



Associazione Italiana di Medicina Nucleare e Imaging Molecolare

**RACCOMANDAZIONI PROCEDURALI PER LA LINFOSCINTIGRAFIA E
LA RICERCA DEL LINFONODO SENTINELLA NEI CARCINOMI DEL
CAVO ORALE**

*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.

<p>Indicazioni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomi del cavo orale in stadio T1-T2, cN0. <p>Le <i>Linee Guida NCCN (versione 1.2018)</i> e le <i>Linee Guida AIOM (versione 2016)</i> sui tumori del Testa-Collo, raccomandano la Biopsia del Linfonodo Sentinella (BLS) nei pazienti con carcinomi del cavo orale in stadio T1-T2 cN0, in alternativa alla dissezione elettiva del collo per l'identificazione delle metastasi linfonodali occulte cervicali (1). Entrambe le <i>Linee Guida</i> concordano che la tecnica deve essere applicata in centri altamente specializzati e dopo adeguata curva di apprendimento. L'accuratezza della tecnica è stata ampiamente dimostrata da numerosi studi clinici che riportano una percentuale di identificazione del Linfonodo Sentinella pari a circa il 95%, una Sensibilità del 93% e un Valore Predittivo Negativo (VPN) compreso tra 0,88-1,0 (2,3-5).</p> <p>N.B. La BLS è una procedura tecnicamente complessa quando applicata nel distretto Testa-Collo. Come ampiamente riportato in letteratura, le percentuali di successo della procedura, così come la sua accuratezza, dipendono strettamente dall'esperienza e dal grado di cooperazione del team medico nucleare-chirurgico. In particolare nei casi di carcinoma del pavimento della bocca l'accuratezza della tecnica si è rivelata sensibilmente più bassa rispetto a quando la procedura è applicata in altre sedi anatomiche del cavo orale (3).</p>
<p>Controindicazioni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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 gravidanza è una controindicazione relativa, non assoluta per la bassa dose di esposizione al feto (6). <p>N.B. 1) L'esame non è controindicato in gravidanza quando i benefici attesi dall'esame superino per importanza il rischio di danni fetali da radiazione, peraltro molto modesto (6). Tuttavia, come tutti gli esami che utilizzano radiazioni ionizzanti, la ricerca del linfonodo sentinella in gravidanza deve essere "giustificata" da un effettivo beneficio per la paziente senza eccessivo rischio di esposizione per il feto, adottando tutti gli accorgimenti tecnici al fine di ridurre al minimo possibile l'attività somministrata (per esempio utilizzando protocolli <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</p>

	<p>che possono guidare la decisione (stadiazione della malattia, ecc.).</p> <p>2) <i>Precauzione</i>: nel caso di donna in allattamento è raccomandata la sospensione dell'allattamento per le 24 ore successive all'esame scintigrafico.</p>
<p>Procedure pre-esame</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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
<p>Radiofarmaci</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Colloidi di albumina umana marcati con ^{99m}Tc sono radiofarmaci che vengono iniettati in sede peritumorale, e rilevati intraoperatoriamente a livello linfonodale mediante l'utilizzo di una sonda per chirurgia radioguidata. Questi radiofarmaci sono sistemi colloidali che presentano una distribuzione gaussiana, più o meno ampia a seconda delle formulazioni commerciali, rispetto ad un valore medio in termini di dimensioni delle particelle. Una volta immessi nel sistema linfatico, hanno una cinetica di distribuzione la cui velocità è inversamente proporzionale alle dimensioni delle particelle; più lenta per i macrocolloidi (diametro maggiore di 200 nanometri) più rapida per i nanocolloidi (< 100 nm). Attraverso i vasi linfatici afferenti, i radiocolloidi raggiungono i linfonodi dove rimangono intrappolati mediante processi di fagocitosi attiva da parte dei macrofagi che rivestono gli spazi sinusoidali. Questo permette al radiocolloide di poter essere rilevato all'interno del linfonodo fino a più di 24 ore dalla sua somministrazione. Il radiocolloide più frequentemente utilizzato per la BLS in Europa è stato il Nanocoll®, perché il primo ad essere messo in commercio ed è l'unico autorizzato in Italia, per la diagnosi del Linfonodo Sentinella nei tumori del cavo orale. Il Nanocoll® ha una distribuzione particellare che favorisce le particelle con diametro <13 nm, che rappresentano oltre il 98% del totale, coerentemente con almeno il 95% delle particelle con diametro inferiore a 80 nm, come dichiarato nel foglietto illustrativo. Lo studio di <i>Persico M.G. et al. (7)</i> ha messo in evidenza come vi sia un'enorme discrepanza tra la distribuzione delle dimensioni particellari e la distribuzione della radioattività (da intendere come ^{99m}Tc legato

