



Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

**RACCOMANDAZIONI PROCEDURALI PER LINFOSCINTIGRAFIA E
RICERCA DEL LINFONODO SENTINELLA NELLE NEOPLASIE
DELLA VULVA**

A cura del Gruppo di Studio di Chirurgia Radioguidata

(Coordinatore: Gianpiero Manca)

**Revisione 2018 a cura di Angela Collarino¹, Valentina Fuoco² e Marco
Maccauro³**

¹Sezione di Medicina Nucleare, Dipartimento di Radiologia, Leiden University Medical Center, Leiden, Paesi Bassi.

²Istituto di Medicina Nucleare, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.

³Dipartimento di Medicina Nucleare, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano, Milano, Italia.

Considerazioni generali e indicazioni

Il cancro della vulva rappresenta circa il 3-5% delle neoplasie maligne ginecologiche in Italia.¹ Colpisce maggiormente le donne dopo la menopausa. Raramente si manifesta in giovani donne spesso associato all'infezione da papillomavirus.^{2,3} Il carcinoma a cellule squamose è l'istotipo più comune seguito poi dal melanoma.

Il fattore prognostico più importante è la presenza di metastasi linfonodali. Infatti, la sopravvivenza a cinque anni delle donne affette da tumore vulvare si riduce dal 95% quando i linfonodi non sono metastatici al 62% quando sono metastatici.⁴

La biopsia del linfonodo sentinella è lo standard di cura per il tumore vulvare allo stadio precoce,^{5,6} con un'incidenza di recidiva inguinale del 2.3% (follow-up di 35 mesi) nelle donne con biopsia del linfonodo sentinella risultata negativa.⁵

La biopsia del linfonodo sentinella del carcinoma squamoso vulvare è indicata nelle donne con Stadio FIGO 2009 IB/II (**Tabella 1**):

1. tumore unifocale con invasione stromale > 1 mm;
2. diametro massimo tumorale ≤ 4 cm, che non coinvolge l'ano, la vagina e l'uretra;
3. assenza clinica e/o radiologica [ecografia inguinale, tomografia computerizzata (TC)] di linfadenopatie inguinofemorali.⁷⁻⁹

La biopsia del linfonodo sentinella nel melanoma vulvare è indicata nelle donne con:

1. tumore > 1 mm di spessore;
2. assenza clinica e/o radiologica (ecografia inguinale, TC) di linfadenopatie inguinofemorali.¹⁰⁻¹⁴

Tabella 1. Stadio FIGO 2009 del carcinoma vulvare

STADIO FIGO 2009	
IA	Tumore di diametro ≤ 2 cm, confinato alla vulva o perineo, con un'invasione stromale ≤ 1 mm, assenza di metastasi linfonodali
IB	Tumore di diametro > 2 cm o con un'invasione stromale > 1.0 mm confinato alla vulva o al perineo, assenza di metastasi linfonodali
II	Tumore di qualsiasi dimensione che coinvolge le strutture perineali adiacenti (1/3 inferiore dell'uretra, 1/3 inferiore della vagina, ano), assenza di metastasi linfonodali
III	Tumore di qualsiasi dimensione con o senza coinvolgimento delle strutture perineali adiacenti (1/3 inferiore dell'uretra, terzo inferiore della vagina, ano), presenza di metastasi linfonodali
IIIA	Presenza di 1 metastasi linfonodale (≥ 5 mm) o 1-2 metastasi linfonodali (< 5mm)
IIIB	Presenza di 2 o più metastasi linfonodali (≥ 5mm), 3 o più metastasi linfonodali (< 5mm)
IIIC	Presenza di 1 linfonodo metastatico con invasione extracapsulare
IV	Tumore che interessa 2/3 superiori dell'uretra e vagina o strutture a distanza Tumore che invade una delle seguenti strutture:
IVA	mucosa dell'uretra prossimale e/o vaginale, mucosa vescicole, mucosa rettale o tumore fisso alla parete pelvica; presenza di linfonodi inguino-femorali fissi o ulcerati
IVB	Presenza di metastasi a distanza includendo metastasi ai linfonodi pelvici

Controindicazioni

Assolute:

1. Incapacità della paziente a cooperare con la procedura.
2. Evidenza clinica e/o radiologica di linfonodi patologici inguinofemorali.
3. Controindicazioni al trattamento chirurgico, correlate all'età o alle condizioni cliniche della paziente.
4. Pregresso trattamento chirurgico o radioterapico nella sede linfonodale interessata.

