



Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

**RACCOMANDAZIONI PROCEDURALI PER LINFOSCINTIGRAFIA E
RICERCA DEL LINFONODO SENTINELLA NELLE NEOPLASIE
DELL' ENDOMETRIO UTERINO**

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 carcinoma dell'endometrio è la neoplasia ginecologica più frequente in Italia.¹ Colpisce soprattutto le donne in post-menopausa.² L'adenocarcinoma endometrioidale è l'istotipo più comune.³ L'interessamento linfonodale pelvico e lomboaortico è uno dei fattori prognostici più importanti. Infatti, la sopravvivenza a cinque anni si riduce tra il 44% e il 52% quando i linfonodi pelvici o paraaortici sono metastatici.⁴

La biopsia del linfonodo sentinella è indicata nelle pazienti allo stadio iniziale Stage FIGO 2009 I-II, ad alto rischio (**Tabella 1**) con:

1. grado di differenziazione G3, infiltrazione > 50% del miometrio;
2. istotipi più aggressivi es. adenocarcinoma sieroso papillare, tumore a cellule chiare, carcinosarcoma.^{5,6}

Tabella 1. Stadio FIGO 2009 del carcinoma dell'endometrio

STADIO FIGO 2009	
I	Tumore limitato al corpo dell'utero
IA	Nessuna infiltrazione o < ½ del miometrio
IB	Infiltrazione > ½ del miometrio
II	Tumore esteso allo stroma cervicale, ma non fuori dall'utero
III	Estensione locale o regionale
IIIA	Estensione alla sierosa uterina, o alle ovaie
IIIB	Estensione alla vagina o ai parametri
IIIC	Metastasi ai linfonodi pelvici o lomboaortici
IIIC1	Linfonodi pelvici metastatici
IIIC2	Linfonodi lomboaortici metastatici, con o senza metastasi ai linfonodi pelvici
IV	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale o metastasi a distanza
IVA	Estensione alla mucosa vescicale e/o alla mucosa intestinale
IVB	Metastasi a distanza includendo metastasi addominali e/o linfonodi inguinali

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.

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;
2. di identificare pattern insoliti di drenaggio linfatico.⁷⁻⁹

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. 40 MBq (10 MBq x 4 aliquote) in un volume di 0.5 mL nel caso di 1-day protocol;
2. 185 MBq (46.25 MBq x 4 aliquote) in un volume di 0.5 mL nel caso di 2-day protocol.

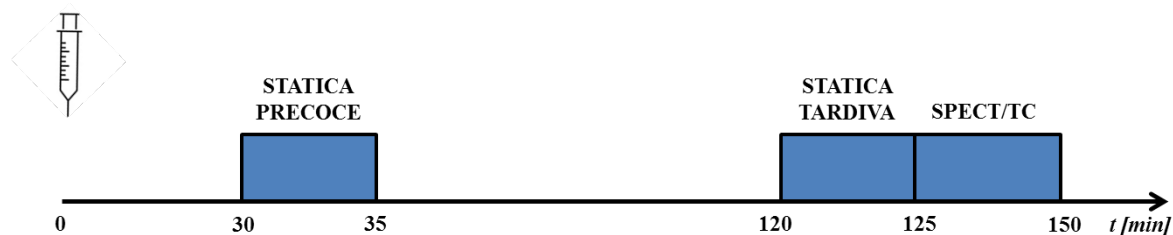
Sono state proposte tre vie di iniezione:

1. Iniezione cervicale. Si effettuano 3-4 iniezioni del radiotracciante in sede periorifizia a livello dei quattro quadranti dell'orifizio uterino esterno, come per il tumore della cervice uterina. L'iniezione cervicale è quella oggi più diffusa, più semplice da eseguire e può essere effettuata il giorno precedente l'intervento chirurgico, consentendo di ottenere il mappaggio linfatico con la scintigrafia. Il detection rate del linfonodo sentinella varia dal 70% all'87%.⁹⁻¹²
2. Iniezione endometriale. Si effettuano 3-4 iniezioni del radiotracciante in sede peritumorale per via isteroscopia. La somministrazione può essere fatta all'inizio dell'intervento chirurgico, escludendo la possibilità di eseguire il mappaggio linfatico con la linfoscintigrafia. Il detection rate con questo tipo di approccio varia dal 40% al 65%.¹³⁻¹⁵ La somministrazione può essere fatta anche 15-18 ore oppure 3-6 ore prima dell'intervento, con questa modalità di somministrazione è possibile effettuare immagini scintigrafiche sia planari che SPECT/TC ed avere una corretta visualizzazione dei bacini linfatici drenanti, e raggiungere un detection rate del linfonodo sentinella che varia dal 95% al 100%, grazie alla deambulazione che favorisce il drenaggio linfatico.^{16,17}
3. Iniezione miometriale/subsierosale. Si effettuano 3-4 iniezioni del tracciante (solitamente si usa il colorante vitale) a livello del corpo dell'utero in sede miometriale/subsierosale durante la chirurgia.¹⁸ Il detection rate del linfonodo sentinella varia dal 45% al 92%.¹⁸⁻²¹ Un approccio più recentemente proposto consiste nell'iniezione miometriale/subsierosale guidata dall'ecografia trans-vaginale. Tale tecnica ha mostrato risultati promettenti con un detection rate del linfonodo sentinella pari all'88% quando si somministrano elevati volumi di radiofarmaco.²²

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.²³

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/CT 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.⁶

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 i linfonodi sentinella dai linfonodi secondari (higher echelon nodes).

