

Uporaba intraoperativnih gama detektorjev v onkološki kirurgiji

Marko Snoj

V zadnjem desetletju se je v onkološki kirurgiji pojavil nov pojem »radioguided surgery«, ki označuje uporabo radioaktivnih izotopov za označevanje določenih področij znotraj organov ali organskih sistemov, da bi jih kasneje lahko našli s pomočjo posebnega intraoperativnega gama detektorja in jih kirurško odstranili. Posegi so se lahko začeli razvijati šele tedaj, ko so bile izdelane komercialne naprave za intraoperativno detekcijo radioaktivnega sevanja nizke aktivnosti. Tak način operiranja nam omogoča minimalno invaziven poseg, saj lahko znotraj posameznega organa ali organskega sistema najdemo zelo majhen predel tkiva, ki je označen z radioaktivnim izotopom, in ga odstranimo, veliko večino organa ali sistema pa pustimo nedotaknjena. Ker ves razvoj onkološke kirurgije od svojega začetka ob koncu 19. stol. pa do danes temelji na čimbolj usmerjeni kirurgiji, ki naj odstrani samo z rakom prizadeti del organa z najmanjšim možnim plaščem zdravega tkiva, se je tak, usmerjen način operiranja hitro širil in uveljavljal.

Dandanes ga uporabljamo predvsem pri iskanju majhnih sprememb v dojkah, pri iskanju tumorjev obščitnic, biopsiji varovalne bezgavke ter pri »radioimmunoguided« posegih.

Skupna značilnost vseh teh posegov je označevanje z radioaktivnimi izotopi, ki se kopičijo na mestih, ki jih mislimo odstraniti, v takšni aktivnosti, ki jo lahko intraoperativna gama kamera še zazna, sama aktivnost pa še ni tako velika, da bi morali obravnavati takšen kirurški poseg kot poseg, ki potrebuje posebno radiološko zaščito.

Sredstva, ki jih uporabljamo za označevanje, so lahko takšna, ki se sama kopičijo v tumorju (specifična monoklonska protitelesa, vezana na izotop, ali pa so takšna, ki jih kopičijo tumorske celice, npr. MIBG pri feokromocitomu in nevroblastomu), lahko pa jih injiciramo v določeno področje kot npr. koloidne delce različne velikosti, ki vstopajo v limfne žile in se kopičijo v makrofagih v bezgavkah ali ostajajo zaradi velikosti delca na mestu samem.

Uporaba intraoperativnih gama detektorjev se je začela v 80. letih, ko je Martin (1) začel razvijati metodo »radioimmunoguided surgery« (RIGS), sprva pri raku širokega črevesa in danke. Uporabljal je različna monoklonska protitelesa, najpogosteje anti-CEA. Le-ta je vbrizgal bolniku v kri, po določenem času pa je s scintigrafijo opazoval kopičenja. Nato je ta kopičenja s pomočjo intraoperativnega gama detektorja odstranil. Kasneje so RIGS v manjši meri uporabljali še pri ovarijskem raku, raku dojke in melanomu. Do sedaj je začetno zanimanje za RIGS splahnelo in skoraj nikjer na svetu ni v rutinski klinični

uporabi, močno pa narašča uporaba intraoperativnih gama detektorjev za biopsijo varovalne bezgavke in lokalizacijo netipnih sprememb v dojki.

INTRAOPERATIVNI GAMA DETEKTOR

Danes obstajajo številni modeli intraoperativnih gama detektorjev različnih proizvajalcev, vendar vsi delujejo po dveh osnovnih principih: scintilacijskem ali polprevodniškem. Scintilacijski detektorji so večinoma starejšega izvora in so sestavljeni iz scintilacijskega kristala, fotopomnoževalke in elektronskega dela za štetje impulzov, polprevodniške pa sestavljajo kristal s polprevodnikom, ojačevalec in elektronika (slika 1). Scintilacijski detektorji so občutljivejši in masivnejši, polprevodniški pa manjši in lažji za uporabo.



Slika 1. Intraoperativni gama detektor.

Pri izbiri detektorja moramo paziti na naslednje značilnosti:

- *Občutljivost* : predstavlja delež gama fotonov, ki jih emitira izvor in beleži gama kamera. Gledano nasploh, je sonda tem boljša, čim večja je njena občutljivost, saj so aktivnosti v tarčnem organu ali tumorju lahko tudi zelo majhne.
- *Prostorska ločljivost*: predstavlja minimalno razdaljo med dvema izvoroma sevanja, ki ju sonda še zazna kot dva različna vira. Sonda je tem boljša, čim večja je njena prostorska ločljivost, še posebej je ta lastnost pomembna pri biopsiji varovalne bezgavke, saj je tumor včasih lahko zelo blizu bezgavke in je določitev mesta varovalne bezgavke zelo težavna.

