

SPECT/CT bij sentinel node procedure borstkanker: eenvoudig en doeltreffend

B. Bosveld, MSc

Nucleaire Geneeskunde, Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem

Abstract

Introduction: In nuclear imaging prior to sentinel lymph node biopsy (SLNB) in breast cancer, scanning protocols are generally based on planar scintigraphy with Single Photon Emission Computed Tomography combined with Computed Tomography (SPECT/CT) used exclusively in cases of inadequate sentinel lymph node (SLN) visualisation. We investigated whether only a SPECT/CT 2h p.i. could replace our planar protocol.

Methods: We conducted a non-inferiority trial comparing SLNB operation time after SPECT/CT versus planar scintigraphy. Patients were randomised into a control group (multidirectional static images 2h p.i. plus skin marking) and an intervention group (SPECT/CT 2h p.i. without skin marking). Our primary research question concerned difference in SLNB operation time between the two groups. A 95% confidence interval entirely below five minutes additional operation time after SPECT/CT would demonstrate significant non-inferiority of SPECT/CT, compared to planar scintigraphy. Secondary outcomes were SLNs identified by nuclear medicine physicians and SLNs removed by surgeons. Results: 79 adult women were enrolled. We

analysed SLNB operation time for 65 participants. Mean difference in operation time between SPECT/CT and planar group was -1.83 minutes, i.e. shorter operation time after SPECT/CT. The 95% confidence interval (-4.73;+1.08min) was entirely below +5 minutes. In 8 of all 79 participants not all preoperatively identified SLNs were removed: seven times after planar scintigraphy, one time after SPECT/CT.

Conclusion: Only a SPECT/CT 2h p.i. seems to be effective nuclear imaging prior to SLNB in breast cancer. SLNB operation time was significantly non-inferior after SPECT/CT compared to planar scintigraphy, and we reported lower incidence of non-removed SLNs after SPECT/CT.

Inleiding

Voor de nucleaire imaging tijdens de sentinel node (SN) procedure borstkanker heeft de Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde richtlijnen opgesteld (1) maar door het ontbreken van voldoende high level evidence zijn dit voornamelijk aanbevelingen. De hierdoor ontstane praktijkverschillen in bijvoorbeeld toegediende dosis, injecties en scanprotocollen hebben wij in 2020-2021 bij 57 Nederlandse ziekenhuizen geïnventariseerd (2). Er bestond uitgebreide variatie op meerdere punten, met name in de scanprotocollen. Het Admiraal de Ruyter Ziekenhuis te Goes had

het meest eenvoudige protocol, bestaande uit alleen een SPECT/CT twee uur na injectie. Alle andere ziekenhuizen werkten met planaire protocollen in veel variaties: vroege en/of late opnamen, dynamisch en/of statisch, en een grote diversiteit aan strategieën om SNs te kunnen identificeren.

Voor patiënten en personeel zagen wij veel voordelen in een SPECT/CT scanprotocol ([appendix](#)) en we wilden weten of ons standaard planaire protocol inclusief huidmarkeringen kon worden vervangen door alleen een SPECT/CT exclusief huidmarkeringen, zonder verlies aan ondersteuning voor mammachirurgen tijdens de SN-operatie. Daarom voerden wij een gerandomiseerde non-inferioriteit studie uit met de primaire onderzoeksvraag: *“Leidt, voor de SN-procedure bij volwassen vrouwelijke borstkankerpatiënten, de ondersteuning door een SPECT/CT protocol niet tot een onacceptabel langere operatieduur om axillaire SNs te verwijderen, vergeleken met ondersteuning door het standaard planaire protocol?”*

Van de secundaire uitkomsten wordt in dit artikel alleen het effect van een SPECT/CT protocol op aantal geïdentificeerde en verwijderde SNs behandeld. Voor andere secundaire uitkomsten, en meer details over Methoden en Resultaten, verwijzen wij naar de volledige versies van studieprotocol en onderzoeksverslag die bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) staan geregistreerd (3).

