

Magnetická detekcia sentinelových uzlín pri karcinóme prsníka metódou SentiMag

MUDr. Marián Bakoš, PhD., MHA, MUDr. Tomáš Jankovič

Chirurgická klinika FN Nitra

Cieľom práce bolo porovnať novú metódu detekcie sentinelových lymfatických uzlín – „SentiMag“, so súčasným štandardom detekcie pomocou rádioizotopu v diagnostike karcinómu prsníka. SentiMag je metóda, pri ktorej sa na detekciu sentinelových lymfatických uzlín (SN) používa vodná suspenzia perparamagnetických častíc oxidu železa (SPiO).

Metódy: Na biopsiu sentinelových lymfatických uzlín s karcinómom prsníka sme indikovali 3 pacientky. Uskutočnili sme lymfatické mapovanie štandardnou metódou a tiež pomocou látky Sienna+. Pri operácii sme sentinelové lymfatické uzliny preferenčne zisťovali systémom SentiMag, gama sonda bola použitá iba na kontrolu, či boli exstirpované všetky sentinelové lymfatické uzliny.

Výsledky: Sentinelová uzlina bola zistená u všetkých 3 pacientok. Vo všetkých prípadoch bola zistená metastáza v sentinelovej uzline. Na základe našich výsledkov môžeme konštatovať súlad oboch metód, keď uzlina, ktorá vykazovala ex vivo najvyššiu hodnotu magnetizmu, bola súčasne uzlinou, ktorá vykazovala najvyššiu rádioaktivitu. Je veľmi pravdepodobné, že pri samostatnom použití metódy SentiMag, by sme dosiahli podobné výsledky ako pri použití štandardných metód.

Záver: Metóda detekcie sentinelových uzlín pomocou systému SentiMag je v praxi použiteľná a v základných parametroch porovnateľná so súčasným zlatým štandardom – detekcie sentinelových uzlín pomocou rádioizotopu a gama sondy. Práca má zatiaľ informatívny charakter o možnosti novej metodiky v diagnostike SN pri karcinóme prsníka. Následne po širšom zavedení do klinickej praxe chceme vyhodnotiť väčší súbor pacientov.

Kľúčové slová: karcinóm prsníka, sentinelová lymfatická uzlina, biopsia sentinelovej uzliny, lymfoscintigrafia, SentiMag

SentiMag – the magnetic detection system of sentinel lymph nodes in breast cancer

Introduction: The aim of this study was to compare the feasibility of the new detection system of sentinel lymph nodes in breast cancer (SentiMag) and to compare it with standard method of detection with a radioisotope and a gamma-probe.

Methods: Three patients with breast cancer were scheduled for sentinel lymphnode biopsy underwent standard lymphatic mapping with a radioisotope and also with the Sienna+ tracer. During the surgery, sentinel lymph nodes were identified preferably with the SentiMag system. The gamma-probe was used only at the end of the surgery to verify whether all sentinel lymphnodes had been harvested.

Results: The sentinel lymph node was detected in all cases. Both methods agreed in 3 cases, i.e. the lymph node with the highest magnetic value ex vivo was the same node as the one with the highest radioactivity. A metastasis in the sentinel lymph node was found in every three patients. It is very likely that with the sole use of the SentiMag system, the results would have been identical to those of using the standard method with a radioisotope and the gamma-probe.

Conclusion: The new magnetic detection method of sentinel lymph nodes (SentiMag) is feasible and clinically comparable to the gold standard method of detection with a radioisotope and the gamma-probe in patients with breast cancer. The new method could find its use not only in hospitals where the department of nuclear medicine is not available, but in all hospitals performing sentinel lymph nodes biopsies in breast cancer and possibly other types of cancer.

Key words: breast cancer, sentinel node, sentinel lymph node biopsy, lymphoscintigraphy, SentiMag

Slov. chir., 2018;15(3-4):88-91

Úvod

Chirurgická klinika FN Nitra dostala ako prvá v SR možnosť použiť na identifikáciu sentinelovej uzliny prístrojové vybavenie SentiMag od spoločnosti Endomagnetics Ltd. Hoci tento systém disponuje príslušnými povoleniami a literárne údaje hovoria o jeho praktickej použiteľnosti, musíme vziať na vedomie, že biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny je metodika, ktorá vyžaduje určitú skúsenosť („learning curve“). Cieľom bolo overiť, či je táto metóda použiteľná na

detekciu sentinelovej lymfatickej uzliny aj v našej chirurgickej praxi a porovnať s aktuálnym štandardom, detekcie pomocou rádioizotopu a gama sondy.