Relative:

1. Gravidanza. L'uso del colorante blu di metilene è evitato a causa delle possibili reazioni allergiche anafilattiche. L'alternativa è di eseguire la linfadenectomia. I pro e i contro devono essere discussi in un meeting multidisciplinare e anche con la paziente.^{15,16}
2. Allattamento, che deve essere sospeso nelle 24 ore successive alla somministrazione del radiofarmaco.⁷

Procedure Pre-esame

Fase di prenotazione:

1. Verifica dell'appropriatezza del quesito diagnostico.
2. Non è richiesta nessuna particolare preparazione dietetica o farmacologica.
3. Raccolta delle informazioni clinico-anamnestiche e strumentali della paziente.
4. Verifica della capacità della paziente di rimanere sdraiata sul lettino della gamma-camera per tutta la durata dell'esame.
5. Consegna alla paziente delle informazioni inerenti la data di esecuzione e lo svolgimento dell'esame.

Fase di Pre-iniezione:

1. Verifica dell'appropriatezza della procedura, della corretta comprensione da parte della paziente delle procedure a cui verrà sottoposta.
2. Firma del consenso informato.

Precauzioni radioprotezionistiche

Osservare le norme e raccomandazioni radioprotezionistiche.

Fase pre-operatoria (Linfoscintigrafia)

La linfoscintigrafia consente:

1. di visualizzare il drenaggio linfatico della neoplasia. I tumori vulvari laterali (distanza ≥ 2 cm dalla linea mediana) hanno solitamente un drenaggio inguinofemorale unilaterale, mentre i tumori vulvari mediani (distanza < 2 cm dalla linea mediana) drenano bilateralmente;¹⁷
2. di rivelare un pattern insolito di drenaggio, es. drenaggio bilaterale in tumori vulvari laterali e drenaggio monolaterale in tumori mediali.¹⁷

La linfoscintigrafia può essere eseguita:

1. 3-6 ore prima dell'intervento chirurgico (1-day protocol);
2. 15-18 ore prima dell'intervento chirurgico (2-day protocol).

Radiofarmaci e dosi

^{99m}Tc-nanocolloide è il radiotracciante più comunemente usato. Si tratta di particelle colloidali di albumina umana di dimensioni comprese tra 5-100 nm.

L'attività totale di iniezione è la seguente:

1. 148 MBq (37 MBq x 4 aliquote) in un volume di 0.4 mL (0.1 mL per iniezione) nel caso di 1-day protocol;
2. 296 MBq (74 MB x 4 aliquote) in un volume di 0.4 mL (0.1 mL per iniezione) nel caso di 2-day protocol.

Il verde indocianina legato al ^{99m}Tc-nanocolloide (ICG-^{99m}Tc-nanocolloide) è un radiotracciante ibrido, recentemente introdotto, che sfruttando la componente fluorescente (ICG) consente di visualizzare la via linfatica ottimizzando l'individuazione intraoperatoria del linfonodo o dei linfonodi sentinella.^{18,19} In particolare, ICG rispetto al blu di metilene, non è visibile ad occhio nudo, non interferisce con la visualizzazione dei margini di resezione del tumore durante l'intervento chirurgico ed è pressoché privo di tossicità (molto raramente sono riportate reazioni avverse, vedi foglietto illustrativo).

L'attività di iniezione media è di 87 MBq, con un range tra 67 e 110 MBq, in un volume totale di 0,4 mL.¹⁸

N.B. Attualmente in Italia il radiofarmaco ibrido ICG-^{99m}Tc-nanocolloide può essere utilizzato solo come radiofarmaco sperimentale-preparazione galenica magistrale.

L'iniezione del radiofarmaco, deve avvenire pochi minuti dopo l'applicazione di una crema o spray anestetico, come lidocaina o cloruro di etile.