Methoden

Selectieprocedure en randomisatie

Na goedkeuring door de medisch-ethische commissie (Erasmus MC besluit MEC-2021-0867) verrichtten wij een parallelle gerandomiseerde klinische studie naar het effect van SPECT/CT op SN-operatieduur, vergeleken met planaire scintigrafie. Alle vrouwelijke borstkankerpatiënten van 18 jaar of ouder die in het Slingeland Ziekenhuis een SN-procedure zouden ondergaan kwamen in aanmerking voor selectie. Includeerbare patiënten doorliepen de informed consent procedure en werden, op volgorde van ondertekening voor studiedeelname, 1:1 verdeeld over een controlegroep (planair protocol) en een interventiegroep (SPECT/CT protocol).

Sentinel node procedure

Na twee intracutane injecties (uit één spuit met 50 MBq [^{99m}Tc]Tc-NanoColl in 0.4 mL) in de aangedane borst, links en rechts van de tepelhof, kregen deelnemers massage-instructies om de lymfeafvoer te stimuleren. Twee uur p.i. ondergingen zij het aan hen toegewezen scanprotocol op een Symbia Intevo gammacamera/2slice-CT met low energy high resolution collimatoren. De nucleair geneeskundige rapporteerde het aantal geïdentificeerde SNs en hun locatie, en indien van toepassing ook informatie over huidmarkeringen, overloopklieren en CT-beelden. Drie tot vier uur na toediening van de radioactiviteit ondergingen deelnemers de SN-operatie met als doel het verwijderen van alle door nucleaire geneeskunde geïdentificeerde axillaire SNs. Voor registratie van de operatieduur werd de starttijd gedefinieerd als moment van eerste SN-incisie, en de eindtijd als moment waarop de gammaprobe niet meer nodig was voor de SN-operatie. Bij de lokalisering van de SNs werd gebruikgemaakt van Patent Blue en een gammaprobe.

Verwijderde lymfeklieren waarin ex-vivo radioactiviteit werd waargenomen, werden gerapporteerd als verwijderde SNs.