Biopsia sentinelovej lymfatickej uzliny je v súčasnosti štandardom chirurgickej liečby karcinómu prsníka (1, 2, 3, 4). Sentinelová uzlina sa v praxi deteguje pomocou indikátoru – látky, ktorá je po intramamárnej aplikácii transportovaná lymfatickými cievami do prvej spádovej lymfatickej uzliny. Ako indikátor sa spravidla používa albumín označený

rádioaktívnym technéciom ⁹⁹Tc (rádioizotop). Poloha SN je pred operáciou znázornená lymfoscintigrafickým vyšetrením (LSG) a peroperačne upresňovaná pomocou ručnej scintilačnej sondy (gama sondy). Ako doplnkový indikátor môže byť použité aj farbivo, v praxi najčastejšie patent blau, v takomto prípade ide o tzv. kombinovanú metódu detekcie SN.

Dnes je rádioizotop považovaný za „zlatý štandard“, jeho praktické použitie je spojené s určitými nevýhodami vyplývajúcimi z rádioaktivity. Dochádza

Obrázok 1. Systém SentiMag – magnetometer a ampulky s látkou Sienna+



k radiačnej záťaži pacientov a personálu, manipulácia je regulovaná prísnymi opatreniami radiačnej ochrany, pripravený roztok indikátoru má obmedzenú dobu trvanlivosti a v neposlednom rade je nutná nadväznosť chirurgického pracoviska na oddelenie nukleárnej medicíny. Aj použitie patent blau má svoje úskalia, predovšetkým riziko alergickej reakcie (5) a dočasné pretrvávanie modrého zafarbenia v mieste vpichu.

Metódy

SentiMag/Sienna+ je patentovaný systém a je označený značkou CE ako zdravotnícke zariadenie triedy IIA. Na detekciu sentinelovej uzliny sa využíva vodná suspenzia perparamagnetických častíc oxidu železa (SPIO – Superparamagnetic Particles of Iron Oxide) obalených biokompatibilnými molekulami karboxydextránu. Nanočastice SPIO reagujú na vonkajšie magnetické pole, v prípade jeho neprítomnosti, nevykazujú žiadnu magnetickú aktivitu. Vodný roztok vyššie uvedených častíc (Sienna+) je určený na použitie s ručným magnetometrom nazývaný SentiMag, ktorý je z pohľadu užívateľa podobný ručnej gama sonde (obrázok 1).

Po subkutánnej injekčnej suspenzii Sienna+ do retroareolárnej oblasti prsníka sú častice transportované do lymfatických uzlín, kde sa koncentrujú. Uniformný priemer častíc 60 nm obmedzuje ich prienik do uzlín vyšších úrovní. Nahromadené častice sú potom peroperačne detegované prístrojom SentiMag. Čierne-hnedé zafarbenie sentinelovej lymfatickej uzliny súčasne napomáha k vizuálnej identifikácii počas operácie.

Do programu s touto metódou sme zaradili 3 pacientky s mamárnym karcinómom indikovaných k resekčné-

mu výkonu na prsníku (čiastočná alebo totálna mastektómia) a k biopsii sentinelovej lymfatickej uzliny. Najprv pomocou sondy SentiMag, potom za použitia gama sondy. Každá pacientka absolvovala v deň operácie ráno lymfoscintigrafické vyšetrenie na pracovisku nukleárnej medicíny. Pri vyšetrení bol periareolárne aplikovaný rádioizotop (Nanocoll) v dávke 100 MBq. Po masáži trvajúcej najmenej 20 minút (masíruje sama pacientka) bola projekcia horúcej uzliny zobrazená pomocou gama kamery a označená na koži. Okrem toho bola aplikovaná vo všetkých troch prípadoch deň pred operáciou v popoludňajších hodinách každej pacientke retroareolárne injekcia – 1 ampulka obsahujúca látku Sienna+ (2 ml) doplnená soľným roztokom do celkového objemu 5 ml. Nasledovala 5-minutová masáž prsníka lekárom.

Počas operácie bola operátorom zistená a zaznamenaná perkutánná hodnota magnetizmu a rádioaktivita v oblasti axily, najprv pomocou sondy SentiMag, potom za použitia gama sondy. Nasledovala sentinelová biopsia – zahájená z krátkeho rezu v typickom mieste v axile. Sondou SentiMag sa upresňovala poloha sentinelovej uzliny a následne preparačne ozrejnila. Pri detekcii v operačnej rane boli používané špeciálne plastové retraktory (háčiky) a plastová pinzeta. Všetky ozrejmené uzliny, ktoré vykazovali podstatnú hodnotu magnetizmu alebo sfarbenie, boli exstirpované a ex vivo boli namerané a zaznamenané hodnoty zistené pomocou oboch sond.

