

Őrszemnyirokcsomó-biopszia terhességi emlőrákban

Mátrai Zoltán dr.¹ ■ Bánhidy Ferenc dr.⁶ ■ Téglás Melinda dr.²
 Kovács Eszter dr.³ ■ Sávolt Ákos dr.¹
 Udvarhelyi Nóra dr.⁴ ■ Bartal Alexandra dr.⁵ ■ Kásler Miklós dr.¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Emlő- és Lágyszövetsebészeti Osztály, ²Nukleáris Medicina Osztály, ³Radiológiai Diagnosztikai Osztály, ⁴Sebészeti és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum, ⁵Intézeti Gyógyszertár, Budapest
⁶Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A terhességi emlőrák incidenciája növekszik. Klinikailag nyirokcsomó-negatív esetekben az őrszemnyirokcsomó-biopszia lenne az indikált minimál-invazív regionális staging eljárás. A nyirokelvezetés leképezéséhez szükséges radioizotóp, valamint kék festék teratogén hatásáról a múltban számos vélt és valós megállapítás vált általános érvényűvé, ami a közelmúltig az eljárás kontraindikációját képezte. Napjainkra az irodalomban az alacsony dóziszú ^{99m}Tc-jelölt humán albumin nanokolloid alkalmazásával sikeres beavatkozásokról számolnak be, a dozimetriamodellezések által igazolt, a magzatot érő elhanyagolható sugárexpozíció alapján. Az eredményeknek köszönhetően mára az őrszemnyirokcsomó-biopszia terhességben biztonságosan és eredményesen végezhetőnek látszik, bár az axillaris lymphadenectomia általános érvényű kiváltására, biztos bizonyítékok hiányában, még nem képes. Az őrszemnyirokcsomó-biopszia lehetőségét korai emlőrákban szenvedő, klinikailag negatív axillával bíró kismamák számára fel kell ajánlani, és átfogó felvilágosítást követően a betegeket szükséges bevonni a döntésbe. Jelen közleményben a szerzők két terhesség során alacsony dóziszú tracerrel sikeresen végzett őrszemnyirokcsomó-biopszia esetét mutatják be, és magyarul elsőként tekintik át a téma szakirodalmát. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*(50), 1991–1997.

Kulcsszavak: terhességi emlőrák, őrszemnyirokcsomó-biopszia, ^{99m}Tc-jelölt humán albumin

Sentinel lymph node biopsy in pregnancy-associated breast cancer

The incidence of pregnancy-associated breast cancer is rising. Sentinel lymph node biopsy is the method of choice in clinically node negative cases as the indicated minimally invasive regional staging procedure. Some reports have linked radioisotope and blue dye required for lymphatic mapping to teratogenic effects, the idea of which has become a generalized statement and, until recently, contraindication for these agents was considered during pregnancy. Today, there are many published reports of successful interventions with low-dose ^{99m}Tc-labeled human albumin nanocolloid, based on dosimetric modeling demonstrating a negligible radiation exposure of the fetus. These results contributed to the seemingly safe and successful use of sentinel lymph node biopsy during pregnancy, though generally it can not replace axillary lymphadenectomy in the absence of high-quality evidence. The possibility of sentinel lymph node biopsy should be offered to pregnancy-associated early breast cancer patients with clinically negative axilla, and patients should be involved in the decision making following extensive counselling. This paper presents the successful use of sentinel lymph node biopsy with low-dose tracer during two pregnancies (in the first and third trimesters) and, for the first time in Hungarian language, it offers a comprehensive literature review on this topic.

Keywords: pregnancy-associated breast cancer, sentinel lymph node biopsy, ^{99m}Tc-labeled human albumin

Mátrai, Z., Bánhidy, F., Téglás, M., Kovács, E., Sávolt, Á., Udvarhelyi, N., Bartal, A., Kásler, M. (2013). [Sentinel lymph node biopsy in pregnancy-associated breast cancer]. Orv. Hetil., 154(50), 1991–1997.

(Beérkezett: 2013. október 12.; elfogadva: 2013. november 7.)

Rövidítések

ALND = axillaris lymphadenectomia; FNAC = vékonytűs aspirációs citológia; PABC = pregnancy-associated breast cancer; MR = mágneses rezonanciavizsgálat; SLNB = őrszemnyirokcsomó-biopszia; UH = ultrahang

A terhességi emlőrák – azaz a terhesség alatt vagy a szülést követő 12 hónapban igazolódó emlőrák – (PABC, pregnancy-associated breast cancer) a cervixcarcinoma után a második leggyakoribb terhességi rosszindulatú daganat, ami az összes emlőrák 3%-át képezi [1]. Incidenciája a „nyugati világban” tapasztalható egyre későbbi életkorra tolódó gyermekvállalás miatt emelkedik, jelenleg 1–4/10 000 terhesség [1, 2, 3]. A daganatok jellemzően (90%) invazív ductalis carcinomák, akár 60–70%-ban a bazális alcsoportba tartoznak, 84%-ban high grade-ek, lymphovascularis invázióval, a fennmaradó részben az átlagpopulációnál gyakoribb Her-2-pozitivitással [4]. Jellemző, hogy a daganatok előrehaladottabb stádiumban kerülnek diagnosztizálásra (60%-ban >T2 és 60%-ban pN1–3) [4]. A PABC két csoportra osztható, a terhesség alatti és a post partum időszakban felismert esetekre [4]. A várandósság alatti emlőrások prognózisát tekintve az irodalmi adatok ellentmondóak, míg a szoptatás során igazolt tumorok kimenetele a kontrollcsoportéhoz képest egyértelműen rosszabb [4]. Jelen közlemény a továbbiakban PABC-n csak a terhesség alatti emlőrákot érti.