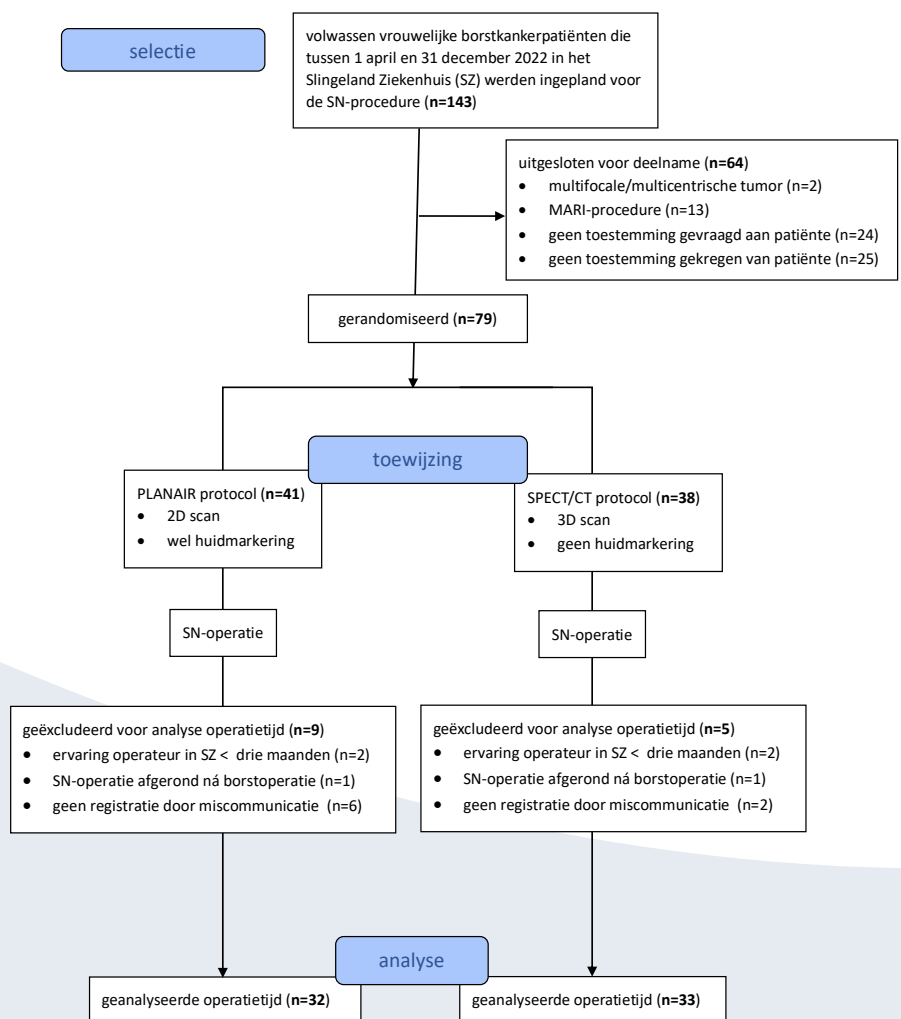
Controlegroep: planaire scintigrafie

Het planaire scanprotocol begon met een anterior en een laterale opname waarbij met een kobaltpen lichaamscontouren werden aangegeven. Bij slechte visualisatie of onduidelijke locatie van SNs werden aanvullende opnames gemaakt. Wanneer daarna nog geen SN zichtbaar was moesten deelnemers masseren tijdens extra

wachttijd. Hierna werden opnieuw opnames gemaakt, met indien nodig een SPECT/CT. Gevisualiseerde SNs werden op de huid gemarkeerd, vanuit zowel anterior als lateraal.

Interventiegroep: SPECT/CT

Het SPECT/CT scanprotocol begon met een SPECT. Wanneer tenminste één SN zichtbaar was op het tomogram werd aansluitend een low-dose CT vanaf onderkant borsten tot en met schouders gemaakt. Wanneer geen SN zichtbaar was moesten deelnemers masseren tijdens extra wachttijd. Hierna werd een volledige



Figuur 1. Flowchart datasetselectie voor analyse van SN-operatieduur.

SPECT/CT gedraaid. Gevisualiseerde SNs werden niet op de huid gemarkeerd.

Statistische analyse

Voor analyse van de primaire onderzoeksvraag berekenden wij het 95% betrouwbaarheidsinterval voor verschil in operatieduur tussen beide behandelarmen (Welch's t-test). Wanneer dit betrouwbaarheidsinterval de +5 minuten niet overschreed, werd het SPECT/CT protocol door mammachirurgen beschouwd als niet inferieur ten opzichte van het planaire protocol.

Resultaten

Onderzoekspopulatie

Tussen 1 april en 31 december 2022 werden 143 volwassen vrouwelijke borstkankerpatiënten bij de afdeling nucleaire geneeskunde van het Slingeland Ziekenhuis aangemeld voor een SN-procedure (figuur 1). Hiervan werden 79 vrouwen geïnccludeerd en random verdeeld

naar controlegroep (planaire scintigrafie, 41 deelnemers) of interventiegroep (SPECT/CT, 38 deelnemers).