Si effettuano tre o quattro iniezioni intradermiche/sub-dermiche intorno al tumore primitivo o alla cicatrice chirurgica nel caso di pregressa escissione mediante ago di 25/30 G tangente alla superficie per alcuni mm di profondità.

Dosimetria La dose di radiazione assorbita localmente nel sito di iniezione è 20-44 mGy/MBq in un volume di 0.1 mL. La dose equivalente si considera essere trascurabile. Le dosi assorbite sono ben al di sotto delle soglie per effetti deterministici.²⁰

Protocollo di acquisizione



1. Si utilizza una gamma-camera, a singolo o doppio rivelatore, 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 della durata dai 20 ai 30 minuti dopo la somministrazione del radiofarmaco (60 secondi/frame, matrice 64×64 , zoom 1).
3. Acquisizione di immagini planari statiche della durata di 3-5 minuti (matrice 256×256 o 128×128 , zoom 1) in proiezione anteriore a 20-30 minuti (statica precoce) e a 60-120 minuti (statica tardiva) dalla somministrazione del radiofarmaco.
4. L'acquisizione SPECT/TC è eseguita immediatamente dopo l'imaging planare tardivo (60-120 minuti) per fornire una migliore localizzazione anatomica dei linfonodi sentinella. I parametri SPECT utilizzati sono 120 proiezioni, 3° , 15-25 secondi per proiezione, matrice 128×128 and zoom 1. Immediatamente dopo l'acquisizione SPECT, lo studio low-dose TC è effettuato per correzione dell'attenuazione e scattering. I parametri TC utilizzati dipendono della ditta costruttrice.
5. Dopo l'acquisizione SPECT/TC, utilizzando una sorgente radioattiva di ^{57}Co o ^{99m}Tc , puntiforme o ago di siringa, si traccia sulla cute con inchiostro indelebile la proiezione cutanea del linfonodo o dei linfonodi sentinella nelle varie proiezioni.
6. Infine, l'esame è completato con conferma della sede del linfonodo o dei linfonodi sentinella mediante conteggio radioattivo esterno con gamma-probe.⁷

Elaborazione delle immagini

1. Nessuna elaborazione per l'acquisizione planare.
2. Ricostruzione tomografica mediante metodo di backprojection o con metodi iterativi.

Interpretazione delle immagini (analisi qualitativa)

Le immagini dinamiche consentono la visualizzazione delle vie linfatiche.

Le immagini planari precoci sono importanti per identificare il primo linfonodo che drena la linfa dal tumore primitivo.

Le immagini planari tardive, invece, consentono di differenziare i linfonodi sentinella dai linfonodi secondari (higher echelon nodes).

Le immagini SPECT/TC consentono:

1. di definire l'esatta localizzazione anatomica dei linfonodi sentinella;
2. di ottenere un mappaggio linfatico personalizzato;
3. di individuare ulteriori linfonodi sentinella non visibili all'imaging planare perché es. profondi, poco captanti, vicini alla sede di iniezione;
4. una pianificazione del trattamento chirurgico.^{18,21-24}

Ricerca intra-operatoria del linfonodo sentinella

1. Conteggio radioattivo esterno. Si effettua un secondo conteggio radioattivo esterno con gamma-probe inserita in una guaina sterile. Il chirurgo esegue una piccola incisione in corrispondenza della regione cutanea dove è massima la registrazione dei conteggi radioattivi
2. Identificazione ed asportazione del linfonodo o dei linfonodi sentinella. La ricerca del "linfonodo sentinella" viene eseguita usando 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 radioattivo. 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 (per es. cut-off del 10 % o del 20%). Per il tracciante ibrido, ICG- ^{99m}Tc -nanocolloide, la visualizzazione della

componente fluorescente emessa dall' ICG viene effettuata attraverso una camera che rileva la fluorescenza.^{18,19}

3. Check del letto di resezione. Dopo asportazione del linfonodo o dei linfonodi sentinella, il letto di resezione viene sondato di nuovo con gamma-probe per verificare che la radioattività residua sia al di sotto del cut-off di riferimento.

