del paziente, la descrizione delle immagini e le conclusioni diagnostiche in risposta al quesito clinico. I Parte. Identificazione. È la parte che comprende i campi che identificano il paziente, la struttura in cui si è svolto l'esame, la data dell'esame, il tipo di esame e l'attività di radiofarmaco somministrata al paziente. I campi che generalmente identificano il paziente sono il nome, il cognome, la data di nascita, il numero di archivio con cui il paziente viene catalogato in Medicina Nucleare. II Parte. Il Quesito Clinico. È la parte dedicata al quesito clinico ed alla compilazione della sintesi della storia clinica del paziente. III Parte. La Procedura. È la parte dedicata alla descrizione del tipo di somministrazione del radiofarmaco eseguita, della sua sede, del volume inoculato e della strumentazione utilizzata e del protocollo di acquisizione dei dati. IV Parte. Il Corpo del Testo. È la parte in cui si descrive l'esame. In dettaglio, in conformità a quanto precedentemente detto, il referto deve specificare il numero delle vie linfatiche visualizzate, la direzione del drenaggio linfatico, il numero delle stazioni linfoghiandolari e dei rispettivi linfonodi radioattivi visualizzati. Specificare sulla base del rapporto tra le vie linfatiche evidenziate ed i linfonodi radioattivi il tipo di drenaggio linfatico ("in serie" o "in parallelo"), il numero dei linfonodi sentinella per stazione linfonodale visualizzata ed eventualmente il loro gradiente relativo di fissazione. L'analisi semi-quantitativa deve specificare la captazione del/i linfonodo/i sentinella e dei linfonodi non-sentinella in % della dose somministrata. V Parte. Le Conclusioni. È la parte in cui si risponde in modo chiaro e sintetico rispetto al numero di linfonodi sentinella identificati per stazione linfoghiandolare evidenziata.
Ricerca intra-operatoria	La ricerca intraoperatoria del linfonodo sentinella prevede tre fasi: 1) conteggio radioattivo esterno, 2) Identificazione ed asportazione del/i linfonodo/i sentinella, 3) Check del letto di resezione. 1) Conteggio radioattivo esterno. La tecnica chirurgica prevede un secondo conteggio radioattivo esterno, mediante sonda per chirurgia radioguidata inserita in una guaina sterile da parte del chirurgo, che pratica una piccola incisione nella regione cutanea dove è massima la registrazione dei conteggi radioattivi. 2) Identificazione ed asportazione del/i Linfonodo/i Sentinella. La ricerca del "linfonodo sentinella" viene eseguita, muovendo delicatamente la sonda per chirurgia radioguidata all'interno della breccia chirurgica al fine di identificare la regione con la massima radioattività, corrispondente al linfonodo sentinella più "caldo". Una