Uitkomsten

Voor analyse van de primaire onderzoeksvraag naar operatieduur bleven 65 deelnemers over: 32 in de planaire, 33 in de SPECT/CT groep. Tabel 1 geeft een samenvatting van de patiëntkenmerken. In beide behandelarmen opereerden dezelfde vier mammachirurgen en bleek operatieduur onafhankelijk van mammachirurg (1-way ANOVA: planair p=0.28, SPECT/CT p=0.52). De gemiddelde SN-operatieduur bij planair protocol was 11.63min (95%-BI: 9.24 tot 14.02min), bij SPECT/CT protocol was dit 9.48min (95%-BI: 7.92 tot 11.05min). Het ongecorrigeerde gemiddeld verschil in operatieduur tussen beide behandelarmen was -2.15min, dus een kortere operatieduur voor SPECT/CT. Het gehele 95% betrouwbaarheidsinterval

voor verschil in operatieduur (-4.96 tot +0.66 minuten) bevond zich onder de klinisch geaccepteerde marge van +5 minuten (figuur 2).

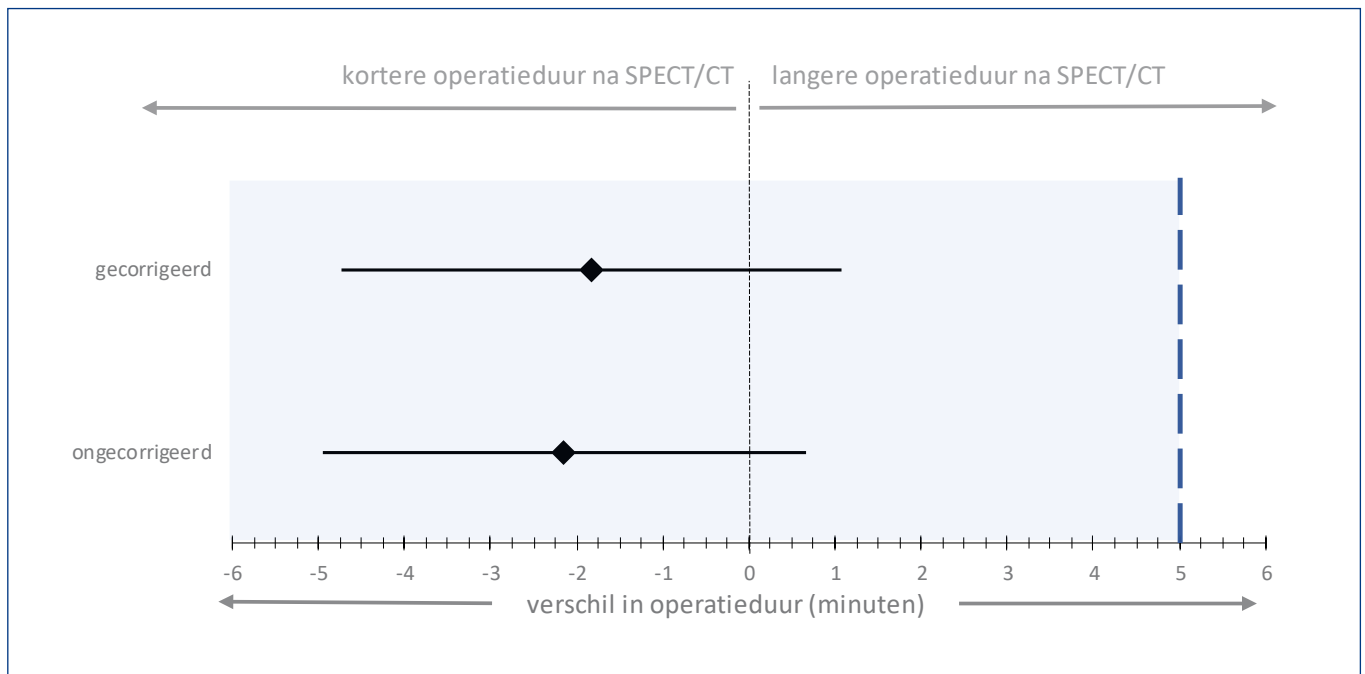
De ongeldige registratie van operatieduur bij 14 van de 79 gerandomiseerde deelnemers (18%) kon onze analyse hebben vertekend. Dit controleerden we met een lineaire regressie waarbij werd gecorrigeerd voor baseline patiëntkenmerken. Het gecorrigeerde gemiddeld verschil in operatieduur tussen beide behandelarmen was -1.83min (95%-BI: -4.73 tot +1.08min).