La ricerca intra-operatoria del linfonodo sentinella può essere effettuata utilizzando in associazione al ^{99m}Tc-nanocolloide il colorante vitale (blu di metilene). Il blu di metilene viene somministrato per via intradermiche/sub-dermiche intorno al tumore primitivo o alla cicatrice chirurgica in un volume di 0.5-1 mL, 10 minuti prima della chirurgia. La visualizzazione del linfonodo sentinella avviene dopo circa 5-15 minuti dall'iniezione con un wash-out in circa 45 minuti. Il blu di metilene è controindicato in gravidanza e nelle donne affette da favismo.

Curva di apprendimento

Questa procedura richiede una curva di apprendimento del medico nucleare e del ginecologo oncologo di almeno 30 casi.

Referto

STRUTTURA OSPEDALIERA	
UNITA' OPERATIVA	NOME & COGNOME DATA DI NASCITA NUMERO ARCHIVIO
LINFOSCINTIGRAFIA PER RICERCA DEL LINFONODO SENTINELLA DATA DELL' ESAME	
QUESITO CLINICO	
RADIOFARMACO	ATTIVITA' SOMMINISTRATA
LINFOSCINTIGRAFIA - Sede & tipo di somministrazione del radiofarmaco - Apparecchiatura utilizzata - Protocollo di acquisizione - Conclusioni (sede & numero dei linfonodi sentinella visualizzati)	
RICERCA INTRA-OPERATORIA - Apparecchiatura utilizzata - Registrazione dei conteggi in vivo ed ex-vivo (cps) dei linfonodi sentinella asportati e del letto chirurgico	
CONCLUSIONI Sede & numero dei linfonodi sentinella asportati	
NOME & COGNOME del MEDICO, del TECNICO e dell' INFERMIERE	

Il referto può essere suddiviso in quattro parti:

I. Generalità

1. La struttura ospedaliera in cui si è svolto l'esame.
2. Nome, cognome e data di nascita della paziente.
3. Numero di archivio.
4. Nome e cognome del medico, del tecnico e dell'infermiere che hanno eseguito l'esame.
5. Il tipo e la data dell'esame.
6. Quesito clinico (sede e caratteristiche della lesione).
7. Il tipo di radiofarmaco, l'attività somministrata e l'ora di somministrazione.

II. Linfoscintigrafia

1. La sede e il tipo di somministrazione del radiofarmaco.
2. Il volume inoculato.
3. L'apparecchiatura utilizzata.
4. Il protocollo di acquisizione.
5. Conclusioni in cui si devono riportare il numero e la sede del linfonodo dei sentinella visualizzati. Riportare eventuali cause che hanno limitato l'accuratezza dell'esame (es. movimento della paziente). Porre attenzione nel caso di lesioni mediane, qualora non ci fosse una visualizzazione bilaterale dei bacini linfatici, è necessario segnalarlo nel referto.

III. Ricerca intra-operatoria

1. Apparecchiature utilizzate (tipo di sonda).
2. Registrazione dei conteggi in-vivo ed ex-vivo (cps) dei linfonodi sentinella. E' raccomandabile riportare in questa sezione l'ordine di estrazione dei linfonodi radioattivi e i relativi conteggi;
3. Registrazione dei conteggi del letto chirurgico.

IV. Conclusioni

Riportare il numero e la sede del linfonodo o dei linfonodi sentinella asportati in sede intraoperatoria, sulla base del cut-off intraoperatorio di riferimento (20%).

Sorgenti di errore

1. Contaminazione radioattiva esterna (di lesione ulcerata).²⁵
2. Artefatti da erronea somministrazione.
3. Errato posizionamento del marker (proiezione cutanea del linfonodo sentinella).
4. Movimento della paziente, scorretto posizionamento della paziente, artefatti correlati alla strumentazione.
5. Linfonodo sentinella totalmente metastatico.
6. Esecuzione della procedura in presenza di linfadenopatie palpabili.