Az emlő terhesség alatti fiziológiás hyperplasiájának köszönhetően a fokozott tömörség és denzitás miatt a tumort általában csak 1–2 hónappal késve sikerül diagnosztizálni, legtöbbször tapintható terime formájában. Az első választandó diagnosztikus módszer az emlőultrahang (UH). A mammográfia szenzitivitása csökkent (kb. 70%), magasabb az álnegatív arány, de emellett is indokolt esetben alap diagnosztikus módszert jelent PABC-ben, tekintettel arra, hogy a magzat expozíciója csupán 0,004 Gy [1, 5, 6]. A mágneses rezonanciavizsgálat (MR) a fiziológiás hipervaszkuarizáltság és a gadolínium kontrasztanyag kontraindikációja miatt nem alkalmazható [1, 7]. UH-vezérelt vékonytűs aspirációs citológia (FNAC) (főként a metasztázisra gyanús axillaris nyirokcsomókból), még inkább hengerbiopszia (core) elvégzése szükséges a definitív diagnózis felállításához. A staging során a mellkasröntgen biztonsággal végezhető 0,0001 Gy expozíciót jelentve a fetsura [8]. A terhességi emlőrások gyakran lokálisan előrehaladott stádiumban kerülnek diagnosztizálásra, 2/3 részben regionális nyirokcsomóáttétellel. Az esetek 1/3-nál azonban az axillaris régió klinikailag negatív, így a korai emlőrások regionális stagingjének arany standardja, az őrszemnyirokcsomó-biopszia (SLNB) lenne indikált. Az SLNB alacsony álnegativitása, magas pontossága és az axillaris lymphadenectomiához (ALND) képest (akár 30%) egy nagyságrenddel alacsonyabb szövődmenyaránya, nagyméretű (akár T3), multicentrikus tumoroknál, neoadjuváns szisztémás kemoterápia után, illetve ismételt al-

kalmazva (re-SLNB) is igazolódni látszik [1, 2, 9, 10, 11]. Ezen minimál-invazív módszer széles indikációs körében napjainkra már csak a PABC-ben való alkalmazás hordoz lehetséges bizonytalanságokat [2, 12, 13].

A PABC-ben történő SLNB vonatkozásában mind az alkalmazott izotóp sugárterhelése, mind a kettős jelölés kék festékének lehetséges teratogén hatása miatt 2002-ben a Sentinel Consensus Conference még azt tanácsolta, hogy az eljárás ne kerüljön rutinszerű klinikai alkalmazásra, amíg több adat nem áll rendelkezésre [12, 14]. Az izoszulfán-, lymphazurin- és a metilénkék terhességben az Egyesült Államok Élelmiszer és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) által ún. C osztályba tartozik, ami azt jelenti, hogy nem ismert humán vonatkozása, ezért használatuk nem megengedett (lásd később). Az izoszulfán kék emellett okozója lehet anafilaxiás reakciónak, ami szintén a terhességi alkalmazás kontraindikációját jelenti [2]. 2005-ben az American Society of Clinical Oncology az ismert klinikai adatok alapján kimondta, hogy bár a magzatot érő sugárdózis minimális, de nem áll rendelkezésre elegendő tapasztalat ahhoz, hogy az SLNB-t rutinszerűen lehessen ajánlani PABC-ben [15]. 2004-ben a milánói European Institute of Oncology állásfoglalása a dozimetriai értékelések, az irodalmi, illetve saját tapasztalatok alapján a magzat számára elhanyagolható kockázatot állapított meg, így az eljárást PABC-ben általános érvénnyel javasolták [12].

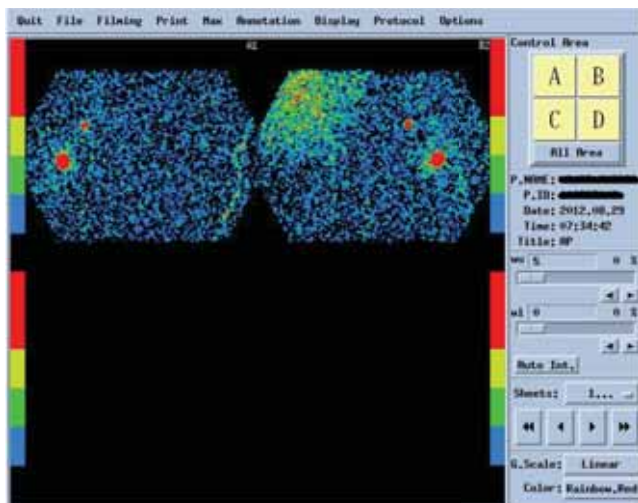
Napjainkra az alacsony dózisu SLNB sikeresen végezhető, sugár-egészségügyi szempontból a magzatra veszélytelen beavatkozásnak tartható, igaz, csak esetsozozatok, kohorszvizsgálatok és kísérleti modellek eredményeire támaszkodva.

Jelen közlemény két PABC-ben alkalmazott, alacsony dózisu SLNB-vel szerzett tapasztalatok ismertetése mellett – először magyar nyelven – részletes irodalmi áttekintést folytat a témában.