Bij alle 79 gerandomiseerde deelnemers (41 planair, 38 SPECT/CT) werden op nucleaire geneeskunde een, twee of drie SNs geïdentificeerd bij respectievelijk 67 (84,8%), 10 (12,7%) en 2 (2,5%) deelnemers. Bij 8 deelnemers (10%) werden niet alle geïdentificeerde SNs tijdens de SN-operatie verwijderd. Dit gebeurde zeven keer in de planaire groep en één keer in de SPECT/CT groep (tabel 2).

Tabel 1. Patiëntkenmerken deelnemers met geanalyseerde SN-operatieduur.

	gehele groep (N =65)	planair (n =32)	SPECT/CT (n =33)
gemiddelde leeftijd (SD)	62.1 (9.9)	63.2 (10.9)	61.1 (8.9)
mediane BMI (IQR)	26.1 (23.6;29.7)	25.6 (23.9;29.9)	26.9 (22.8;29.4)
cupmaat, n (%)			
A	6 (9)	2 (6)	4 (12)
B	18 (28)	6 (19)	12 (36)
C	12 (18)	10 (31)	2 (6)
D	12 (18)	6 (19)	6 (18)
E	10 (15)	5 (16)	5 (15)
≥ F	7 (11)	3 (9)	4 (12)

Figuur 2. Ongecorrigeerde en gecorrigeerde betrouwbaarheidsintervallen voor gemiddeld verschil in operatieduur tussen de twee behandelarmen, met de klinisch geaccepteerde marge voor non-inferioriteit van SPECT/CT.



Verskil in operatieduur = $operatieduur_{SPECT/CT} - operatieduur_{planair}$; gemiddeld verschil tussen de behandelarmen was ongecorrigeerd -2.15 minuten met een 95% betrouwbaarheidsinterval van -4.96 tot +0.66 minuten; gecorrigeerd voor patiëntkenmerken met lineaire regressie was het gemiddeld verschil -1.83 minuten met een 95% betrouwbaarheidsinterval van -4.73 tot +1.08 minuten; de marge voor non-inferioriteit (+5 minuten) wordt weergegeven met de blauwe onderbroken lijn; het lichtblauw gekleurde vlak links van de +5 minuten geeft de waarden aan waarbij mammachirurgen de operatieduur na SPECT/CT niet inferieur achtten aan operatieduur na standaard planaire scintigrafie. De figuur is gebaseerd op de CONSORT-richtlijnen voor non-inferiority trials (10).

Tabel 2. Geïdentificeerde SNs per behandelarm.

aantal op nucleaire geneeskunde geïdentificeerde SNs	planair protocol (n=41)	SPECT/CT protocol (n=38)	totaal (n=79)
1*	33 [2]	34 [0]	67 [2]
2	6 [4]	4 [1]	10 [5]
3	2 [1]	0	2 [1]
	41 [7]	38 [1]	79 [8]

[aantal] = aantal deelnemers waarbij minder SNs zijn verwijderd dan op nucleair geneeskunde waren geïdentificeerd.
 *bij een deelnemer werden volgens operatieverslag twee SNs verwijderd terwijl er door nucleaire geneeskunde slechts een was geïdentificeerd; wij vermoedden dat een van de door de operateur benoemde SNs een overloopklier was, en hebben bij deze deelnemer een in plaats van twee verwijderde SNs geregistreerd.

