



Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

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

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 tumore della cervice uterina è la terza neoplasia ginecologica più frequente in Italia.¹ Colpisce soprattutto le donne di età compresa tra 15 e 44 anni,² ed è spesso associato ad infezione da papillomavirus.^{3,4} Il carcinoma squamocellulare è l'istotipo più comune seguito poi dall'adenocarcinoma.⁵

Il fattore prognostico più importante è la presenza di metastasi linfonodali pelviche e paraortiche.^{6,7} Infatti, la sopravvivenza a cinque anni delle donne affette da carcinoma della cervice uterina allo Stadio FIGO 2009 Ib-IIa si riduce dal 88%-95% in assenza di metastasi linfonodali, al 51%-78% in presenza di metastasi linfonodali.⁸

La biopsia del linfonodo sentinella è indicata nelle donne con Stadio FIGO 2009 IA-2, IB-1, IIA-1 (**Tabella 1**):

1. tumore ≤ 4 cm che non invade i parametri;
2. invasione stromale > 3 mm.^{5,9,10}

Tabella 1. Stadio FIGO 2009 del tumore della cervice uterina

STADIO FIGO 2009	
I	Carcinoma strettamente confinato alla cervice
IA	Carcinoma invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente, con invasione stromale ≤ 5 mm ed estensione orizzontale ≥ 7 mm
IA1	Invasione stromale ≤ 3 mm in profondità ed estensione ≤ 7 mm
IA2	Invasione stromale > 3 mm ma < 5 mm in profondità ed estensione ≤ 7 mm
IB	Lesione macroscopica evidente limitata alla cervice o ca.preclinico maggiore dello stadio IA.
IB1	Lesione macroscopica ≤ 4 cm nel diametro massimo
IB2	Lesione macroscopica > 4 cm nel diametro massimo
II	Carcinoma della cervice che si estende oltre l'utero senza giungere alla parete pelvica o al III inferiore della vagina
IIA	Senza invasione dei parametri
IIA1	Lesione macroscopica ≤ 4 cm nella dimensione maggiore
IIA2	Lesione macroscopica > 4 cm nella dimensione maggiore
IIB	Con invasione dei parametri
III	Il tumore si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il III inferiore della vagina e/o causa idronefrosi e/o rene non funzionante
IIIA	Il tumore coinvolge il III inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica
IIIB	Estensione alla parete pelvica e /o idronefrosi o rene non funzionante
IV	Il tumore si estende oltre la piccola pelvi o ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto
IVA	Infiltrazione degli organi adiacenti
IVB	Metastasi a distanza

Controindicazioni

Assolute:

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

Relative:

1. Gravidanza.^{11,12}
2. Allattamento, che deve essere sospeso nelle 24 ore successive alla somministrazione del radiofarmaco.⁹

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. Il tumore della cervice uterina drena ai linfonodi otturatori seguiti poi dai linfonodi iliaci esterni. Inoltre, il drenaggio linfatico è generalmente bilaterale per la posizione mediana dell'organo;¹³
2. di identificare pattern insoliti di drenaggio linfatico es. linfonodi paraortici e presacrali.^{14,15}

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. 111 MBq (27.75 MBq x 4 aliquote) in un volume di 2 mL (0.5 mL per iniezione) nel caso di 1-day protocol;
2. 222 MBq (55.5 MBq x 4 aliquote) in un volume di 2 mL (0.5 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 sentinella.¹⁶

L'attività di iniezione media è di 111 MBq, con un range tra 185 e 333 MBq, in un volume totale di 2 mL.¹⁶

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

Il radiofarmaco è iniettato in sede peritumorale/periorifiziale nei quattro quadranti dell'orifizio uterino esterno utilizzando un ago spinale di 20/22 G. Se è stata effettuata in precedenza una conizzazione, è preferibile che l'iniezione venga fatta in sede pericicatrizziale. Nei tumori di piccole dimensioni è preferibile l'iniezione in sede sottomucosa, mentre nei tumori di maggiori dimensioni deve essere evitata l'iniezione nella parte necrotica.^{9,16}