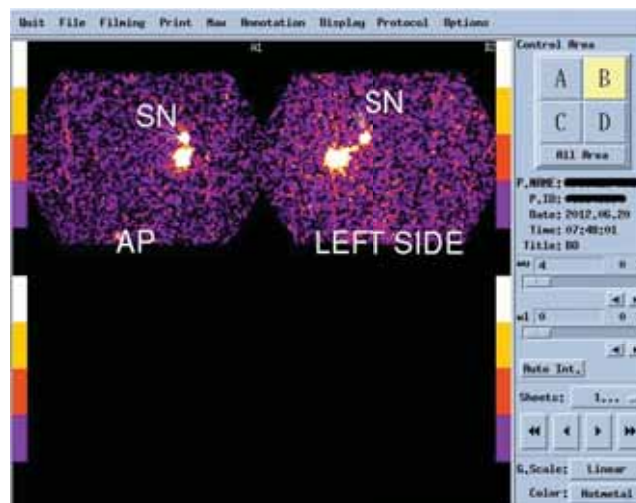
Esetismertetés*Első eset*

A 35 éves nőbeteg családi anamnézisében az anya és az unokatestvér emlőrákja szerepel. A terhesség 30. hetében más intézetben emlő-UH a jobb emlő külső-felső negyedében 22 mm-es malignitásra gyanús, U4 elváltozást ábrázolt. UH-vezérelt aspirációs citológia (FNAC) a primer tumorból Grade II emlőcarcinomát (C5) igazolt. Az axillában lévő 10 mm-es normál szerkezetű nyirokcsomó FNAC-je metasztázist nem igazolt. Az indító intézet multidiszciplináris emlőbizottsága observációt és a szülés előrehozását javasolta.

Az Országos Onkológiai Intézetben az első megjelenéskor UH-vezérelt core-biopsziát, illetve a kismama megfelelő pszichés vezetését, megnyugtatót folytatuk. A szövettani vizsgálat Grade II invazív ductalis carcinomát igazolt, ER 90%, Q score 7, PR 50%, Q score 6, Her-2 ++, Ki 67 5% (B5b). A páciens nőgyógyászati



1. ábra | PABC-ben a 32. gesztációs héten alacsony dózisu (10 MBq) ^{99m}Tc -Sentiscint periareolaris beadása utáni lymphoscintigraphiás kép



2. ábra | PABC-ben a 9. gesztációs héten alacsony dózisu (10 MBq) ^{99m}Tc -Sentiscint periareolaris beadása utáni lymphoscintigraphiás kép

gondozása a II. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikára helyeződött át.

Az intézeti multidiszciplináris emlőrákterápiás bizottság – a beteggel és szülész-nőgyógyász kezelőorvosának egyetértésével – jobb oldali masztektómiát és axillaris őrszemnyirokcsomó-biopsziát javasolt, ami 2012. augusztus 29-én, a 32. gesztációs héten lege artis megtörtént. A műtét ideje 40 perc volt. A műtétet közvetlenül megelőzően és utána is nőgyógyászati UH-vizsgálattal ellenőriztük a magzatot. A műtétet megelőző napon 10 MBq ^{99m}Tc -Sentiscint periareolaris beadása történt, majd 18 órával később AP és oldalirányú lymphoscintigraphiás felvételeken 1 axillaris SLN ábrázolódott (1. ábra). Az axillában az SLN kézi gamma-szondával jól lokalizálhatóan az anterior subregióban nyirokcsomó-konglomerátumként ábrázolódott.

A makroszkóposan 5–5 mm-es nyirokcsomók intraoperatív imprint citológiája negatívnak bizonyult. Szövetani vizsgálat Grade II, többgócú (22 és 7 mm-es) pT2 invazív ductalis és invazív mucinosus carcinomát verifikált, kiterjedt peritumoralis lymphovascularis infiltrációval. A részletes hisztológiai feldolgozás során a három darab őrszemnyirokcsomóban 2,8 és 2,6 mm-es makro-, és 0,65 mm-es mikrometasztázis igazolódott. Az áttétek a nyirokcsomó tokját nem törték át, pN1a(sn) (2/3). Immunhisztokémiai vizsgálattal a nagyobb daganat 3+, a kisebb második fókusz 2+ pozitívítást mutatott. A Nottingham Prognosztikai Index 4,44 volt, mérsékelt prognózisú csoportot jelentve.

A 37. gesztációs héten, 2012. október 9-én császármetszéssel 3720 gramm súlyú, 58 cm-es egészséges lánygyermek született.

2012. október 24-én jobb oldali komplettáló axillaris lymphadenectomia történt, amely során az eltávolított 13 nyirokcsomó közül egyben igazolódott 9 mm-es metasztázis, extranodalis terjedés nélkül, így a teljes nyirokcsomóstatus 3/15 volt. Adjuváns 3 széria FAC-, majd

3 széria docetaxel- és trastuzumabkezelést követően, jelenleg trastuzumabmonoterápia és tamoxifenkezelés zajlik.

2013. április 22-én mellkas-CT multiplex pulmonalis metasztázisok lehetőségét vetette fel, amit a május 2-án elvégzett PET/CT inkább gyulladással residuumoknak véleményezett. A páciensnél időközben intézetünkben molekuláris genetikai vizsgálat a BRCA2 gén mutációját igazolta.

2013. szeptember 24-én a gondozást folytató nőgyógyászati klinikán kétoldali profilaktikus salpingo-ovariectomia történt.

Második eset

A 33 éves nőbeteg családi anamnézisében emlő-, illetve petefészkek-carcinoma nem szerepel. Először 2011 tavaszán tapintotta a bal emlő külső-alsó negyedének elváltozását. Más intézetben készült mammográfia 14×21×45 mm-es polimorf, casting típusú mikromeszes területet ábrázolt. Stereotaxiás, vákuumasszisztált emlőbiopszia történt a külső-alsó mikromeszes állományából. Szövetani vizsgálat Grade II invazív ductalis carcinomát és high-grade DCIS-t (ER 100%, PR 70%, Her-2 nem került meghatározásra) igazolt. 2012. március 9-én 18F-FDG PET/CT történt, ami sem az emlőkben, sem az axillákban nem ábrázolt metabolikusan aktív elváltozást.