	<p>alle particelle nano-colloidal di albumina). Infatti 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ^{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. Questa caratteristica associata alla specificità di legame con i recettori del mannosio, risultano particolarmente utili nelle applicazioni della BLS nel Testa-Collo, data la complessità anatomica del drenaggio linfatico di questo distretto e la frequente vicinanza del/i Linfonodo/i Sentinella con la sede di somministrazione del radiofarmaco. ^{99m}Tc-Tilmanocept è stato studiato in 20 pazienti con carcinoma del cavo orale utilizzando la dissezione elettiva del collo come <i>gold standard</i> per l'identificazione delle metastasi linfonodali cervicali (8). Il NPV in questa popolazione di pazienti, comprendente anche cinque pazienti con tumori del pavimento della bocca, era del 100% (8). Un recente studio su 85 tumori del Testa-Collo (dei quali il 93% carcinomi squamo-cellulari del cavo orale) ha mostrato una percentuale di identificazione del Linfonodo Sentinella pari al 97,6%, una Sensibilità del 97,4% e un NPV del 97,8% (9). <p>N.B. Altri traccianti non specificamente registrati con questa finalità possono essere utilizzati per scopo di ricerca o comunque sotto la responsabilità del medico</p>
<p>Precauzioni Radioprotezionistiche</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 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

	<p>eccessivo rischio di esposizione per il personale ospedaliero non medico nucleare, coinvolto nella procedura (chirurghi, infermieri di sala operatoria, anatomopatologi).</p> <p>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 ed 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.</p>
<p>Attività e volumi da iniettare</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Si somministrano multiple aliquote di 4-8 MBq (<i>1-day protocol</i>) in un volume di 0,2 mL (attività totale media 28 MBq; range 16-40 MBq). Nel caso di <i>2-day protocol</i> 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>).
<p>Modalità di somministrazione del radiofarmaco</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La via di somministrazione è intramucosa/intramuscolare con ago di 25-27G ad una distanza di 0,5-1 cm dal margine del tumore o della cicatrice chirurgica nei casi di pregressa escissione. Il numero delle iniezioni (in genere da 2 a 4) dipende dalle dimensioni del tumore o della cicatrice e dalla localizzazione anatomica della lesione. <p>Per lesioni localizzate in siti anatomici con tessuti molli ben rappresentati (per es. palato morbido o pavimento della bocca), sono necessarie in genere 4 iniezioni sottomucose intorno alla lesione (a ore 3, 6, 9, 12). Per le lesioni localizzate nel muscolo (per es. lingua), le iniezioni devono essere eseguite in base alla profondità della lesione. Dopo l'iniezione, il possibile sanguinamento può essere controllato con una garza tampone e al paziente dovrebbe essere richiesto di sciacquare più volte la bocca per ridurre al minimo la presenza di eventuali contaminazioni del radiofarmaco nella cavità orale (6).</p>
	<p>Considerazioni generali: 1) l’imaging linfoscintigrafico pre-operatorio, sia con modalità planare che con tecnica SPECT/TC, ha lo scopo di studiare il drenaggio linfatico del tumore,</p>

Protocollo di Acquisizione

individuare le stazioni cervicali linfoghiandolari a rischio di metastasi, ed individuare nell'ambito di ognuna di essa il/i Linfonodo/i Sentinella.

2) La linfoscintigrafia può essere eseguita il pomeriggio precedente l'intervento chirurgico (15-18 ore prima *2-day protocol*) oppure il giorno stesso (3-6 ore prima *1-day protocol*).

3) La SPECT/TC è una parte essenziale della tecnica di BLS nel Testa-Collo in considerazione della complessità anatomica del drenaggio linfatico di questo distretto, ma non sostituisce la linfoscintigrafia planare, piuttosto deve essere considerata una modalità complementare, l'interpretazione di entrambe le modalità sono necessarie per un'ottimale pianificazione dell'intervento chirurgico.

4) La SPECT/TC migliora l'accuratezza della metodica sia in termini di sensibilità sia fornendo precise informazioni riguardo la localizzazione topografica del/i Linfonodo/i Sentinella.

5) La SPECT/TC è indicata in particolare nei casi di a) assente/scarsa visualizzazione del Linfonodo Sentinella all'imaging planare; b) casi di inaspettato/aberrante drenaggio linfatico (per es. drenaggio linfatico diretto al IV livello, nei casi di drenaggio linfatico controlaterale ad una lesione strettamente omolaterale); c) tumori del cavo orale localizzati sulla linea mediana; d) nel caso di tumori 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 (per es. ca del pavimento del cavo orale).