Discussie

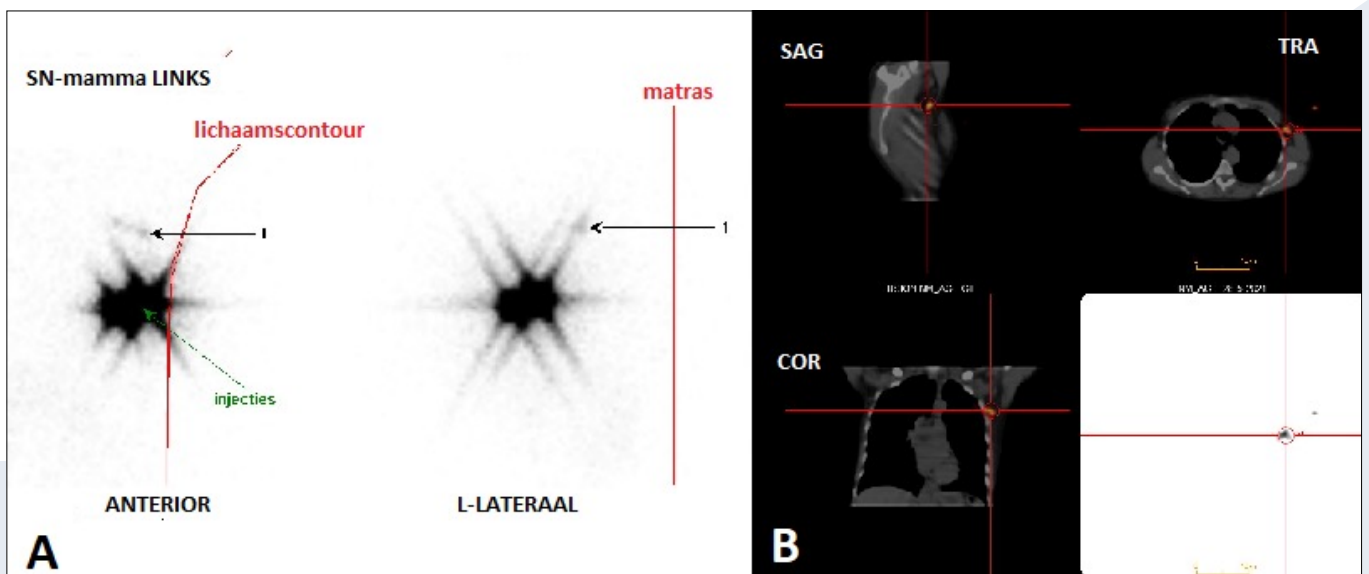
SN-operaties na SPECT/CT duurden gemiddeld korter dan na planaire scintigrafie (figuur 2) en in de SPECT/CT behandelarm kwam het minder vaak voor dat niet alle door nucleaire geneeskunde geïdentificeerde SNs werden verwijderd (tabel 2). Een verklaring voor deze bevindingen kan zijn dat zowel SPECT als CT een derde dimensie toevoegen aan planaire beeldvorming (figuur 3). SPECT kan om storende injectieplaatsen heen kijken waardoor SNs beter te visualiseren zijn, en CT verschaft extra anatomische informatie waardoor SNs beter te lokaliseren zijn. Deze redenering werd ondersteund in onze evaluatie met mammachirurgie, en kwam ook in eerdere verkennende publicaties aan de orde. Siddique *et al* verrichtten bij 138 borstkankerpatiënten een SPECT/CT en constateerden een diagnostische meerwaarde van SPECT/CT bij negatieve of niet conclusieve planaire beelden (4). Bennie *et al* scanden 80 SN-procedure patiënten (42 melanoom, 38 borstkanker) zowel planair als met SPECT/CT en rapporteerden