A páciensnél intézetünkben történő megjelenést követően a rendelkezésre álló adatok alapján 2012. április 24-én multidiszciplináris emlőrákterápiás bizottság primer műtėti megoldást, a tumor:emlő tényleg kedvezőtlen aránya miatt masztektómiát és axillaris SLNB-t javasolt. Az emlőműtét előkészületei során a páciens megállapított 7 hetes terhességről számolt be. A páciensnél részletes fevilágosítást folytattunk a tumoros statusról, valamint nőgyógyászati kontroll történt. A jól fel-

1. táblázat | Sugárbiológiai fogalmak és mértékegységek

- A befogadó által elnyelt sugárzás SI mértékegysége a gray (Gy) – ami egyenlő 100 raddal –, és 1 joule elnyelt energiának felel meg, a befogadó minden egyes kilogrammja után. $1 \text{ Gy} = 1000 \text{ mGy} = 1\,000\,000 \text{ }\mu\text{Gy}$
- A radioaktív aktivitás megmutatja, hogy az adott sugárzó anyagban hány bomlás történik másodpercenként. Mértékegysége a Bq (becquerel), régebbi mértékegysége a Ci (curie). 1 Bq másodpercenként egy bomlásnak felel meg. 1 Ci egy gramm rádium aktivitásának felel meg, ami egyenlő $(3,7 \times 10^{10} \text{ Bq})$, azaz 37 GBq).
- $1 \text{ mCi} = 37 \text{ MBq}$
- A radioaktív magok száma exponenciálisan csökken, amit a bomlásállandó jellemez, megadva azt, hogy mekkora valószínűséggel bomlik el egy atommag egy másodperc alatt.
- Népszerűbb a felezési idő, ami megadja, hogy mennyi idő alatt bomlik el az összes radioaktív mag fele.

világosított beteg kinyilvánította akaratát a terhesség kihordására, tekintettel arra, hogy korábban a fogantatás nem sikerült. 2012. június 20-án a tervezett beavatkozás megtörtént. A műtét ideje 35 perc volt. Az SLNB-hez 10 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sentiscint periareolaris jelölésre került sor, majd 18 órával később AP és oldali irányú lymphoscintigráfias felvételeken 1 SLN ábrázolódott (2. ábra). Az axilláris árokából 1 db 11×10 mm-es egyértelműen aktív nyirokcsomó eltávolítása történt az anterior subrégiónból. Szöveti vizsgálat 9 mm-es Grade II invazív ductalis carcinomát (pT1b) és 30 mm-es DCIS-t igazolt. Immunhisztokémiai vizsgálattal az ER 70%, Allred: 7, PR 40%, Allred: 5, Her-2 negatív, Ki 67 25%. Peritumorális lymphovascularis invázió nem volt kimutatható. Az eltávolított axilláris SLN metasztatizist nem tartalmazott, pN0(sn). A Nottingham Prognosztikai Index 3,18 volt, jó prognózisú csoportot jelentve.

A páciens 2013. január 21-én 55 cm-es, 3550 gramm súlyú, egészséges fiúgyermeknek adott életet.

Az elvégzett molekuláris genetikai vizsgálat a BRCA gén mutációját nem tudta igazolni.

Órszemnyirokcsomó-biopszia terhességi emlőrákban

A PABC-ben végzett SLNB vonatkozásában a legfontosabb kérdés, hogy a magzatot éri-e olyan sugárdózis, ami hátrányosan hathat fejlődésére.

Az irodalomban számos tanulmány közöl dozimetriai adatokat a terhesség alatt alkalmazott vagy szimulált izotópdiagnosztikai eljárásokról [2]. A beszámolók, köztük az International Commission on Radiological Protection eredményei szerint a legtöbb, a nukleáris medicina tárgykörébe tartozó vizsgálat megfelelő indikációval elvégezhető terhesség alatt is [16]. A fetust érő sugárdózis ezen diagnosztikus vizsgálatok során elvárhatóan 10 mGy alatti, ami jóval kisebb annál a küszöbértéknél, ami minimálisan, de már érdemben káros hatással bírhat az egyedfejlődésre, mindhárom gesztációs időszakban (1. táblázat).

A fatális és nem fatális (microcephalia, intrauterin szomatikus és mentális retardáció) malformációk küszöbdózis, a legszigorúbb becslések szerint 50–100 mGy, különösen az első 8 gesztációs héten, ahol a küszöbdózis ezért 30 mGy [6]. A mentális retardáció az organogenezist követően sugárzásnak kitett magzatban is kialakul-

hat, aminek kritikus dózisa 0,28 Gy [6, 12]. Megjegyzendő azonban, hogy daganat- vagy genetikai defektusok kialakulásához nem rendelhető küszöbdózis, és matematikai modellek szerint a rizikó a karcinogenezis vonatkozásában 0,003–0,005%/mGy, míg a mutációknál ez 0,002–0,01%/mGy [6, 12]. A 10 mGy fetális dózissal a leukémia rizikója 40%-kal nagyobb a normálpopulációnál. Az uterusban 10 mGy-nek kitett magzat abszolút daganatos rizikója 0–15 éves korban 1 rákhalálozás/1700 fő [12].

