



Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

RACCOMANDAZIONI PROCEDURALI PER LA LINFOSCINTIGRAFIA E LA RICERCA DEL LINFONODO SENTINELLA NEL MELANOMA

A cura del Gruppo di Studio di Chirurgia Radioguidata

(Coordinatore: Gianpiero Manca)

Revisione 2018 a cura di Gianpiero Manca¹ e Sara Mazzarri¹.

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

Considerazioni Generali

- L'ottava versione della classificazione *AJCC* del melanoma (1) ha introdotto alcune novità rispetto alla precedente:
 1. le misurazioni dello spessore del tumore devono essere registrate con una approssimazione di 0,1 mm, non di 0,01 mm.
 2. le definizioni di T1a e T1b sono state riviste (T1a, <0,8 mm senza ulcerazione, T1b, 0,8-1,0 mm con o senza ulcerazione o <0,8 mm con ulcerazione). Il numero di mitosi/mm² non è più considerato un criterio di classificazione della categoria T.
 3. lo stadio patologico IA attualmente include anche il T1b N0 M0 (precedentemente definito stadio patologico IB).
 4. i termini per distinguere il coinvolgimento metastatico regionale linfonodale come "microscopico" e "macroscopico" sono stati sostituiti con i termini "clinicamente occulto" e "clinicamente evidente".
 5. lo stadio III è basato sia su criteri di categoria N sia su criteri di categoria T (cioè, spessore e ulcerazione del tumore primitivo) e i sottogruppi sono aumentati da 3 a 4 (stadi IIIA-IIID).
 6. le definizioni delle sottocategorie N sono state riviste insieme alla presenza di microsatellitosi, satellitosi o metastasi in-transit e ora sono classificate come N1c, N2c o N3c in base al numero di linfonodi regionali se coinvolti.
 7. per ogni subcategoria M1 è previsto che venga specificato se i valori di lattato deidrogenasi (LDH) sono normali o aumentati. Valori elevati di LDH non designano più l'appartenenza allo stadio M1c.
 8. per le metastasi al sistema nervoso centrale è stata aggiunta una nuova categoria: M1d.

Indicazioni

- In base a questa classificazione aggiornata, la Biopsia del Linfonodo Sentinella (BLS) non è raccomandata nei pazienti T1a (lesioni con spessore di Breslow < 0,8 mm, non ulcerate) in cui il rischio di positività del Linfonodo Sentinella è <5%. La BLS può essere considerata nei pazienti con melanomi sottili T1b (spessore di Breslow da 0,8 a 1,0 mm o spessore di Breslow < 0,8 mm con ulcerazione) dopo approfondita discussione con il paziente sui probabili benefici e potenziali rischi di danno associati alla procedura. La BLS è raccomandata nei pazienti con un melanoma di spessore intermedio (spessore di Breslow da 1,0 a 4,0 mm, T2 o T3). La BLS può essere raccomandata anche nei pazienti con melanoma di spessore maggiore (Breslow > 4,0 mm, T4), dopo discussione sui probabili benefici e potenziali rischi di danno associati alla procedura (2).
- È importante che la ricerca del Linfonodo Sentinella venga discussa caso per caso in un contesto multidisciplinare, tenendo conto anche di altre variabili prognostiche quali l'età, il sesso e la sede della lesione, che possono guidare la decisione.