superioriteit van SPECT/CT in visualisatie en lokalisatie van SNs (5). De SPECT/CT studie van Uren *et al* liet zien dat borsttumoren niet altijd draineren naar axillaire lymfeklieren van het voorste gedeelte van level I, de locatie waar SNs in de regel verwacht worden en waar door chirurgen vaak standaard de eerste incisie wordt gezet. In ongeveer de helft van de 741 onderzochte patiënten draineerde de borst (ook) naar de middelste en/of achterste lymfekliergroepen van level I, ongeacht de locatie van de tumor. Een SPECT/CT kan bijdragen aan een doelgerichtere en doeltreffendere intraoperatieve detectie en excisie van SNs in laatstgenoemde drainagegebieden (6). Een succesvollere identificatie van SNs na SPECT/CT vergroot de kans op verwijdering van alle relevante SNs, en verkleint daarmee de kans op een fout-negatieve uitkomst van de SN-procedure (7). Dit verbetert de behandeling van de patiënt. Ook kunnen SPECT/CT beelden ondersteunend zijn bij het traceren van niet verwijderde SNs die echografisch worden geëvalueerd voor

stadiëring en follow-up (8). Wij maken geen vroege opnamen bij de SN-procedure borstkanker, en kunnen SNs dus niet identificeren aan de hand van sequentiële criteria. Ook in 41 van de 57 (72%) geïnventariseerde Nederlandse afdelingen Nucleaire Geneeskunde worden alleen late SN-opnamen gemaakt (2). Dit zien wij niet als probleem omdat er niet vaak meer dan twee SNs radioactief gemarkeerd blijven. Onzes inziens zou overwogen kunnen worden om in de volgende editie richtlijnen voor de SN-procedure bij borstkankerpatiënten (1) alleen een SPECT/CT twee uur p.i. aan te bevelen. Overigens behouden vroege opnamen een toegevoegde waarde in ziekenhuizen met faciliteiten voor reïnjectie.

Implicaties voor de klinische praktijk

Voor implementatie van het SPECT/CT protocol bij de SN-procedure borstkanker adviseren wij enkel een SPECT/CT 2 uur p.i. met de SPECT instellingen van het Admiraal de Ruyter Ziekenhuis: 30 gepaarde views van 25 seconden. Deze SPECT instellingen komen bij benadering overeen



Figuur 3. Beelden volgens planair protocol (controle) en volgens SPECT/CT protocol (interventie). (A) Planaire opnames en (B) SPECT/CT van een 56-jarige vrouw, BMI 20; direct na elkaar gemaakt in het Slingeland Ziekenhuis; bij de reconstructie van de SPECT/CT-beelden zijn de injectieplaatsen ‘weggeknipt’ om de SN-uptake beter te kunnen schalen.

met de landelijke gemiddelden bij planair onvoldoende visualisatie (2). Hiermee wordt het SN-scanprotocol kort en eenvoudig, wat kan bijdragen aan een efficiëntere planning van gammacamera's en personeel. Dit is vooral gunstig voor afdelingen nucleaire geneeskunde met beperkte gammacameracapaciteit, een situatie die zich door de opmars van de PET-scanner steeds vaker voordoet. Bij het overwegen van een SPECT/CT protocol dient men stil te staan bij de extra stralenbelasting die een low-dose thorax CT geeft, maar het Slingeland Ziekenhuis achtte de gemiddelde effectieve dosis van 1,5 mSv (9) overkomelijk in verhouding tot de schade die patiënten reeds ondervinden door behandelingen en diagnostiek als gevolg van hun ziekte. Ook zijn er aan gebruik van CT extra kosten verbonden, zoals afschrijving van de scanner en arbeidsuren voor het beoordelen van de CT-beelden.

Toekomstig onderzoek

De positieve resultaten uit deze studie nodigen uit tot verder onderzoek naar het SPECT/CT protocol bij de SN-procedure borstkanker. Op langere termijn kan de klinische doeltreffendheid van het protocol worden geëvalueerd door de kans op recidief na SPECT/CT te vergelijken met die na planaire scintigrafie. En wanneer meerdere ziekenhuizen hetzelfde SPECT/CT protocol implementeren zal onderzoek naar andere actuele discussiepunten betreffende de uitvoering van SN-imaging, zoals injectietechnieken en injectielocaties, minder gehinderd worden door mogelijke vertekening als gevolg van variatie in beeldvorming. Tot slot: wij constateerden dat bij 6 van de 79 deelnemers (8%) goed gevisualiseerde SNs niet verwijderd werden. Wij zouden graag onderzoek doen naar de percentages niet verwijderde SNs in andere ziekenhuizen, en naar de redenen om goed gevisualiseerde SNs niet te verwijderen.