Az SLNB-re karakterisztikus lokoregionális alacsony dózissal izotóp alkalmazása, a rövid felezési idő és a gyors lebomlás, az egyébként elhanyagolható aktivitású tracer szöveti felvétele a beadás helyén, majd a dúsító mirigyterület, illetve nyirokcsomó gyors sebészi eltávolítása mind hozzájárul ahhoz, hogy a magzatot érő sugárdózis általában kisebb mint 20 μGy (a protokollok szerinti csökkentett 10–20 MBq dózissal SLNB-nél kb. 1 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$), amint azt a kísérletes vizsgálatok és a Medical Internal Radiation Dose Committee (MIRD) modelljei bizonyították [12, 13, 17]. A 20 μGy megfelel 1–2 napos normális háttérsugárzásnak, ami az 1/5000 része a malformációk küszöbdózisának, a hozzárendelhető malignus daganatkialakulás vagy genetikai mutációk aránya $<10^{-6}$, messze a normálincidencia (8×10^{-4} és $1,6 \times 10^{-2}$) alatt [12, 13, 17, 18, 19, 20].

Keleher és mtsai nem terheseknél végzett SLNB során nyert eredmények alapján meghatározták a magzat által abszorbeált sugárdózist, amit az ún. legrosszabb esetben (worst-case scenario) – a beadott aktivitás 92 MBq (2,5 mCi), a teljes dózis a húgyhólyagban retineál és csak fizikai bomlással eliminálódik – 4,3 mGy-nek mértek [17]. Véleményük szerint a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -szulfur kolloid alkalmazása PABC-ben az embrió fejlődése szempontjából biztonságos. Ezekkel a paraméterekkel számolva a fetus által elnyelt dózis 4,26 mGy volt korai terhességben és $7,74 \times 10^{-2}$ mGy volt a 9. hónapban. További lehetőség, ha az izotópbeadás és a sebészi beavatkozás közti időt csökkentik 2–4 órára, mert ezzel akár 3–5 MBq-re csökkenthető a beadott aktivitás, redukálva a tumorban, illetve nyirokcsomóban retineált radioaktivitás expozíciós idejét.

Mondi és mtsai 9 betegnél (6 melanoma malignum, 3 emlőrák) PABC-ben különböző technikákkal (2 esetben csak izoszulfán kék, 4 esetben $^{99\text{m}}\text{Tc}$ szulfur kolloid és 3 esetben a kettős jelölés) végzett SLNB-ről számol-

nak be [20]. A beadott sugárdózist a közlemény nem ismerteti, de mind a 9 betegnél az újszülöttek időre születtek, malformáció nélkül.

Gentilini és mtsai 12 PABC-esetben végeztek standardizált alacsony dózisu (átlag 10 MBq) SLNB-t ^{99m}Tc human szérum nanokolloiddal [13]. Az SLNB-t 100%-ban sikerült identifikálni, és 10/12 esetben az SLN negatív volt. Ezekben az esetekben átlag 32 hónapos utánkövetésnél sem alakult ki lokoregionális recidíva. Egy esetben a 4 SLN közül egy mikrometasztázist tartalmazott, míg egy esetben az SLN metasztatikus volt. Tizenegy terhességből az újszülöttek normális súllyal és fejlődési rendelkezéssel jöttek világra, illetve átlag 32 hónap (6–83 hónap) utánkövetésnél is egészségesek voltak. Egy gyermeknél kamraiszeptum-defektust (VSD) diagnosztizáltak (leggyakoribb kongenitális cardiovascularis malformáció, az összes elváltozás 30%-a, incidenciája 0,8%) és megoperálták 3 hónaposan szívelégtelenség okán. A VSD már gyanús volt a 21 hetes morfológiai UH-vizsgálaton is, még messze azelőtt, mielőtt a lymphoscintigraphiát elvégezték a 26. gestációs héten. A malformációk komplex interakciók eredményeként, multifaktoriális genetikai és környezeti hatások miatt alakulnak ki, és a legtöbb esetben a kiváltó okot nem lehet egyértelműen igazolni. Az adott esetben a magzat által abszorbeált dózist 8 μGy -ben határozták meg (beleszámítva a beadott aktivitást, a radiofarmakon tulajdonságait, a beadás és a sebészi beavatkozás között eltelt és a gestációs időt), ami megegyezve 1 nap háttérsugárzás dóziséval, nem képezett szignifikáns rizikót. Ez alapján a szerzők nem láttak összefüggést a VSD és az SLNB során alkalmazott radioaktivitás között, és az alacsony dózisu PABC-asszociált SLNB-t biztonságos eljárásnak minősítették.

További kérdés, hogy a szervezet és ezen belül a parenchyma fiziológiás átalakulása terhességben milyen hatással bír az alkalmazott dózusra, eloszlására, illetve megváltoztathatja-e a nyirokelvezetést, ezzel fokozva az SLNB álnegativitását.

A normális terhesség során a testsúly kb. 25%-kal, a test víztartalma kb. 30%-kal növekszik, a szív perctérfogata kb. 40%-kal emelkedik, az uterus vérellátása a perctérfogat kb. 1–9%-ával nő, míg a plazmavolumen 50–70%-kal, a vörösvérsejt-összmenyiség kb. 18–30%-kal, ami a 6. gestációs héttől jelentkezik, és maximumát a 30–34. héten éri el [13, 21]. Ezenkívül a terhesség fokozza a glomeruláris filtrációs arányt (40–65%) és a renalis plazma flowt (50–85%) [21].