- *Razločevanje energij*: predstavlja možnost razlikovanja žarčenja različnih energij. To je pomembno v primerih, ko uporabljamo dva različna izotopa, ki označujeta dve različni tarči.
- *Priročnost*: oblika, velikost in teža igrajo pomembno vlogo pri izboru sonde. V načelu so boljše sonde takšne, ki so čim manjše in lažje.

Danes je v svetu vsaj devet večjih proizvajalcev sond, ki se razlikujejo po zgoraj navedenih karakteristikah.

BIOPSIJA VAROVALNE BEZGAVKE

Biopsijo varovalne bezgavke danes rutinsko uporabljamo pri operabilnem raku dojke in malignem melanomu. Metoda je v razvoju še pri raku penisa, raku širokega črevesa, raku prostate in pri raku vulve.

Pri vseh teh tumorjih poskušamo poiskati prvo bezgavko na poti primarne limfne drenaže tumorja in na podlagi izvida te bezgavke napovedati, ali so bezgavke v določenem bezgavčnem področju prizadete ali ne. Če so prizadete, potem moramo to bezgavčno področje operirati tako, da odstranimo vse bezgavke, v nasprotnem primeru teh bezgavk ni potrebno odstraniti. Poseg izvedemo tako, da s Tc-99m označen nanokoloid, ki ima delce takšne velikosti, da lahko vstopijo v limfne žile, vbrizgamo v bližino tumorja. Koloidni delci potujejo po limfnih žilah do prve

precejšnje zgodnje in kasno morbiditeto, je jasno, da smo zelo hitro sprejeli metodo biopsije varovalne bezgavke, s katero smo se lahko izognili popolni disekciji pazdušnih bezgavk. V nasprotju z bolnicami, pri katerih popolnoma odstranimo vse pazdušne bezgavke, imajo bolnice po odstranitvi varovalne bezgavke skoraj popolno gibljivost roke v ramenskem sklepu že takoj po operaciji, število hematov in seromov v rani je minimalno, pričakujemo pa tudi, da bo manj dolgotrajnih limfedemov. Poseg smo začeli uvajati na Onkološkem inštitutu v letu 1988 in ga v začetku leta 2000 tudi dokončno metodološko postavili (2).

Metoda je tehnično zahtevna. Zahteva dobro kakovost nuklearne medicine, dobro usposobljenega kirurga in dobro histopatološko obdelavo. Da bi bila biopsija varovalne bezgavke izvedena korektno in da bi bila odstranjena bezgavka res varovalna, in ne katera druga, mora kirurg pred opustitvijo popolne odstranitve pazdušnih bezgavk opraviti vsaj 30 biopsij varovalnih bezgavk, ki jim sledi popolna odstranitev pazdušnih bezgavk. Pri tem ima lahko samo en lažno negativen izvid. Če jih ima več, mora nadaljevati toliko časa, da v zadnjih 30 posegih izpolnjuje ta kriterij. Šele tedaj - in samo tedaj - lahko pri biopsiji varovalne bezgavke opusti popolno disekcijo bezgavk v pazduhi, kadar je varovalna bezgavka mikroskopsko neprizadeta.

Naši rezultati uvajanja biopsije varovalne bezgavke pri raku dojke so prikazani v tabeli 1.

Tabela 1. Rezultati uvajanja biopsije varovalne bezgavke (VB) pri 36 bolnicah s T1-2N0M0 rakom dojke. Pri vseh je bila narejena še popolna disekcija bezgavk v pazduhi (PDBP).

	Število bolnic mikrometastazami	Število VB z makrometastazami	Število VB PDBP	Število bezgavk PDBP	Število pozitivnih bezgavk PDBP
VB pozitivna	19	9	11	351	13
VB negativna	17	0	0	247	0
Skupaj	36	9	11	598	13

bezgavke, kjer jih fagocitirajo makrofagi, zato tam nastane kopičenje in prikaže se scintigrafsko »vroče« mesto, ki ga poiščemo z intraoperativnim gama detektorjem in bezgavko odstranimo.

Pri raku dojke in malignem melanomu je dokazano, da neprizadeta varovalna bezgavka zanesljivo napoveduje tudi neprizadetost ostalih bezgavk določenega bezgavčnega področja.