- Gamma camera a grande campo fornita di collimatore a fori paralleli per bassa energia ad alta risoluzione (LEHR), centrata sul picco di energia del ^{99m}Tc (140 KeV), con finestra energetica del 15% ($\pm 5\%$).
- acquisizione di immagini dinamiche per circa 20-30 minuti (se necessario fino a 45 min) dopo la somministrazione del radiofarmaco (60 sec/frame, matrice 64x64, zoom 1).
- successiva acquisizione di immagini planari statiche (300 sec, matrice 128x128, zoom 1,33) in proiezioni ortogonali (laterale e anteriore) e 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.
- La localizzazione spaziale del linfonodo sentinella può essere facilitata dall'uso di una sorgente piana di ^{57}Co (immagine di trasmissione), dal profilo del corpo ottenuto con sorgente radioattiva puntiforme o dall'acquisizione con tecnica SPECT/TC [Matrice 128x128, "step-and-shoot" di 20-25 s/3° per un totale di 60 steps per testata (gamma camera doppia testa).

	<p>Immediatamente dopo, studio TC a bassa dose secondo i parametri della ditta costruttrice].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizzando una sorgente radioattiva puntiforme di ^{57}Co si traccia sulla cute con inchiostro indelebile la proiezione cutanea del/i Linfonodo/i Sentinella nelle varie proiezioni. • Conteggio radioattivo esterno. L'esame è completato con conferma della sede del/i linfonodo/i sentinella mediante conteggio radioattivo esterno da effettuarsi con gamma-probe (in questa fase è preferibile che il paziente assuma la stessa posizione che avrà sul letto operatorio). <p>N.B. In caso di mancata visualizzazione del Linfonodo Sentinella dopo 2-6 ore dalla somministrazione del radiofarmaco è consigliata la ripetizione dell'iniezione. Nel caso di mancata visualizzazione anche dopo re-iniezione, potrebbe essere opportuno concordare con il chirurgo l'utilizzo di metodiche alternative (esempio coloranti vitali ecc.), continuando a garantire l'assistenza medico-nucleare in sala operatoria con gamma-probe.</p>
<p>Elaborazione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna nel caso di acquisizioni con tecnica planare. • Nel caso di studio tomografico ricostruzione mediante metodo di backprojection filtrata o con metodi iterativi.
<p>Interpretazione</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Analisi qualitativa o visiva. L'analisi ha lo scopo di valutare la distribuzione e la direzione del drenaggio linfatico, il numero delle vie linfatiche visualizzate e dei rispettivi linfonodi radioattivi visualizzati per stazione linfoghiandolare cervicale visualizzata. Sulla base del rapporto tra le vie linfatiche evidenziate (drenaggio linfatico "in serie" o "in parallelo") e il numero di linfonodi radioattivi si individua/individuano il/i Linfonodi Sentinella. <p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)
<p>Referto (Linfoscintigrafia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In generale 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

	<p>della procedura, il corpo del report e le conclusioni. Questi tre campi devono comprendere tutte le informazioni pertinenti all'esame, incluso le caratteristiche identificative del paziente che ha sostenuto l'esame, il nome e cognome del medico e del tecnico che hanno preso in carico il paziente, il tipo di esame, la data dell'esame e la sede in cui è stato eseguito, la strumentazione e le procedure utilizzate, il quesito clinico per cui è stato richiesto l'esame ed una sintesi della storia clinica del paziente, la descrizione delle immagini e le conclusioni diagnostiche in risposta al quesito clinico.</p> <p>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.</p> <p>II Parte. Il Quesito Clinico. È la parte dedicata al quesito clinico ed alla compilazione della sintesi della storia clinica del paziente.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>L'analisi semi-quantitativa deve specificare la captazione del/i linfonodo/i sentinella e dei linfonodi non-sentinella in % della dose somministrata.</p> <p>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.</p>
<p>Ricerca intra-operatoria</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La ricerca intraoperatoria del linfonodo sentinella, per stazione linfoghiandolare scintigraficamente visualizzata, prevede tre fasi: 1) conteggio radioattivo esterno, 2) Identificazione ed asportazione del/i linfonodo/i sentinella, 3) Check del letto di resezione. <p>1) Conteggio radioattivo esterno.</p> <p>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</p>