Khera és mtsai beszámolója szerint 1994–2006 időszakában 5563 emlőrák miatt operált beteg közül 10 esetében történt PABC-asszociált SLNB [22]. Az SLNB-kor az átlag gestációs idő 15,8 hét volt. Hat esetben kettős jelölés (^{99m}Tc és izoszulfán kék), 2 esetben csak ^{99m}Tc és 2 betegnél egyedül kék festékes jelölés történt. Minden esetben sikeresen ábrázolódott SLN, és pozitívnak bizonyult 5/10 esetben (50%). A betegek közül 9 egészséges gyermeknek adott életet. Egy páciens az

első trimeszterben a műtétet követően a terhesség megszakítását választotta a kemoterápiás kezelés előtt. Átlag 1,82 éves utánkövetésnél a csecsemőknél kóros eltérésekről nem számoltak be. A szerzők véleménye alapján az SLNB a magzatra nézve biztonságosan és pontosan elvégezhető PABC-ben is, akár az esetek 50%-ában megsporolva az indokolatlan ALND-t.

Spanheimer és mtsai prospektív vizsgálatban elemezték 14 emlőrákos betegnél (közülük csak 1 volt terhes) a has, a perineum és a húgyhólyag sugárterhelését, és ebből kiszámolták az uterust érő sugárdózist [2]. Átlagban 39 ± 20 MBq ($1,04 \pm 0,53$ mCi) ^{99m}Tc szulfurkolloidot alkalmaztak intratumoralisan. Amennyiben SLN nem ábrázolódott a lymphoscintigraphián, periareolaris azonos dózisu tracer beadását ismételték. Az említett anatómiai pontokon a beadást követően 10 másodpercenként történt a sugárzás mérése egészen az aznapi vagy másnapi műtétiig, csakúgy, mint a vizeletürítés dozimetriája – jellemzően, hogy a radiokolloid speciális egyenletesen csökkenő kibocsátási értékkel (release rate) rendelkezik [2]. Az eredményekből $\mu\text{Gy}/\text{óra}$ sugárexpozíciót számoltak. Statisztikai értékelést követően a különböző területek sugárdózisa és az életkor, valamint a BMI között nem igazolódott érdemi összefüggés. Az átlag hasi sugárdózis $1,17 \pm 0,87$ μGy , míg az átlag perinealis érték $0,23 \pm 0,17$ μGy volt. Az uterust ért átlagos sugárdózis a fenti értékek és a hólyagból ürült vizelet alapján (uterus = (has+perineum)/2+húgyhólyag) $0,44 \pm 0,44$ μGy -nek bizonyult. Ez összehasonlításban az átlag háttéraktivitásból eredő sugárdózissal, $15,6$ m^2 Sv GBq $^{-1}$ h $^{-1}$, $8,2$ $\mu\text{Gy}/\text{nap}$ és 3000 $\mu\text{Gy}/\text{év}$, annak csupán kb. 14%-a, ami miatt a szerzők azt véleményezték, hogy a magzatra érő sugárzás miatt az SLNB PABC-ben is biztonságosan végezhető. Nem volt szignifikáns különbség a has, a perineum, a húgyhólyag és a méh által elnyelt sugárdózisban, sem a többszöri tracerbeadásnál, sem bilaterális SLNB-nél, sem a beadó fecskendőben maradó aktivitástól függően. Feltételezve a legjobb verziót (best-case scenario), hogy a teljes radioaktivitás az emlőben marad, és sebészileg eltávolításra kerül, a számított uterus-sugárterhelés $0,0774$ mGy lenne, ami az 50 mGy küszöbdózis 0,0015%-a.

Az uterus és a magzat helyzete a terhesség különböző korában változik, és emiatt eltérő lehet az expozíció. A legmagasabb egyedi aktivitást a hasban (csípőlapátok magasságában a hátton) mérték, $3,1$ μGy ($0,31$ mRad), ami szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a napi háttéraktivitás. Előrehaladottabb terhességben tehát – a legrosszabb körülményeket modellezve, csak a tracer bomlásával számolva, figyelmen kívül hagyva, hogy a „sugárforrás” az emlőműtéttel sebészileg eltávolításra kerül – a has közepmagasságában lévő méh bár magasabb sugárdózisban részesül, de még ez sem haladja meg a napi háttéraktivitás 40%-át.

Gentilini és mtsai 26 premenopauzális, nem terhes, emlőrákban szenvedő nőnél (átlagéletkor 36,7 év) végeztek SLNB-t peritumoralisan beadott ^{99m}Tc -jelölt hu-

mán albumin nanokolloiddal, átlag 12,1 MBq dózisban (range 9–16,6 MBq), 16–18 órával a sebési beavatkozás előtt [12]. Lymphoscintigraphiát végeztek a beadás után 15 perccel és 16 órával, illetve ekkor teljes-test-szkennelés is történt. A beadás helyére, illetve epigastriálsan, periumbilicalisan, valamint hypogastricalisan a beavatkozást megelőzően termolumineszcens dozimétereket helyeztek el, illetve meghatározott időközben vizeletet gyűjtöttek, vérmintát vettek és ezek aktivitását mérték. Az SLN minden esetben ábrázolódott lymphoscintigraphián (átlag 1,3 nyirokcsomó/eset). Egy esetben sem jelentkezett a teljestest-lymphoscintigraphián a tracer diffúziója a szervezetben, a beadott aktivitás koncentráltan megmaradt a hypogastriumban (30–40 mGy), elhanyagolható volt, a hasfal felszínén a fetusnak megfelelő helyen el sem érte a doziméter méréshatárát (<10 mGy). Az első 16 órában a beadott dózis <2%-a (range 0,1–1,9%) került kiválasztásra.