Conclusie

Tijdens deze studie duurden SN-operaties na SPECT/CT gemiddeld korter dan na planaire scintigrafie, en kwam het minder vaak voor dat geïdentificeerde SNs niet werden verwijderd. SPECT/CT lijkt dus een doeltreffend scanprotocol voor de SN-procedure borstkanker. Bovendien kan de eenvoud van het beschreven SPECT/CT protocol bijdragen aan een efficiëntere capaciteitsplanning van gammacamera's en personeel.

berbosveld@gmail.com

Dankwoord

Dit artikel is gebaseerd op de masterthesis voor de vakgroep Klinische Epidemiologie van het Amsterdam UMC, en aldaar gearhiveerd. Dank aan allen die hebben bijgedragen aan de opzet, uitvoering en rapportage van deze studie. Met name wil ik graag noemen:

Admiraal de Ruyter Ziekenhuis

Slingeland Ziekenhuis

mammacare verpleegkundigen
mammachirurgen
operatiekamer-assistenten
medisch nucleair werkers: Miranda van Dam, Kim van der Burg, Karlijn Veltman, Erna Hartman
nucleair geneeskundigen: Wouter van der Bruggen, Ben Bulten

Externe sparring partners

Renato Valdés Olmos (LUMC)
Carine Bavelaar (Alexander Monro Ziekenhuis)
Natasja Vergunst (Spaarne Gasthuis)
Lenka Pereira Arias (LUMC)

Referenties

1. Dutch Society of Nuclear Medicine. Procedure Guidelines Nuclear Medicine. Kloosterhof, 2016. ISBN: 978-90-78876-09-0;75-9
2. Bosveld B. Inventarisatie protocollen 'sentinel node procedure borstkanker' van 57

Nederlandse afdelingen nucleaire geneeskunde (2020-2021).

Ongepubliceerd manuscript, op te vragen bij de auteur (berbosveld@gmail.com)

3. [https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_search.nsf/Searchform?dossiernummer NL79798.078.21](https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_search.nsf/Searchform?dossiernummer%20NL79798.078.21))
4. Siddique M, Nawaz MK, Bashir H. The Usefulness of SPECT/CT in Sentinel Node Mapping of Early Stage Breast Cancer Patients Showing Negative or Equivocal Findings on Planar Scintigraphy. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2018;2:80-9
5. Bennie G, Vorster M, Buscombe J, Sathekge M. The Added Value of a Single-photon Emission Computed Tomography-Computed Tomography in Sentinel Lymph Node Mapping in Patients with Breast Cancer and Malignant Melanoma. *World J Nucl Med.* 2015;1:41-6
6. Uren RF, Howman-Giles R, Chung DK, et al. SPECT/CT scans allow precise anatomical location of sentinel lymph nodes in breast cancer and redefine lymphatic drainage from the breast to the axilla. *Breast.* 2012;4:480-6
7. Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, et al. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med.* 2011;3:405-14
8. Parasar E, Khanna R, Verma Ashis, Jain S, Khanna. Evaluation of Extra-axillary Lymph Nodes by Ultrasound in Breast Cancer Patients. *Indian Journal of Surgery.* 2020;3:416-20
9. Sakane H, Ishida M, Shi L, et al. Biological Effects of Low-Dose Chest CT on Chromosomal DNA. *Radiology.* 2020;2:439-45
10. Piaggio G, Elbourne DR, Altman DG, et al. Reporting of non-inferiority and equivalence randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *JAMA.* 2006;295:1152-60