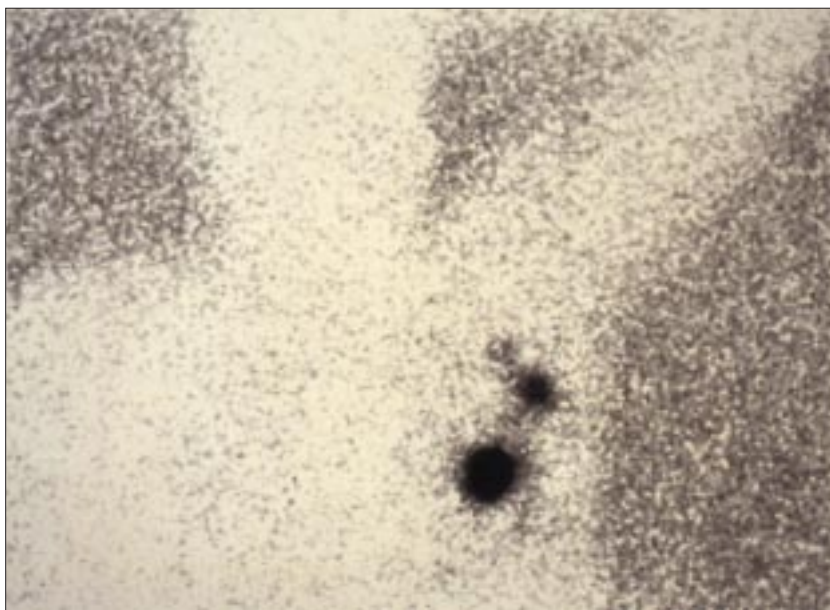
Biopsija varovalne bezgavke pri raku dojke

Biopsija varovalne bezgavke se je izkazala za zelo koristno metodo pri bolnicah z invazivnim rakom dojke, ki ne presega 3 cm in pri katerih so bezgavke klinično neprizadete. Pri takšnih bolnicah smo v preteklosti naredili popolno odstranitev pazdušnih bezgavk, ne glede na njihovo morebitno mikroskopsko prizadetost. Tako se je izkazalo, da ima okrog 50% takšnih bolnic mikroskopsko potrjene zasevke v bezgavkah, druga polovica bolnic pa teh zasevkov nima in so bile operirane po nepotrebnem. Ker je popolna odstranitev pazdušnih bezgavk pri raku dojke poseg, ki ima

Pri biopsiji varovalne bezgavke uporabljamo v naši ustanovi trojno metodo prikaza varovalne bezgavke; radioaktivni koloid vbrizgamo ob tumor in naredimo scintigrafsko sliko (slika 2), nato bolnika odpeljemo v operacijsko dvorano, kjer ob tumor vbrizgamo patentno modrilo in uporabimo še intraoperativni gama detektor. Takšna metoda omogoča velik izplen, saj samo izjemoma ne najdemo varovalne bezgavke, obenem pa je tudi zelo zanesljiva.

Biopsija varovalne bezgavke pri malignem melanomu

Tudi pri malignem melanomu uporabljamo metodo biopsije varovalne bezgavke, saj je dokazano, da z njo zanesljivo napovemo stanje preostalih bezgavk v določenem anatomskega področju (3). Tudi tu uporabljamo trojno metodo prikaza: scintigrafijo, intraoperativno gama sondo in patentno modrilo. Novejši podatki o preživetju bolnikov z melanomom kažejo, da ima skupina bolnikov, ki ima mikroskopsko prizadete bezgavke, pri enakih karakteristikah primarnega tumorja, slabše preživetje od bolnikov, ki nimajo prizadetih bezgavk in, kar je pomembno, boljše od tistih, ki imajo

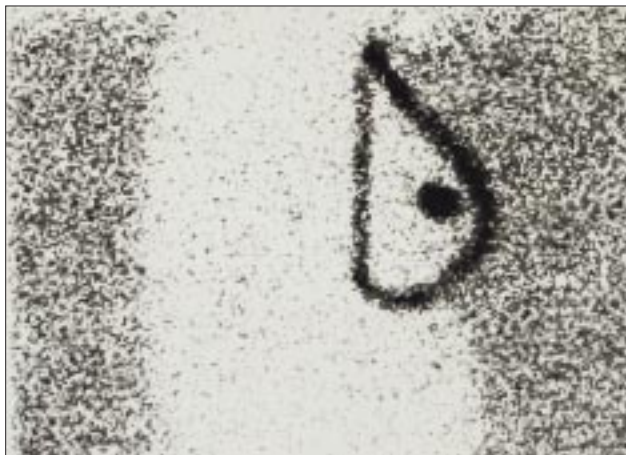


Slika 2. Limfoscintigrafski prikaz varovalne bezgavke pri raku dojke. Varovalna bezgavka je prva bezgavka na poti drenaže iz primarnega tumorja. Poleg nje je prikazana tudi bezgavka drugega reda.