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.¹⁷

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 planari statiche della durata di 3-5 min, (matrice 256×256 o 128×128 , zoom 1) in proiezioni ortogonali (anteriore e laterale) a 30 minuti (statica precoce) e a 60-120 minuti (statica tardiva) dalla somministrazione del radiofarmaco.
3. 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.
4. 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.
5. Infine, l'esame è completato con conferma della sede del linfonodo o dei linfonodi sentinella mediante conteggio radioattivo con gamma-probe.⁹

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 planari precoci sono importanti per identificare le vie linfatiche e il primo linfonodo che drena la linfa dal tumore primitivo.

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

Lo studio SPET/TC consente:

1. un'accurata localizzazione anatomica dei linfonodi sentinella;¹⁸⁻²¹
2. di distinguere i linfonodi sentinella in prossimità del sito di iniezione (parametricale) e quelli localizzati in bacini linfonodali meno comuni (es. paraortici e presacrali);^{18,20,22}
3. una migliore visualizzazione dei linfonodi bilaterali rispetto all'imaging planare;²³⁻²⁵
4. di pianificare la chirurgica, riducendo i tempi operatori, soprattutto in caso di chirurgia robotica.²⁵

Ricerca intra-operatoria del linfonodo sentinella

1. 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. Sono state introdotte, inoltre, delle sonde per la laparoscopia.²⁶ Una volta rimosso il linfonodo o i linfonodi sentinella, 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.¹⁶
2. Check del letto di resezione. Fase finale e conclusiva della procedura intraoperatoria: 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, somministrato in un volume di 2-4 mL circa 10-20 minuti prima della chirurgia. La visualizzazione del linfonodo sentinella avviene dopo circa 5-15 minuti dall'iniezione e il wash-out in circa 45 minuti. La combinazione delle due metodiche, radiocolloide e colorante vitale, fornisce il maggior indice di ritenzione ($> 90\%$)^{27,28} ed è maggiormente utile per la visualizzazione dei linfonodi paraortici.²⁹ 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).

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. Artefatti da erronea somministrazione.
2. Errato posizionamento del marker (proiezione cutanea del linfonodo sentinella).
3. Movimento della paziente, scorretto posizionamento della paziente, artefatti correlati alla strumentazione.
4. Linfonodo sentinella totalmente metastatico.

Bibliografia

1. Associazione Italiana Registri Tumori. <http://www.registri-tumori.it/cms/en/node/2478>
2. Altobelli E, Lattanzi A. Cervical carcinoma in the European Union: an update on disease burden, screening program state of activation, and coverage as of March 2014. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(3):474-83.
3. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1478–1488.
4. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Solomon D, Guillén D, Alfaro M, Morales J, Hutchinson M, Katki H, Cheung L, Wacholder S, Burk RD. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 3;102(5):315-24.
5. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(4): iv72-iv83.
6. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1991; 67:2776–85.
7. Macdonald OK, Chen J, Dodson M, Lee CM, Gaffney DK. Prognostic significance of histology and positive lymph node involvement following radical hysterectomy in carcinoma of the cervix. *Am J Clin Oncol*. 2009; 32:411–6.
8. Kim SM, Choi HS, Byun JS. Overall 5-year survival rate and prognostic factors in patients with stage IB and IIA cervical cancer treated by radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 305–312.
9. 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 ingynaecological cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(7):1463–1477.
10. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, Han E, Huh WK, Lurain JR 3rd, Mutch D, Fader AN, Remmenga SW, Reynolds RK, Teng N, Tillmanns T, Valea FA, Yashar CM, McMillian NR, Scavone JL. Cervical Cancer, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(4):395-404.
11. Han SN, Verheeecke M, Vandenbroucke T, Gziri MM, Van Calsteren K, Amant F. Management of gynecological cancers during pregnancy. *Curr Oncol Rep*. 2014;16(12):415.

12. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli SA, de Lima CF, Siqueira CF, Lana AM, Cunha-Melo JR. Sentinel node mapping in a pregnant woman with cervical cancer: a case report. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(3):1454-7.
13. Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, Rabitti C, Coronetta F, Capelli A, Mancuso S. Lymphatic spread of cervical cancer: an anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 1996;62(1):19-24.
14. Lavoué V, Bats AS, Rouzier R, Coutant C, Barranger E, Daraï E. Sentinel lymph node procedure followed by laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with IB2-II cervical cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:2654–61.
15. Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, Le Frère-Belda MA, Froissart M, Querleu D, Martinez A, Leblanc E, Morice P, Daraï E, Marret H, Gillaizeau F, Lécure F. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(2):413-22.
16. Paredes P, Vidal-Sicart S, Campos F, Tapias A, Sánchez N, Martínez S, Carballo L, Pahisa J, Torné A, Ordi J, Carmona F, Lomeña F. Role of ICG-(99m)Tc-nanocolloid for sentinel lymph node detection in cervical cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(11):1853-1861.
17. Michel R, Hofer C. Radiation safety precautions for sentinel lymph node procedures. *Health Phys*. 2004;86: S35–7.
18. Martinez A, Zerdoud S, Mery E, Bouissou E, Ferron G, Querleu D. Hybrid imaging by SPECT/CT for sentinel lymph node detection in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2010;119(3):431–435.
19. 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.
20. Pandit-Taskar N, Gemignani ML, Lyall A, Larson SM, Barakat RR, Abu Rustum NR. Single photon emission computed tomography SPECT-CT improves sentinel node detection and localization in cervical and uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2010; 117(1):59–64.
21. Diaz-Feijoo B, Pe´rez-Benavente MA, Cabrera-Diaz S, Gil-Moreno A, Roca I, Franco-Camps S, Fern´andez MS, Garc´a-Jime´nez A, Xercavins J, Mart´ınez-Palones JM, Change in clinical management of sentinel lymph node location in early stage cervical cancer: the role of SPECT/CT. *Gynecol Oncol* 2011;120(3):353–357.
22. Belhocine TZ, Prefontaine M, Lanvin D, Bertrand M, Rachinsky I, Ettler H, Zabel P, Stütt 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. Klapdor R, Mucke J, Schneider M, La¨nger F, Gratz KF, Hillemanns P, Hertel H Value and advantages of preoperativesentinel lymph node imaging with SPECT/CT in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24(2):295–302.
24. Bournaud C, Le Bail-Carval K, Scheiber C, de Charry C, Mathevet P, Moreau-Triby C Value of SPECT/CT inlymphatic mapping in cervix and endometrial cancer. *Me´d Nucl* 2013; 37:387–396.
25. Hoogendam JP, Hobbelinek MG, Veldhuis WB, Verheijen RH, van Diest PJ, Zweemer RP Preoperative sentinel nodemapping with (99 m)Tc-nanocolloid SPECT-CT significantly reduces the intraoperative sentinel node retrieval time in robot assisted laparoscopic cervical cancer surgery. *Gynecol Oncol* 2013; 129(2):389–394.
26. Tomohito T, Yoshito T, Keisuke A, Satoshi T, Hiroyuki A, Takashi Y, Masahide O. The detection of sentinel lymph nodes in laparoscopic surgery for uterine cervical cancer using 99m-technetium-tin colloid, indocyanine green, and blue dye. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(2):e13.
27. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, DürstM, Schneider A, et al. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2943–51.
28. van de Lande J, Torrens B, Raijmakers PG, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HA, Verheijen RH. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007;106(3):604-13.
29. Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A; German Association of Gynecologic Oncologists (AGO). Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2006; 103:35–44.