	• Anche se l'attuale versione della classificazione <i>AJCC</i>, potrà essere migliorata, sarebbe importante per il prossimo futuro applicare il più possibile i nuovi criteri classificativi in modo da poter trarre insegnamento dalle informazioni prospettiche che potranno essere ottenute. N.B. in accordo con le <i>Linee Guida NCCN (versione 1.2018)</i> la BLS può essere offerta anche ai pazienti T1a (lesioni con spessore di Breslow <0.8 mm) in presenza di altre caratteristiche prognostiche sfavorevoli (per es., alto indice mitotico $\geq 2/\text{mm}^2$, in particolare se soggetti giovani, in presenza di invasione linfovaskolare, o la combinazione di questi fattori).
Controindicazioni	• Presenza di infezione locale o franco processo infiammatorio nel sito di somministrazione del radiofarmaco. • Incapacità del paziente a cooperare con la procedura • Compromissione dello stato generale di salute e/o concomitante grave patologia. • La presenza di linfonodi loco-regionali palpabili rappresenta una controindicazione relativa. La BLS potrebbe essere applicata in questi pazienti dopo esame ecografico ed eventuale valutazione citologica/biottica. In ogni caso, durante la ricerca radioguidata del Linfonodo Sentinella, la presenza intraoperatoria di linfonodi palpabili implica la loro rimozione chirurgica e valutazione istopatologica, anche (e soprattutto) nel caso non fossero radioattivi (4). • La gravidanza è una controindicazione relativa. N.B. 1) La BLS dovrebbe essere differita nelle donne in gravidanza. 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 (3,4). 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 <i>single-day</i> 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, sede della lesione (la linfoscintigrafia nel caso dei melanomi degli arti inferiori è strettamente controindicata, a causa del possibile accumulo nei linfonodi pelvici), tipo di anestesia ecc.]). Inoltre

	deve essere considerato il possibile impiego di tecniche alternative che non impiegano radiazioni ionizzanti (come i coloranti vitali, peraltro non privi di controindicazioni in gravidanza). 2) <i>Precauzione durante la fase di allattamento</i>: la quantità di radiofarmaco trasferita dall'interstizio nel sangue e dal sangue al latte è scarsissima, tuttavia appare prudente consigliare la sospensione dell'allattamento per le 24 ore successive la somministrazione del radiofarmaco.
Precauzioni Radioprotezionistiche	• L'utilizzo di sostanze radioattive, previsto dai protocolli medico-nucleari di ricerca radioguidata del Linfonodo Sentinella, deve essere "giustificato" da un effettivo beneficio per i pazienti senza eccessivo rischio di esposizione per il personale ospedaliero non medico nucleare, coinvolto nella procedura (chirurghi, infermieri di sala operatoria, anatomopatologi). Numerosi studi hanno dimostrato che questi protocolli sono sicuri in termini radioprotezionistici sia per i bassi livelli di radioattività somministrata, che per le ottimali caratteristiche fisiche del ^{99m}Tc (breve emivita, esclusiva emissione di raggi γ, ecc.). Bisogna peraltro sottolineare che le zone corporee del paziente che ricevono la quantità maggiore di radioattività (la sede di iniezione e il Linfonodo Sentinella) vengono asportate durante l'intervento chirurgico. Per quanto riguarda il personale sanitario non medico nucleare coinvolto nella procedura, le dosi cumulative al corpo del chirurgo (la persona con esposizione più alta) per 100 interventi chirurgici di BLS, corrispondono a circa 1% (dose media assorbita) e al 10% (dose media efficace) dei limiti di dose annuale per la popolazione generale. Questo conferma che non è necessaria alcuna ulteriore misura radioprotezionistica e che è inappropriata la classificazione di "lavoratore esposto" del personale non medico-nucleare coinvolto in questa procedura. (Tabella 1).
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 per via intradermica/subdermica perilesionale (o peri-cicatriziale nei casi di pregressa escissione della lesione primitiva) e rilevati a livello linfonodale mediante l'utilizzo di una sonda per chirurgia radioguidata. Questi radiofarmaci sono sistemi colloidal 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 ($< 100 \text{ nm}$). 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 melanoma. 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 *Persico M.G et al.* (5), 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 *Persico M.G. et al.* (5) 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 nanocolloidi 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 (6). N.B. Altri traccianti non specificamente registrati con questa finalità possono essere utilizzati nell'ambito di protocolli di ricerca e comunque sotto la responsabilità del medico.
Attività e volumi da iniettare	• Si somministrano multiple aliquote di 4-8 MBq ("1-day protocol") in un volume di 0,2 mL (attività totale media 28 MBq; range 16-40 MBq). Nel caso di "2-day protocol" le attività devono essere maggiorate in funzione del decadimento radioattivo (attività totale media 45 MBq; range 37-74 MBq). (<i>DLR: max 74 MBq, fratti in più aliquote</i>). N.B. Dopo l'iniezione, si consiglia di massaggiare il sito di somministrazione del radiofarmaco per facilitare il transito della linfa radioattiva.
Modalità di somministrazione del radiofarmaco	• La via di somministrazione è intradermica/subdermica con ago di 25-27G tangente alla superficie cutanea per alcuni mm di profondità a una distanza di 0,5-1 cm dal margine della lesione o della cicatrice. Il volume (0,2 mL) è sufficientemente piccolo da provocare un piccolo ponfo cutaneo. Il numero di iniezioni (in genere da 4 a 8) dipende dalle dimensioni della lesione o della cicatrice. L'iniezione avviene prossimalmente nei melanomi di piede e gamba, sia prossimalmente che distalmente in quelli di coscia, radialmente in quelli localizzati in zone con drenaggio linfatico ambiguo (dorso, testa-collo).
Dosimetria	• Le dosi di radiazioni assorbite da un paziente del peso di 70 kg, dopo l'iniezione intradermica/sottocutanea di un'attività standard di particelle colloidali di albumina umana marcate con ^{99m}Tc- sono riportate in Tabella 2. Dati non disponibili nei bambini (il melanoma è una patologia molto rara in età pediatrica).
Protocollo di Acquisizione	1. 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% ($\pm 5\%$).