makroskopsko zajete bezgavke (4). Ker je do sedaj (pred množično uvedbo biopsije varovalne bezgavke) veljalo, da tipičnih disekcij bezgavk, kadar te niso prizadete, kirurgi ne delamo zaradi velike spremljajoče morbiditete, se z metodo biopsije varovalne bezgavke pri malignem melanomu odpirajo možnosti izboljševanja preživetja. Biopsijo varovalne bezgavke delamo vselej po eksciziji primarne lezije malignega melanoma z varnostnim robom, kadar bezgavke klinično niso prizadete. Samo kadar je ta pozitivna, naredimo popolno odstranitev bezgavk v posameznem bezgavčnem področju ter tako preprečimo napredovanje bolezni v bezgavkah do stadija, ko so klinično zaznavne.

LOKALIZACIJA NETIPLJIVE LEZIJE V DOJKI

V zadnjem času zaradi uvajanja presejanja raka dojke kirurgi obravnavamo vse več bolnic, ki imajo mamografsko



Slika 3. Scintigrafski prikaz lokalizirane netipne spremembe v dojki.

sumljiv ali celo citološko dokazan tumor, pa ga s palpacijo dojke ne zaznamo. To so predvsem lezije, ki so majhne, pogosto pa ležijo v globini tkiva dojke. Da bi takšno lezijo lahko odstranili, jo moramo na nek način označiti. V preteklosti smo najpogosteje uporabljali v ta namen metodo lokalizacije takšne spremembe z žičko. Danes nam uporaba s Tc-99m označenega albumina omogoča, da ga s posebno stereotaksično mamografsko napravo vbrizgamo natančno na mesto spremembe v dojki (slika 3) in jo s pomočjo intraoperativnega gama detektorja poiščemo in izrežemo (5). Poseg naj bi bil bolj natančen kot metoda z žičko in omogoča tudi operiranje na dan po injiciranju. Ker so delci albumina, ki ga uporabljamo pri tej metodi, večji, kot so delci nanokoloida, ki ga uporabljamo pri biopsiji varovalne bezgavke, le-ti ne vstopajo v limfne žile in ne potujejo do bezgavke, ampak ostanejo točno na mestu vbrizga.

ZAKLJUČEK

Uporaba in razvoj intraoperativnih gama detektorjev sta omogočila razvoj minimalno invazivnih posegov v onkološki kirurgiji ter posledično možno izboljševanje preživetja in kvalitete življenja. Uporabljamo jih zlasti pri zdravljenju raka dojke in malignega melanoma, predvsem pa so spremenili načine zdravljenja v bezgavčnih področjih, kjer z njihovo pomočjo določimo, ali je potrebna odstranitev vseh bezgavk v nekem anatomskem področju.

Uporaba sredstev, ki se kopičijo v tumorju na podlagi imunskih ali intrinzičnih tumorskih značilnosti, v večini primerov še ni dala takšnih rezultatov, ki bi omogočali uporabo v vsakdanji klinični praksi.

Literatura:

1. Martin EW, Mojzisek CM, Hinkle GH. Radioimmunoguided surgery using monoclonal antibody. *Am J Surg* 1988; 156: 386-92.
2. Rutgers EJTh, Jansen L, Nieweg OE, de Vries J, Schraffordt Koops H, Kroon BBR. Technique of sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24: 316-30.
3. Nieweg OE, Jansen J, Kroon BBR. Technique of lymphatic mapping and sentinel node biopsy for melanoma. *Eur J Surg Oncol* 1998; 23: 520-4.
4. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE in sod. Prognostic factors. Analysis of 17,600 melanoma patients. *JCO* 2001; 16: 3622-34.
5. Luini A, Zurrida G, Paganelli G, Galimberti V, Sacchini V, Monti S, Veronesi P, Viale G, Veronesi U. Comparison of radioguided excision with wire localisation of occult breast lesion. *Br J Surg* 1999; 86: 522-5.