Lo studio SPECT/TC consente:

1. di visualizzare i linfonodi sentinella profondi rispetto alla linfo-scintigrafia planare;
2. localizzazione tomografica dei linfonodi;
3. una pianificazione chirurgica e può ridurre i tempi operatori.²⁴⁻²⁶

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%).
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 o dei linfonodi 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. 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 utilizzata (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 (es. quando il tracciante va prevalentemente in circolo).
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. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Osann K, Chan JK. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):655-62.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):413-25.
4. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 1996;61(2):111-23.
5. National Comprehensive Cancer Network, (2018) Uterine neoplasm, version 1.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#uterine
6. 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):1463–1477.
7. 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.
8. 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.
9. Ballester M, Dubernard G, Rouzier R, Barranger E, Daraï E. Use of the sentinel node procedure to stage endometrial cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15:1523–9.
10. Bats AS, Clément D, Larousserie F, Le Frère-Belda MA, Pierquet- Ghazdar N, Hignette C, Lécure F. Does sentinel node biopsy improve the management of endometrial cancer? Data from 43 patients. *J Surg Oncol.* 2008;97(2):141–5.
11. Barranger E, Delpech Y, Coutant C, Dubernard G, Uzan S, Daraï E. Laparoscopic sentinel node mapping using combined detection for endometrial cancer: a study of 33 cases--is it a promising technique? *Am J Surg.* 2009;197(1):1-7.
12. Mais V, Peiretti M, Gargiulo T, Parodo G, Cirronis MG, Melis GB. Intraoperative sentinel lymph node detection by vital dye through laparoscopy or laparotomy in early endometrial cancer. *J Surg Oncol.* 2010;101(5):408–12.
13. Gien LT, Kwon JS, Carey MS. Sentinel node mapping with isosulfan blue dye in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005;27(12):1107–12.
14. Delaloye JF, Pampallona S, Chardonnens E, Fiche M, Lehr HA, De Grandi P, Delaloye AB. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node biopsy using hysteroscopy in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):89-93.
15. Clement D, Bats AS, Ghazdar-Pierquet N, Le Frere Belda MA, Larousserie F, Nos C, Lecure F. Sentinel lymph nodes in endometrial cancer: is hysteroscopic injection valid? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(3):239-41.

16. Niikura H, Okamura C, Utsunomiya H, Yoshinaga K, Akahira J, Ito K, Yaegashi N. Sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;92(2):669-74.
17. Maccauro M, Lucignani G, Aliberti G, Villano C, Castellani MR, Solima E, Bombardieri E. Sentinel lymph node detection following the hysteroscopic peritumoural injection of 99mTc-labelled albumin nanocolloid in endometrial cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32(5):569-74.
18. Frumovitz M, Ramirez PT, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110 (3): S17–20.
19. Altgassen C, Pagenstecher J, Hornung D, Diedrich K, Hornemann A. A new approach to label sentinel nodes in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):457-61.
20. Li B, Li XG, Wu LY, Zhang WH, Li SM, Min C, Gao JZ. A pilot study of sentinel lymph nodes identification in patients with endometrial cancer. *Bull Cancer.* 2007;94(1): E1-4.
21. Robova H, Charvat M, Strnad P, Hrehorcak M, Taborska K, Skapa P, Rob L. Lymphatic mapping in endometrial cancer: comparison of hysteroscopic and subserosal injection and the distribution of sentinel lymph nodes. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(3):391-4.
22. Vidal-Sicart S, Doménech B, Luján B, Pahisa J, Torné A, Martínez-Román S, Antonio Lejárcegui J, Fusté P, Ordi J, Paredes P, Pons F. Sentinel node ingynaecological cancers. Our experience. *Rev Esp Med Nucl.* 2009;28(5):221-8.
23. Michel R, Hofer C. Radiation safety precautions for sentinel lymph node procedures. *Health Phys.* 2004;86: S35–7.
24. Kraft O, Havel M. Detection of Sentinel Lymph Nodes in Gynecologic Tumours by Planar Scintigraphy and SPECT/CT. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012;21(2):47-55.
25. 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.
26. Buda A, Elisei F, Arosio M, Dolci C, Signorelli M, Perego P, Giuliani D, Recalcati D, Cattoretti G, Milani R, Messa C. Integration of hybrid single-photon emission computed tomography/computed tomography in the preoperative assessment of sentinel node in patients with cervical and endometrial cancer: our experience and literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22(5):830-5.