Dôraz bol kladený na to, aby sme počas operácie prednostne používali systém SentiMag, nie gama sondu. Gama sonda bola použitá až po exstirpácii všetkých uzlín detegovaných pomocou systému SentiMag ako kontrola, či sa v axile nenachádzajú ešte ďalšie oblasti zvýšenej rádioaktivity (peaky), ktoré by odpovedali prípadným neexstirpovaným sentinelovým uzlinám. Ak by sa tak stalo, tak by boli aj tieto uzliny následne exstirpované.

Výsledky

Všetky operácie sa uskutočnili 11. 4. 2017. Vek pacientok sa pohyboval v rozmedzí 48 – 69 rokov. Ich Body Mass Index (BMI) dosahoval hodnoty od 19,1 do 48,5. Primárnym nádorom bol v troch prí-

padoch invazívny karcinóm: cT1 (1x); cT2 (2x). U pacientok neprebehla operácia po neoadjuvantnej systémovej liečbe, pričom 2-krát išlo o operáciu na pravom prsníku, 1-krát na ľavom prsníku. Primárnym výkonom bola parciálna mastektómia.

V našom súbore sme nezaznamenali žiadne prejavy alergie ani iné formy nežiaducej reakcie v dôsledku aplikácie látky Sienna+.

Detekcia sentinelovej lymfatickej uzliny

Hodnoty magnetizmu detegované systémom SentiMag cez kožu v oblasti axily sa pohybovali v rozsahu 0 – 580 jednotiek (medián = 198,5). Perkutánná aktivita zistená gama sondou sa pohybovala v rozsahu 323 – 5 800 cyklov za sekundu (medián = 1 890).

Dĺžka trvania sentinelovej biopsie bola 7 – 40 minút, exstirpovaných bolo 1 – 5 sentinelových lymfatických uzlín (priemer = 2,4; medián = 2,0). Hodnota exstirpovanej uzliny s najvyšším magnetizmom u každej pacientky ex vivo bola v rozmedzí 580 – 5 800 jednotiek (medián = 2 700). Aktivita najaktívnejšej lymfatickej uzliny bola pomocou gama sondy 210 – 7 500 cyklov za sekundu (medián = 1 985). Prakticky všetky uzliny vykazujúce magnetizmus metódou SentiMag boli do istej miery hneď sfarbené.

Vo všetkých 3 prípadoch sa podarilo identifikovať sentinelovú uzlinu, pričom došlo k súladu oboch detekčných metód (SentiMag a rádioizotop) v tom zmysle, že sentinelová uzlina vykazujúca ex vivo najvyššiu hodnotu magnetizmu u danej pacientky bola zároveň aj uzlinou, ktorá vykazovala najvyššiu rádioaktivitu.

Histopatologické nálezy

V uzlinách vykazujúcich zvýšenú hodnotu magnetizmu, teda prítomnosť látky Sienna+ boli histopatologicky nachádzané časté pigmentofágy (siderofágy). U jednej z troch pacientok bola v sentinelovej uzline nájdená metastáza. Išlo o pacientku s 5-timi detegovanými sentinelovými uzlinami, obe detekčné metódy boli vždy v vzájomnom súlade podľa vyššie uvedenej definície. U nej bola metastázou postihnutá až druhá uzlina v poradí podľa hodnôt magnetizmu či aktivity.

Diskusia

Na základe zhodnotenia nami realizovaných vyšetrení konštatujeme, že magnetická detekcia sentinelových lymfatických uzlín pomocou systému SentiMag je v praxi použiteľná a v základných parametroch porovnateľná so súčasným zlatým štandardom – detekciou pomocou rádioizotopu a gama sondy. Vo všetkých prípadoch došlo ku kompatibilite v tom zmysle, že uzlina vykazujúca najvyššiu hodnotu magnetizmu bola súčasne aj najrádioaktívnejšia.

Metóda SentiMag už bola prezentovaná v niekoľkých klinických štúdiách, ktorých výsledky boli zverejnené v odbornej literatúre. Najvýznamnejšia je stredo európska štúdia, ktorá prebehla na pracoviskách v Nemecku, Poľsku a Švajčiarsku od novembra 2012 do júna 2013 (150 pacientov) (7), štúdia vo Veľkej Británii a Holandsku (160 pacientov) (8) a štúdia v Španielsku (120 pacientov) (9). Záverom všetkých uvedených štúdií bolo, že metóda umožňuje bezpečnú detekciu sentinelovej lymfatickej uzliny, ktorá je porovnateľná s aktuálnou detekciou pomocou rádioizotopu.