	volta rimosso, i conteggi “ex-vivo” del linfonodo più radioattivo forniranno un “cut off” relativo di riferimento, in modo da asportare i soli linfonodi con radioattività $\geq$ di questa soglia. Raccomandato cut off al 10% (8). N.B ^{99m}Tc-Tilmanocept (Lymphoseek®) è stato registrato come radiofarmaco d’impiego nella BLS nel carcinoma mammario, dopo uno studio di fase 3 che ha utilizzato come definizione intraoperatoria di “Linfonodo Sentinella” la cosiddetta 3σ rule. Secondo questo criterio un linfonodo viene definito “Sentinella” se il suo conteggio medio in vivo è maggiore del conteggio medio del background ($Cbkg$), più 3 deviazioni standard (ovvero $Cbkg + 3\sqrt{Cbkg}$) identificando quindi come significativo un conteggio medio eccedente l'intervallo di confidenza al 99.7% del $Cbkg$ (9). Il background viene identificato adeguatamente caso per caso, generalmente controlateralmente rispetto alla sede di somministrazione del radiofarmaco. 3) Check del letto di resezione. Fase finale e conclusiva della procedura intraoperatoria: il letto di resezione viene sondato di nuovo per verificare che la radioattività residua sia al di sotto del “cut off” di riferimento.
Report finale	Poiché la fase intraoperatoria della procedura di biopsia del linfonodo sentinella è intrinsecamente legata all’atto medico-nucleare preliminare (referto pre-operatorio della linfoscintigrafia), l’intera procedura di chirurgia radioguidata si conclude in sala operatoria con la stesura da parte del Medico Nucleare del Report Finale (si consiglia di consultare il “Documento AIMN sul ruolo e sulle responsabilità del medico nucleare in Chirurgia Radioguidata” consultabile on-line sul sito AIMN, nella pagina dedicata al Gruppo di Studio di Chirurgia Radioguidata). In generale il report finale può essere suddiviso in sei parti: 1) la parte identificativa, 2) sede e caratteristiche cliniche della lesione, 3) la parte dedicata alle caratteristiche tecniche della sonda utilizzata 4) risultati della linfoscintigrafia, 5) registrazione dei conteggi in-vivo ed ex-vivo., 6) conclusioni. I Parte. Identificazione. È la parte che comprende i campi che identificano il paziente, la struttura in cui si è svolto l’intervento, l’ora e la data di somministrazione del radiofarmaco (“1-day protocol” o “2-day protocol”), l’attività di radiofarmaco somministrata. I campi che generalmente identificano il paziente sono il nome, il cognome, la data di nascita, il numero di archivio con cui il paziente viene catalogato in Medicina Nucleare. II Parte. Sede e caratteristiche cliniche della lesione. Specificare: quadrante della mammella sede del tumore, dimensioni, altre caratteristiche clinico-prognostiche degne di nota. III Parte. Caratteristiche tecniche della sonda utilizzata. Specificare: nome del modello e della ditta costruttrice. IV Parte. Risultati della linfoscintigrafia. Riportare sinteticamente le conclusioni del referto linfoscintigrafico: numero di linfonodi sentinella identificati per stazione linfoghiandolare.

	<i>V Parte. Registrazione dei conteggi in-vivo ed ex-vivo.</i> È la sezione dedicata alla registrazione dei conteggi in-vivo ed ex-vivo (cps) dei linfonodi radioattivi asportati intra-operatoriamente e del letto di resezione. È raccomandabile riportare in questa sezione l'ordine di estrazione dei linfonodi radioattivi e relativi conteggi. <i>VI Parte Conclusioni.</i> È la parte in cui si risponde in modo chiaro e sintetico relativamente al numero di linfonodi sentinella asportati in sede intraoperatoria, sulla base del “cut-off” intraoperatorio di riferimento.
CdQ	• I Controlli di Qualità sul radiofarmaco, sulla gamma-camera, sulla sonda intra-operatoria devono essere effettuati secondo le specifiche richieste e i protocolli dei singoli produttori.
Sorgenti di errore	• Contaminazione radioattiva esterna al momento della somministrazione del radiofarmaco. • Linfangiomi o aree di stasi linfatica possono essere erroneamente interpretati come linfonodi radioattivi. • Errato posizionamento del marker (proiezione cutanea del Linfonodo Sentinella). • Artefatti da movimento del paziente, artefatti correlati alla strumentazione (ad esempio, non corretto centro di rotazione, difetti di uniformità della testa). • Linfonodo Sentinella totalmente metastatico. • Esecuzione della procedura in presenza di linfadenopatie ascellari palpabili.
Aspetti Medico-Legali inerenti il Ruolo e la Responsabilità del Medico Nucleare in Chirurgia Radioguidata	• Pur avendo carattere generale, la normativa definita dal D.Lgs. 187/2000 definisce in termini vincolanti come devono essere ripartite, nell'ambito della collaborazione inter-specialistica, le differenti funzioni e responsabilità delle varie figure professionali coinvolte nella procedura di chirurgia radioguidata (v. in particolare Art. 1, comma 1, lettere b,d,f,g,i,t; Art. 2, comma 2, lettere c,f,g; Art. 3, commi 2 e 5; Art. 5, commi 1 e 2; Art. 6, commi 2 e 5; Art. 7, commi 4 e 5; Art. 8, comma 2; Art. 12, comma 1). Anche se è comprensibile che, nel passaggio dalla norma scritta alla sua applicazione pratica possano talora insorgere difficoltà interpretative, è opportuno tuttavia ricordare che dalla corretta interpretazione della norma (di cui giuridicamente fa parte anche la cosiddetta “prassi consolidata”) derivano precise conseguenze medico legali, con possibili riflessi in sede civile e penale. Nel caso della chirurgia radioguidata, tali difficoltà interpretative sono accentuate dalle