2. Acquisizione di immagini dinamiche per circa 20-30 minuti (se necessario fino a 45 min) dopo la somministrazione del radiofarmaco' (60 sec/frame, matrice 64x64, zoom 1).
3. In assenza di migrazione dopo 10 minuti, massaggiare la sede di iniezione o mobilizzare l'arto. Al termine dello studio dinamico, acquisizione di immagini planari statiche (300 sec, matrice 128x128, zoom 1,33) in proiezioni ortogonali (anteriore e laterale) ed oblique. 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.
4. La localizzazione spaziale del Linfonodo Sentinella è facilitata dall'uso di una sorgente piana di ^{57}Co (immagine di trasmissione), dal profilo del corpo ottenuto con sorgente puntiforme o acquisizione con tecnica SPECT/TC [Matrice 128x128, "step-and-shoot" di 30-45 s/3° per un totale di 60 steps per testata (gamma camera doppia testa). Immediatamente dopo, studio TC secondo i parametri della ditta costruttrice]. Lo studio SPECT/TC è particolarmente raccomandato nel caso dei melanomi localizzati in regioni corporee complesse dal punto di vista anatomico (testa-collo, pelvi, addome ecc.) e/o in regioni dove il sito di somministrazione del radiofarmaco è nelle immediate vicinanze della stazione linfoghiandolare di riferimento per la ricerca del Linfonodo Sentinella (testa-collo, spalla, ecc).
5. Utilizzando una sorgente radioattiva puntiforme di ^{57}Co si traccia sulla cute con inchiostro indelebile la proiezione cutanea del Linfonodo/i Sentinella nelle varie proiezioni.
6. 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. 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. La SPECT/TC migliora l'accuratezza della metodica sia in termini di sensibilità (consente di identificare un numero maggiore di Linfonodi Sentinella e di Linfonodi Sentinella "*in-transit*" 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) nel caso dei melanomi localizzati in regioni corporee complesse dal punto di vista anatomico (testa-collo, pelvi, addome ecc.); c) nel caso di melanomi localizzati in regioni dove il sito di somministrazione del radiofarmaco è nelle immediate vicinanze della stazione linfoghiandolare di riferimento per la ricerca del Linfonodo Sentinella (parotide, regione periscapolare, regione periauricolare ecc.). N.B. In caso di mancata visualizzazione del Linfonodo Sentinella dopo 2-6 ore dalla somministrazione del radiofarmaco e nelle immagini acquisite immediatamente prima dell'intervento chirurgico, 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 cinetica distribuzione del radiofarmaco in funzione del tempo, il numero delle vie linfatiche visualizzate, la direzione del drenaggio linfatico, il numero delle stazioni linfoghiandolari 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 e del loro gradiente relativo di fissazione si individua/individuano il/i Linfonodo/i Sentinella per stazione linfonodale visualizzata. 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. In generale, 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, del tecnico