	<p>incisione nella regione cutanea dove è massima la registrazione dei conteggi radioattivi.</p> <p>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 i cut off al 10% (10) o al 20% (11).</p> <p>N.B ^{99m}Tc-Tilmanocept (Lymphoseek®) è stato registrato come radiofarmaco d'impiego nella BLS nei carcinomi del cavo orale, 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 $Cbkg$ (12).</p> <p>Il background viene identificato adeguatamente caso per caso, generalmente controlateralmente rispetto alla sede di somministrazione del radiofarmaco.</p> <p>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.</p>
<p>Report finale</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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. <p>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 (<i>1-day protocol o 2-day protocol</i>), 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.</p>

	<p>II Parte. Sede e caratteristiche cliniche della lesione. Specificare: quadrante della mammella sede del tumore, dimensioni, altre caratteristiche clinico-prognostiche degne di nota.</p> <p>III Parte. Caratteristiche tecniche della sonda utilizzata. Specificare: nome del modello e della ditta costruttrice.</p> <p>IV Parte. Risultati della linfoscintigrafia. Riportare sinteticamente le conclusioni del referto linfoscintigrafico: numero di linfonodi sentinella identificati per stazione linfoghiandolare.</p> <p>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 per stazione linfoghiandolare e del letto di resezione. È raccomandabile riportare in questa sezione l'ordine di estrazione dei linfonodi radioattivi e relativi conteggi.</p> <p>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, secondo la definizione intraoperatoria di "Linfonodo Sentinella" adottata.</p>
<p>CdQ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Sorgenti di errore</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Contaminazione radioattiva esterna al momento della somministrazione del radiofarmaco. • Linfangiomi o aree di stasi linfatica possono essere erroneamente interpretati come linfonodi radioattivi. • Errato posizionamento del marker (proiezione cutanea del Linfonodo Sentinella). • Artefatti da movimento del paziente, artefatti correlati alla strumentazione (ad esempio, non corretto centro di rotazione, difetti di uniformità della testa). • Linfonodo Sentinella totalmente metastatico. • Esecuzione della procedura in presenza di linfadenopatie cervicali palpabili.
<p>Aspetti Medico-Legali inerenti il Ruolo e la Responsabilità del Medico Nucleare in</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pur avendo carattere generale, la normativa definita dal D.Lgs. 187/2000 definisce in termini vincolanti come devono essere ripartite, nell'ambito della collaborazione inter-specialistica, le differenti funzioni e responsabilità delle varie figure professionali coinvolte nella procedura di chirurgia radioguidata (v. in

Chirurgia Radioguidata

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 variegata 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.

	<ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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 $< 5\%$.</p>
<p>Bibliografia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) NCCN guidelines, Adelstein D, Gillison ML Pfister DG et al J Natl Compr Canc Netw 2017;15(6):761–770. 2) Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. Eur J Cancer 2015 Dec; 51(18): 2777-84 3) Civantos FJ, Zitsch RP, Schuller DE et al. Sentinel lymph node biopsy accurately stages the regional lymph nodes for T1-T2 oral squamous cell carcinomas: results of a prospective multi-institutional trial. J Clin Oncol 2010;28:1395-400.

- 4) Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T et al. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell cancer: 5-year follow-up of a European multicenter trial. *Ann Surg Oncol* 2010 Sep;17(9):2459-64.
- 5) Govers TM, Hannink G, Merks MA et al. Sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a diagnostic meta-analysis. *Oral Oncol*. 2013 Aug;49(8):726-32.
- 6) Alkureishi LWT, Burak Z, Alvarezet JA et al. Joint practice guidelines for radionuclide lymphoscintigraphy for sentinel node localization in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:1915–1936.
- 7) Persico MG, Lodola L, Buroni FE et al. ^{99m}Tc-human serum albumin nanocolloids: particle sizing and radioactivity distribution. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2015 Jul;58(9):376-82.
- 8) Marcinow AM, Hall N, Byrum E et al. Use of a novel receptor-targeted (CD206) radiotracer, ^{99m}Tc-tilmanocept, and SPECT/CT for sentinel lymph node detection in oral cavity squamous cell carcinoma: initial institutional report in an ongoing phase 3 study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:895–902.
- 9) Agrawal A, Civantos FJ, Brumund KT et al. ^{99m}TcTilmanocept accurately detects sentinel lymph nodes and predicts node pathology status in patients with oral squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase III multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol* 2015.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Agrawal A, Francisco JC, Brumund KT et al. ^{99m}TcTilmanocept Accurately Detects Sentinel Lymph Nodes and Predicts Node Pathology Status in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results of a Phase III Multi-institutional Trial *Ann Surg Oncol* (2015) 22:3708–3715.