Aj na malom počte pacientok sa prejavila variabilita lymfatickej drenáže a istá odlišnosť, s ktorou treba pri SNB počítať. Situácia, keď po aplikácii dvoch indikátorov do centra prsníka dochádza k ich drenáži do mierne odlišných uzlín nás upozorňuje, že celý prsník nie je jedno uniformné lymfatické povodie (11).

Prípád, keď bola jedinou metastaticky postihnutou uzlinou až piata exstirpovaná sentinelová uzlina potvrdzuje záver štúdie z nášho pracoviska uskutočnenej v minulých rokoch, že „minimálny“ počet sentinelových lymfatických uzlín neexistuje a vždy je potrebné starostlivo zvážiť, či SNB ukončiť po získaní 1, 2, alebo 3 lymfatických uzlín, alebo pátrať po ďalších (12).

Pri aplikácii metódy SentiMag treba mať na zreteli, že konkrétna nameraná hodnota aktivity magnetizmu závisí od toho, akým spôsobom chirurg sondu k uzline a k axilárnemu pozadiu priloží. Dôležitý je aj časový faktor, t. j. kedy je najlepšie indikátor Sienna+ aplikovať. Odporúča sa dodržanie minimálne 20-minútového odstupe pred začatím sentinelovej biopsie. Domnievame sa, že

pre spoľahlivé nahromadenie indikátoru v uzline je lepší časový odstup, a preto sa prikláňame k aplikácii indikátora ešte pred príchodom na operačnú sálu. My sme aplikáciu realizovali poobede, deň pred operáciou. Podávali sme injekčne 5 ml roztoku látky Sienna+ (množstvo odporučené dodávateľom) retroareolárne. Tento spôsob podania je ale pre pacientky pomerne bolestivý.

Do budúca by bolo vhodné spresniť najvhodnejšie časovanie aplikácie Sienny+ a tiež hľadať možnosti, ako redukovať objemovú dávku indikátora pri zachovaní porovnateľnej úspešnosti detekcie SN.

Nevýhody

Z našej skúsenosti vyplynulo, že práca so systémom SentiMag sa v porovnaní s gama sondou vyznačuje istými odlišnosťami, s ktorými je nutné v praxi počítať.

Sonda SentiMag podlieha určitému „driftu“, keď postupne dochádza k posunu hodnôt zaznamenávaných na displeji prístroja, bez toho aby bola podkladom skutočná zmena magnetizmu v detekčnom poli sondy. Z tohto dôvodu je potrebné sondu počas operácie opakovane kalibrovať ihneď ako zaznamenáme drift.

Vzhľadom na citlivosť sondy na magnetické látky je jej detekčný dosah v porovnaní s gama sondou nastavený na kratšiu vzdialenosť. To znamená, že pokiaľ sa uzlina nachádza od sondy ďalej, tak ju nemôžeme detegovať. Toto má praktický dosah u pacientok so silnejšou vrstvou podkožia, alebo v prípade, keď je sentinelová uzlina umiestnená hlbšie v axile, zaznamenáme cez kožu len minimálne alebo žiadne hodnoty magnetizmu. V takejto situácii je nutné viesť incíziu v typickom mieste, rozpreparovať axilu a opakovane sondovať najpravdepodobnejšiu lokalizáciu sentinelovej uzliny. Ak zoberieme do úvahy mediány príslušných hodnôt, môžeme pomocou gama sondy cez kožu namerať hodnotu až 2,5-krát nižšiu od hodnoty najaktívnejšej uzliny, ak je sonda v bezprostrednej blízkosti.

Vzhľadom na to, že SentiMag reaguje na magnetické materiály, je potrebné pri operácii používať nemagnetické materiály – plastové háčiky a pinzety.

Sienna+ zanecháva u niektorých žien na prsníku pigmentáciu – hnedé sfarbenie, principiálne podobné modrej škvrne po aplikácii patent blau. Rýchlosť ústupu sfarbenia (vstrebávania) je zreteľne variabilný. Zdá sa, že ide skôr o otázku týždňov alebo mesiacov, preto je možné, že pretrvávajúca látka v prsníku by mohla byť príčinou artefaktov pri vyšetrení prsníka magnetickou rezonanciou. Ako už bolo spomínané, aplikácia 5 ml látky retroareolárne je pre mnohé pacientky bolestivá.

Výhody systému

Systém SentiMag v porovnaní so súčasným štandardom má viaceré výhody.