	variegate e complesse condizioni operative nelle quali si applica, e dalle varie figure professionali coinvolte. Molto schematicamente la situazione può essere così definita: 1. L'addestramento alla procedura di chirurgia radioguidata non riguarda i singoli specialisti separatamente, ma l'intera équipe a ciò dedicata. 2. La procedura inizia con un atto medico nucleare (linfoscintigrafia o altra idonea metodica di "marcatura" pre-operatoria delle strutture da identificare, successivamente, in fase intra-operatoria mediante la sonda gamma). 3. Lo specialista Medico Nucleare è l'unico autorizzato ad attuare tale fase di imaging preoperatorio. 4. Il referto medico nucleare relativo a questa fase di imaging preoperatorio è di ausilio fondamentale per il Chirurgo nella fase di programmazione dell'intervento (scelta dell'approccio chirurgico ottimale). 5. Poiché nel percorso integrato di trattamento del paziente il successivo intervento chirurgico è intrinsecamente legato a tale atto medico nucleare preliminare, l'intera procedura di chirurgia radioguidata si configura chiaramente come metodica di équipe, nella quale il ruolo del Medico Nucleare non si esaurisce con il semplice referto pre-operatorio. 6. Per sua formazione e per sua responsabilità professionale specifica, il Medico Nucleare (con l'apporto indispensabile del Fisico Medico) è il garante ufficiale del corretto funzionamento della strumentazione medico-nucleare, e quindi anche della sonda gamma utilizzata per i conteggi intraoperatori. 7. La responsabilità del Medico Nucleare permette la sintesi conclusiva ottimale della procedura di chirurgia radioguidata, procedura che inizia presso la struttura di Medicina Nucleare e si conclude in sala operatoria con la firma da parte del Medico Nucleare del Report Finale ("Verifica Clinica del Risultato" DL.187/00, Art. 2.2.c) 8. L'attività medico-nucleare in sala operatoria è limitata alla registrazione dei conteggi <i>in-vivo</i> ed <i>ex-vivo</i> e alla eventuale discussione di come integrare i rilievi di imaging pre-operatorio con i rilievi di conteggio intra-operatorio, mentre gli "aspetti pratici" della procedura (esplorazione del campo operatorio con la sonda gamma) sono espletati dal Chirurgo. • Da quanto sopra esposto si evince che la responsabilità del Medico Nucleare nello svolgimento del processo si manifesta, alla sua fine, attraverso la firma del Report Finale. Ne consegue che la costante presenza del Medico-Nucleare in sala operatoria è necessaria per condividere con il Chirurgo la responsabilità dell'intera procedura. Tuttavia, nell'ambito della stessa Azienda Sanitaria, nei casi in cui non possa essere garantita la presenza del Medico-Nucleare in sala operatoria per difficoltà di ordine oggettivo e/o logistico-organizzativo (per es. carenza del personale, ecc.) è possibile affidare al Chirurgo (dopo adeguata curva di apprendimento), in regime di "Attività Radiodiagnostica Complementare" (DL.187/00, Art. 7.4), il compito di registrare i conteggi <i>in-vivo</i> ed <i>ex-vivo</i> (cps) dei linfonodi
--	---