Bibliografia

1. Associazione Italiana Registri Tumori. <http://www.registri-tumori.it/cms/en/node/2478>
2. Schuurman MS, van den Einden LC, Massuger LF, Kiemeny LA, van der Aa MA, de Hullu JA. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. Eur J Cancer. 2013;49(18):3872-80.
3. van der Avoort IA, Shirango H, Hoevenaars BM, Grefte JM, de Hullu JA, de Wilde PC, Bulten J, Melchers WJ, Massuger LF. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. Int J Gynecol Pathol. 2006;25(1):22-9.
4. Burger MP, Hollema H, Emanuels AG, Krans M, Pras E, Bouma J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. Gynecol Oncol. 1995;57(3):327-34.
5. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. J Clin Oncol. 2008(20);26(6):884-9.
6. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2012;30(31):3786-91.
7. Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, Pahisa J, Oyen WJ, Paredes P, Olmos RV, Sicart SV. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(7):1463-77.
8. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. Gynecol Oncol. 2015;137(2):351-61.
9. National Comprehensive Cancer Network (2018) Vulvar cancer (squamous cell carcinoma), version.1.2018 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
10. Trifirò G, Travaini LL, Sanvito F, Pacifici M, Mallia A, Ferrari ME, Vertua A, Maggioni A, Paganelli G, Sideri MG. Sentinel node detection by lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in vulvar melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(4):736-41.

11. Vidal-Sicart S, Puig-Tintoré LM, Lejárcegui JA, Paredes P, Ortega ML, Muñoz A, Ordi J, Fusté P, Ortín J, Duch J, Martín F, Pons F. Validation and application of the sentinel lymph node concept in malignant vulvar tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(3):384-91.
12. Wechter ME, Gruber SB, Haefner HK, Lowe L, Schwartz JL, Reynolds KR, Johnston CM, Johnson TM. Vulvar melanoma: a report of 20 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(4):554-62.
13. Abramova L, Parekh J, Irvin WP Jr, Rice LW, Taylor PT Jr, Anderson WA, Slingluff CL Jr. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(9):840-6.
14. de Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers DA, Mourits MJ, Aalders JG, van der Zee AG. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer*. 2002;94(2):486-91.
15. Nijman T, Schutter E, Amant F. Sentinel node procedure in vulvar carcinoma during pregnancy: a case report. *Gynecol Oncol Rep*. 2012;2:63-4.
16. Han SN, Verheecke M, Vandenbroucke T, Gziri MM, Van Calsteren K, Amant F. Management of gynecological cancers during pregnancy. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(12):415.
17. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):155-9.
18. Mathéron HM, van den Berg NS, Brouwer OR, Kleinjan GH, van Driel WJ, Trum JW, Vegt E, Kenter G, van Leeuwen FW, Valdés Olmos RA. Multimodal surgical guidance towards the sentinel node in vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(3):720-5.
19. Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, Peters AA, Schaafsma BE, van de Velde CJ, Frangioni JV, van Leeuwen FW, Gaarenstroom KN, Vahrmeijer AL. Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Using Combined Radioactive and Fluorescence Guidance. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):1086-93.
20. Michel R, Hofer C. Radiation safety precautions for sentinel lymph node procedures. *Health Phys*. 2004;86:S35-7.
21. Collarino A, Donswijk ML, van Driel WJ, Stokkel MP, Valdés Olmos RA. The use of SPECT/CT for anatomical mapping of lymphatic drainage in vulvar cancer: possible implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(13):2064-71.
22. Beneder C, Fuechsel FG, Krause T, Kuhn A, Mueller MD. The role of 3D fusion imaging in sentinel lymphadenectomy for vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):76-80.
23. Kraft O, Havel MD. Detection of sentinel lymph nodes in gynecologic tumours by planar scintigraphy and SPECT/CT. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2012;21(2):47-55.
24. Belhocine TZ, Prefontaine M, Lanvin D, Bertrand M, Rachinsky I, Ettler H, Zabel P, Stitt LW, Sugimoto A, Urbain JL. Added-value of SPECT/CT to lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in gynaecological cancers. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;3(2):182-193.23.
25. Collarino A, Perottii G, Giordano A. Pitfall detected by SPECT/CT in Vulvar Cancer Sentinel Lymph Node Mapping. Case Reports In: Herrmann K, Nieweg O E, Povoski SP Stephen P editors. *Radioguided Current Applications and Innovative Directions in Clinical Practice*. Springer 2016. pp 483-494.