A szerzők a PABC-ben végzett SLNB biztonságos ajánlása mellett néhány javaslattal is éltek, csökkentendő a magzat expozícióját.

Javasolt a kismamának kerülni a kontaktust más izotópdiaosztikán ellátott betegárral (ő legyen a jelölés az első, és egyágyas kórteremben hospitalizálják), lerövidítve az izotópbeadás, a lymphoscintigraphia és a sebészeti beavatkozás közötti időt, szignifikáns mértékben csökkenthető az alkalmazott aktivitás. PABC-ben az SLNB-t a beadástól számított 2–3 órán belül el lehet végezni és így 3–5 MBq-re lehet csökkenteni az emlőbe beadott tracer dózist.

Metilénkék a terhességi őrszemnyirokcsomó-biopsziában

Bár az SLNB csak egyedül a radiotracer alkalmazásával is sikeresen végezhető, a kettős jelölés fokozott pontosságot és alacsonyabb álnegatív arányt eredményez [21]. Azon PABC-esetekben, akik elutasítják a radiokolloid alkalmazását, a nyirokelvezetés feltérképezésére a szövetbarát kék festékek is segítséget adhatnak, ha ezekkel a szerekkel több tapasztalat állna rendelkezésre és nem volnának C tiltólistán [21, 23, 24].

A metilénkék (MB) terápiásan methemoglobinaemiában, illetve a távoli múltban húgyúti paraziták kezelésére alkalmazták [21]. A jelenlegi tiltás okát azok a sajnálatos tapasztalatok képezik, amelyek a szer 1980-as években terhességben való diagnosztikus alkalmazása során születtek. Az MB-t ikerterhességben az amnionzsákba adták azok elkülönítésére, és esetleges prenatális burokrepedés igazolására. Az intraamniotikusan alkalmazott dózis 2,5 mg volt, ami súlyos teratogén hatással bírt az emésztőtraktus (intestinalis atresia) és a bőr fejlődésére [21]. Ismert hatás volt még a phototoxicitás, a hyperbilirubinaemia, a haemolyticus anaemia és a légzési elégtelenség [21, 23, 24].

Az MB farmakokinetikája felnőttekben jól ismert mind per os, mind intravenás alkalmazásnál, de subcu-

tan beadásnál a vérben mérhető gyógyszer-koncentráció, illetve a fetusba átjutó mennyiségre vonatkozóan egyáltalán nem ismert érdemi adat [21, 23, 24].

Pruthi és mtsai 10 nem terhes emlőrákos nőbetegben vizsgálták a fenti kérdéseket SLNB során alkalmazott MB-kel [21]. A szerzők az eredményeket a terhesek fiziológiás változásaival kiegészítve modellezték, ami potenciálisan beleszólhat a MB farmakokinetikájába (fokozott intravasculáris térfogat, fokozott eloszlási térfogat, fokozott vese-clearance). A vizsgálat célja az volt, hogy meghatározza a maximális fetális expozíciót MB-alapú PABC-asszociált SLNB-nél. A páciensek salsollal hígított összesen 5 mg MB-t kaptak subareolarisan, majd a vérvétel és a beadás utáni 2–48 óra között vizeletgyűjtés és MB-koncentráció-meghatározás történt. A beadást követően a festék gyorsan abszorbeálódott a plazmába ($t_{max}=23$ perc) és csak lassan eliminálódott ($t_{1/2}=11,1$ óra) onnan. Az alkalmazott mennyiség 18%-a került kiválasztásra a vizelettel az első 24 órában és 32%-a 48 óra alatt. Nyolc betegnél masztektómia történt, ami a beadás helyének eltávolításával, úgy tűnik, az emlőmegtartó műtétekhez képest érdemben befolyásolta a MB farmakokinetikáját.

Az MB szervi megoszlásának adatai alapján a becsült fetális maximális dózis 0,25 mg, a beadott mennyiség 5%-a, amit tovább csökkenthetnek a terhesség fiziológiás paramétereire. A szerzők szerint – *Simmons és Zakaria* véleményével megegyezően – bár jelenleg kontraindikált, de mégis az MB alkalmas lehet a nyirokelvezetés feltérképezésére PABC-asszociált SLNB-ben, minimális veszéllyel a magzatra [23, 24]. Úgy tűnik, az MB toxicitása dóziszfüggő (a beadott MB-dózis a közleményekben 3,2–58,8 mg), amit igazol a dózisdependens bél-atresia, illetve a magzatelhalás is [21, 23, 24]. A 4 mg-nál kisebb intraamniotikus alkalmazás haemolysist, hyperbilirubinaemiát, valamint a korai periódusban abortuszt okozott.

DiSanto és Wagner szerint a per os beadott MB 74%-a 5 napon belül kiürült a vizelettel, és a teljes adag 78%-a szekretálódott színtelen, redukált formában ún. „leuko-MB-ként” [25].

Peter és mtsai azt véleményezték, hogy a per os alkalmazott MB kiválóan felszívódik, de a máj elsődleges ún. „first-pass” clearance miatt a biohasznosulása kisfokú [26].

Link és mtsai izotópjelölt (^{123}I) MB alkalmazásával szöveti megoszlást, plazmaeliminációt és a vizelettel történő kiválasztást vizsgálták [27]. Intravenás beadást követően a vizsgált 24 órás periódus alatt a teljes dózis 24%-a ürült ki a vizelettel. Az MB-t gyorsan abszorbeálta a tüdő, a máj és a vesék, majd 3 órával a beadás után az alkalmazott dózis 5%-a volt kimutatható a 3 szervben.