	radioattivi asportati intra-operatoriamente e del letto di resezione. Resta fermo l'obbligo per il Medico-Nucleare di compilare e controfirmare il Report Finale, integrando i rilievi di imaging pre-operatorio con i conteggi <i>in vivo ed ex vivo</i> registrati dal Chirurgo, come conclusione e verifica dell'intero processo. N.B. Anche in regime di “Attività Radiodiagnostica Complementare”, il Medico Nucleare dovrà garantire la propria presenza in Sala Operatoria su chiamata del Chirurgo, in caso di necessità. • Per quanto riguarda i processi di chirurgia radioguidata che vengono eseguiti in altre Aziende Sanitarie o Strutture Sanitarie private, prive del servizio di Medicina Nucleare, che quindi si avvalgono di una struttura di Medicina Nucleare extra-aziendale (che comunque rimane responsabile dell'intero processo), ci si deve avvalere di opportuni rapporti di convenzioni tra strutture sanitarie, che nella regolamentazione dovranno prevedere l'individuazione dei professionisti, delle varie procedure, in sintonia con l'intero svolgimento a norma e con i requisiti di qualità. N.B. Gli indicatori che certificano l'avvenuta fase di apprendimento della procedura da parte dell'intera équipe sono rappresentati da una percentuale di identificazione del linfonodo sentinella $\geq 95\%$ e da un FNR $< 3\%$.
Bibliografia	1) Manca G, Rubello D, Tardelli E, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: Indications, Contraindications, and Controversies. Clin Nucl Med. 2016 Feb;41(2):126-33. 2) Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7703-20. 3) Lyman GH, Somerfield MR, Giuliano AE, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7703-20. 4) Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Dec;40(12):1932-47. 5) Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol. 2004 Sep;15(9):1348-51. 6) Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. Ann Surg Oncol. 2009 May;16(5):1143-7.

	7) Persico MG, Lodola L, Buroni FE et al. ^{99m}Tc-human serum albumin nanocolloids: particle sizing and radioactivity distribution. J Labelled Comp Radiopharm. 2015 Jul;58(9):376-82. 8) McMasters KM, Reintgen DS, Ross MI, et al. Sentinel lymph node biopsy for melanoma: how many radioactive nodes should be removed? Ann Surg Oncol. 2001 Apr;8(3):192-7. 9) Wallace AM, Han LK, Povoski SP et al. Comparative Evaluation of [^{99m}Tc-Tilmanocept for Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Patients: Results of Two Phase 3 Trials. Ann Surg Oncol (2013) 20:2590–2599.
--	---

Tabella 1 [Modificata da citazione bibliografica 4]

Organo	Range ^a	x 18.5 MBq x 100 pazienti/anno ^b	Limiti popolazione ^c	Limiti personale esposto
Sito di iniezione (dose assorbita)	1-50 mGy/MBq	<925 mGy		
Mammella iniettata (dose equivalente)	0.03-0.8 (mSv/MBq)	<15 mSv		
Paziente (dose efficace)	0.002-0.03 (mSv/MBq)	<0.56 mSv	<1 mSv	
Feto/Utero (dose equivalente)	0.00003-0.0009 (mSv/MBq)	<0.017 mSv	<1 mSv	
Cristallino chirurgo (dose equivalente)	0.00009 (mSv/MBq)	<0.17 (mSv/anno)	<15 (mSv/anno)	<150 (mSv/anno)
Mani chirurgo (dose equivalente)	0.0004-0.01 (mSv/MBq)	<19 (mSv/anno)	<50 (mSv/anno)	<500 (mSv/anno)
Chirurgo (dose efficace)	0.00004-0.0003 (mSv/MBq)	<0.56 (mSv/anno)	<1 (mSv/anno)	<20 (mSv/anno)
Cristallino patologo (dose equivalente)	0.00001-0.00003 (mSv/MBq)	<0.056 (mSv/anno)	<15 (mSv/anno)	<150 (mSv/anno)
Mani patologo (dose equivalente)	0.00001-0.001 (mSv/MBq)	<1.9 (mSv/anno)	<50 (mSv/anno)	<500 (mSv/anno)
Patologo (dose efficace)	0.000004-0.0002 (mSv/MBq)	<0.37 (mSv/anno)	<1 (mSv/anno)	<20 (mSv/anno)

^a Range di stime di esposizioni estratte o derivate da informazioni presenti nei riferimenti bibliografici delle Linee Guida EANM e SNMMI per la linfoscintigrafia e localizzazione del linfonodo sentinella nel carcinoma mammario *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Dec;40(12):1932-47.

^b Supponendo che ogni paziente abbia ricevuto un'attività pari a 18,5 MBq (0,5 mCi) per un totale di 100 procedure l'anno.

^c Limiti raccomandati IRCP