Látka Sienna+ nie je rádioaktívna, preto môže byť aplikovaná kdekoľvek v ambulancii alebo na oddelení, bez potreby nadväznosti chirurgického pracoviska na pracovisko nukleárnej medicíny. Nie je potrebná ochrana personálu pri príprave rádiofarmak ani špeciálne zaobchádzanie s rádioaktívnymi odpadmi. Látka môže byť detegovaná perkutánne a uzliny okrem toho vykazujú hnedé sfarbenie, sú preto pri preparácii v tkanive jednoduchšie lokalizované aj bez použitia ďalšieho farbiva.

Zdá sa, že aplikácia látky Sienna+ môže prebehnúť aj s dlhším odstupom pred operáciou, indikátor nakumulovaný v uzline nepodlieha rýchlej degradácii ani transportu z uzliny. Metóda je preto vhodná predovšetkým pre pracoviská s ťažkou dostupnosťou nukleárnej medicíny a potenciálne je využiteľná na detekciu sentinelovej uzliny aj pri iných klinicky relevantných diagnózach.

Záver

Na základe našich poznatkov môžeme konštatovať, že metóda detekcie sentinelových uzlín pomocou systému SentiMag je v chirurgickej praxi kompatibilná a v základných parametroch porovnateľná s detekciou pomocou rádioizotopu a gama sondy.

SentiMag vykazuje určité odlišnosti, ktoré je potrebné zohľadniť. Je nutné počítať s adekvátnou skúsenosťou, ktorú u chirurgov vykonávajúci biopsiu sentinelovej uzliny pomocou gama sondy odhadujeme na 5 – 10 operácií.

Prínos vidíme hlavne v tom, že metóda by mohla nájsť uplatnenie predovšetkým na chirurgických oddeleniach s problematickou dostupnosťou nukleárnej medicíny, ale potenciálne na všetkých pracoviskách realizujúcich sentinelové biopsie pri karcinóme prsníka a pri ďalších relevantných diagnózach.

Literatúra

1. Coufal O, Vrtělová P, Kršička P. Operacemízních uzlin u karcinomu prsu – současný pohled. *Postgraduální medicína*. 2012;14:376-83.
2. Gatěk J, Hnátek L, Dudešek B, et al. Biopsie sentinelové uzliny u karcinomu prsu v klinické praxi. *Rozhl Chir*. 2008;87:180-5.
3. Fait V. Sentinelová biopsie a možnosti využití v současné onkochirurgii. *Klinická onkologie*. 2008;21:5-19.
4. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-resection compared with convention axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: over all survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20863759> *Lancet Oncol* 2010;11:927-33.
5. Brenet O, Lalourcey L, Queinnec M, et al. Hypersensitivity reactions to Patent Blue V in breast cancer surgery: a prospective multicentre study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:106-11.
6. Chambon C, Clement O, LeBlanche A, et al. Superparamagnetic iron oxides as positive MR contrast agents: in vitro and in vivo evidence. *Magn Reson Imaging*. 1993;11:509-19.
7. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast*. 2014;23:175-9.
8. Douek M, Klaase J, Monypenny I, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1237-45.
9. Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A, et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radio tracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:46-51.
10. Johnson L, Pinder SE, Douek M. Deposition of superparamagnetic iron-oxide nano particles in axillary sentinel lymph nodes following subcutaneous injection. *Histopathology*. 2013;62:481-6.
11. O'Reilly EA, Prichard RS, AlAzawi D, et al. The value of isosulfan blue dye in addition to isotope scanning in the identification of the sentinel lymph node in breast cancer patients with a positive lymphoscintigraphy: A randomized controlled trial (ISRCTN98849733). *Ann Surg* 2015; Mar 27. [Epub ahead of print]
12. Zapletal O, Coufal O, Selingerová I, et al. Počet odebíraných axilárních sentinelových uzlin a jeho vliv na diagnostickou přesnost sentinelové biopsie u karcinomu prsu. *Rozhl Chir*. 2013;92:21-26.
13. Barranger E, Ihrai T. Response to the article by Thillet al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *The Breast*. 2014;23:297.
14. Thill M, Kurylcio A, Welter R, et al. Response to Barranger E, Ihrai T, response to the article by Thillet al. „The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope“. *The Breast* 2014;23:175-9. *Breast*. 2014;23:692.
15. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, et al. SPIO-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by computed tomography lymphography in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:3422-9.

MUDr. Marián Bakoš, PhD., MHA

Chirurgická klinika
Fakultná nemocnica Nitra
Špitálska 6, 950 01 Nitra
medicinsky.riaditel@fnnitra.sk