Következtetések

Az SLNB-technikát PABC-ben alacsony dózissal ^{99m}Tc -jelzett humán albumintracer alkalmazásával a jelenleg

rendelkezésre álló klinikai adatok a magzat számára biztonságosnak és onkológiai sebészeti szempontból eredményesen végezhetőnek tartják, amit saját eseteink is megerősítenek. Nem szabad azonban feledni, hogy a rendelkezésre álló adatok kis esetszámú vizsgálatokból származnak, ezért a beteggel részletesen ismertetni kell az eljárással kapcsolatos minden pozitív és lehetséges negatív szempontot is. A beavatkozást végző centrumnak mindent meg kell tennie, hogy a kismama és a fetus sugárexpozícióját az izotópdiagnosztikai ellátás, hospitalizáció során minimalizálják, illetve a tracerbeadás és a műtét közti időt csökkentsék.

Irodalom

- [1] *Rovera, F., Frattini, F., Coglitore, A., et al.*: Breast cancer in pregnancy. *Breast J.*, 2010, 16(Suppl 1), S22–S25.
- [2] *Spanheimer, P. M., Graham, M. M., Sugg, S. L., et al.*: Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann. Surg. Oncol.*, 2009, 16, 1143–1147.
- [3] *Krontiras, H., Bland, K. I.*: When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surg. Oncol.*, 2003, 12, 207–210.
- [4] *Murphy, C. G., Mallam, D., Stein, S., et al.*: Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer*, 2012, 118, 3254–3259.
- [5] *Mazonakis, M., Varveris, H., Damilakis, J., et al.*: Radiation dose to conceptus resulting from tangential breast irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003, 55, 386–391.
- [6] *Guidroz, J. A., Scott-Conner, C. E., Weigel, R. J.*: Management of pregnant women with breast cancer. *J. Surg. Oncol.*, 2011, 103, 337–340.
- [7] *Loibl, S., Han, S. N., von Minckwitz, G., et al.*: Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol.*, 2012, 13, 887–896.
- [8] *Molckovsky, A., Madarnas, Y.*: Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2008, 108, 333–338.
- [9] *Kothari, M. S., Rusby, J. E., Agusti, A. A., et al.*: Sentinel lymph node biopsy after previous axillary surgery: A review. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2012, 38, 8–15.
- [10] *Kuehn, T., Bauerfeind, I., Fehm, T., et al.*: Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.*, 2013, 14, 609–618.
- [11] *Mátrai, Z., Tóth, L., Polgár, Cs., et al.*: Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. [Őrszemnyiroksomó-biopszia neoadjuváns kemoterápiát igénylő emlőrákoknál.] *Magy. Onkol.*, 2011, 55, 73–84. [Hungarian]
- [12] *Gentilini, O., Cremonesi, M., Trifirò, G., et al.*: Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann. Oncol.*, 2004, 15, 1348–1351.
- [13] *Gentilini, O., Cremonesi, M., Toesca, A., et al.*: Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2010, 37, 78–83.
- [14] *Schwartz, G. F., Giuliano, A. E., Veronesi, U., Consensus Conference Committee*: Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, April 19–22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*, 2002, 94, 2542–2551.
- [15] *Lyman, G. H., Giuliano, A. E., Somerfield, M. R., et al.*: American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23, 7703–7720.
- [16] ICRP, 2000. Pregnancy and medical radiation. ICRP Publication 84. *Ann. ICRP*, 2000, 30(1), iii–viii, 1–43.
- [17] *Keleher, A., Wendt, R. 3rd., Delpassand, E., et al.*: The safety of lymphatic mapping in pregnant breast cancer patients using Tc-99m sulfur colloid. *Breast J.*, 2004, 10, 492–495.
- [18] ICRP, 2007. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP*, 2007, 37(2–4), 1–332.
- [19] UNSCEAR 1993 Report. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. United Nations, New York, 1993.
- [20] *Mondi, M. M., Cuenca, R. E., Ollila, D. W., et al.*: Sentinel lymph node biopsy during pregnancy. Initial clinical experience. *Ann. Surg. Oncol.*, 2007, 14, 218–221.
- [21] *Pruthi, S., Haakenson, C., Brost, B. C., et al.*: Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer-implications for use in pregnancy. *Am. J. Surg.*, 2011, 201, 70–75.
- [22] *Khera, S. Y., Kiluk, J. V., Hasson, D. M., et al.*: Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J.*, 2008, 14, 250–254.
- [23] *Simmons, R., Thevarajah, S., Brennan, M. B., et al.*: Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann. Surg. Oncol.*, 2003, 10, 242–247.
- [24] *Zakaria, S., Hoskin, T. L., Degnim, A. C.*: Safety and technical success of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer. *Am. J. Surg.*, 2008, 196, 228–233.
- [25] *DiSanto, A. R., Wagner, J. G.*: Pharmacokinetics of highly ionized drugs. II. Methylene blue-absorption, metabolism, and excretion in man and dog after oral administration. *J. Pharm. Sci.*, 1972, 61, 1086–1090.
- [26] *Peter, C., Hongwan, D., Küpfer, A., et al.*: Pharmacokinetics and organ distribution of intravenous and oral methylene blue. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 56, 247–250.
- [27] *Link, E. M., Costa, D. C., Lui, D., et al.*: Targeting disseminated melanoma with radiolabelled methylene blue: comparative biodistribution studies in man and animals. *Acta Oncol.*, 1996, 35, 331–341.

(Mátrai Zoltán dr.,
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122
e-mail: matraidoc@gmail.com)