	e dell'infermiere 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 semiquantitativa 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. Raccomandati il cut off al 10% (7) o al 20% (8). N.B ^{99m}Tc-Tilmanocept (Lymphoseek®) è stato registrato come radiofarmaco d’impiego nella BLS nel melanoma, 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: sede del melanoma, spessore istopatologico di Breslow, presenza/assenza di ulcerazione, numero di mitosi/mm², ed eventuali 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. V Parte. Registrazione dei conteggi in-vivo ed ex-vivo. È la sezione dedicata alla registrazione dei conteggi in-vivo ed ex-vivo (cps) dei linfonodi radioattivi asportati intraoperatoriamente e del letto di resezione. È raccomandabile riportare in questa sezione l'ordine di estrazione dei linfonodi radioattivi e relativi conteggi. VI Parte. Conclusioni. 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 o contaminazioni di urina radioattiva possono essere erroneamente interpretati come linfonodi radioattivi • Linfangiomi o aree di stasi linfatica possono essere erroneamente interpretati come linfonodi radioattivi. • Errato posizionamento del marker (proiezione cutanea del Linfonodo Sentinella). • Melanomi localizzati in regioni dove il sito di somministrazione del radiofarmaco è nelle immediate vicinanze del Linfonodo Sentinella (testa-collo, regione periscapolare ecc.) • 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. • Ampia escissione chirurgica del tumore primitivo. • Esecuzione della procedura in presenza di linfadenopatie palpabili.
Aspetti Medico-Legali inerenti il Ruolo e la	• Pur avendo carattere generale, la normativa definita dal D.Lgs. 187/2000 definisce in termini vincolanti come devono essere

**Responsabilità del
Medico Nucleare in
Chirurgia
Radioguidata**

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 *in-vivo* ed *ex-vivo* 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 in-vivo ed ex-vivo (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 $< 5\%$.
Bibliografia	1) Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-492. 2) Wong SL Faries MB, Kennedy EB et al. Sentinel Lymph Node Biopsy and Management of Regional Lymph Nodes in Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society

	of Surgical Oncology Clinical Practice Guideline Update J Clin Oncol. 2018 Feb 1;36(4):399-413. 3) 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. 4) 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. 5) 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. 6) Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F et al. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Oct;42(11):1750-1766. 7) 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. 8) Manca G, Romanini A, Pellegrino D et al. Optimal detection of sentinel lymph node metastases by intraoperative radioactive threshold and molecular analysis in patients with melanoma JNM 2008; 49(11):1769-75). 9) Sondak VK, King DW, Zager JS et al. Combined Analysis of Phase III Trials Evaluating ^{99m}TcTilmanocept and Vital Blue Dye for Identification of Sentinel Lymph Nodes in Clinically Node-Negative Cutaneous Melanoma
--	--

TABELLA 1: stima delle dosi assorbite dagli operatori nel trattamento di 100 pazienti sottoposti alla tecnica del “linfonodo sentinella” (Mod. da Cremonesi et al. Nucl Med Commun 1999;20:919-9249)

	Dose assorbita (μSv) per 100 casi	Limiti di dose annui (μSv) per le persone del pubblico IRCP 60 – D. Lgs: 230/95
mani chirurgo/ferrista	450±20	50000
mani anatomo-patologo	80±3	
cristallino chirurgo	110±30	15000
cristallino anatomo-patologo	15±5	
esposizione globale chirurgo	90±25	1000
esposizione globale anatomo- patologo	15±4	

TABELLA 2 Dosimetria

	Organo	Dose assorbita mGy/MBq
Adulti	Sito di somministrazione	12000
	Linfonodi	590
	Fegato	16
	Vescica (pareti)	9.7
	Milza	4.1
	Midollo osseo	5.7
	Ovaie	5.9
	Testicoli	3.5
	Whole-body	4.6