

COST-EFICIENȚA INTERVENȚIEI CHIRURGICALE CU VERDE DE INDOCIANINĂ ÎN CHIRURGIA CANCERULUI DE SÂN – REVIZIE DE LITERATURĂ

Nicolae BACALBAȘA^{1,2}, Irina BĂLESCU³,
Roxana Elena BOHÎLȚEA^{1,4}, Vlad DIMA⁴, Sorin
PETREA⁵, Sorin ALDOESCU⁵, Mihaela
VÎLCU^{5,6}, Iulian BREZEAN^{5,6}, Lucian POP⁷,
Alexandru CIULCU⁸, Dragoș ROMANESCU⁹,
Claudia STOICA^{10,11}, Cristina MARTAC¹²,
Alexandru FILIPESCU^{1,13}

¹ Departamentul Obstetrică Ginecologie, Universitatea de
Medicină și Farmacie 'Carol Davila' București, România

² Departamentul Chirurgie, Centrul de Excelență în Medicina
Translațională, Institutul Clinic Fundeni, București,
România

³ Departamentul Chirurgie, 'Ponderas' Academic Hospital,
București, România

⁴ Departamentul Obstetrică, Ginecologie și Neonatologie Spitalul
Clinic 'Filantropia' București, România

⁵ Departamentul Chirurgie, Spitalul Clinic 'Dr.I. Cantacuzino'
București, România

⁶ Departamentul Chirurgie, Universitatea de Medicină și Farmacie
'Carol Davila' București, România

⁷ Departamentul Obstetrică Ginecologie, Institutul Național al Mamei
și Copilului Alexandrescu-Rusescu, București, România

⁸ Departamentul Obstetrică Ginecologie, Spitalul Clinic 'Dr.I.
Cantacuzino', București, România

⁹ Departamentul Chirurgie, Spitalul Clinic 'Sanador', București,
România

¹⁰ Departamentul de Anatomie, Universitatea de Medicină și
Farmacie 'Carol Davila', București, România

¹¹ Departamentul Chirurgie, Spitalul Județean de Urgență 'Ilfov',
București, România

¹² Departamentul Anestezie Terapie Intensivă, Institutul Clinic
Fundeni, București, România.

¹³ Departamentul Obstetrică Ginecologie, Spitalul Universitar de
Urgență 'Elias', București, România

INTRODUCERE

Introducerea pe scară largă a programelor de screening pentru depistarea precoce a cancerului de sân a condus la o creștere semnificativă a incidenței acestei malignități la nivel mondial și, prin urmare, au fost introduse noi terapii conservatoare [1-4]. În consecință, extinderea intervenției chirurgicale pentru cancerul de sân a scăzut de la mastectomia radicală la rezecții sectoriale, în timp ce managementul axilar a fost redus de la disecția ganglionilor limfatici axilari standard la disecția ganglionului santinelă, scăzând astfel frecvența disecțiilor inutile a ganglionilor limfatici [1-3]. În același timp, diagnosticarea cancerului de sân la vârste tot mai tinere a condus la o rată mai mare de testare genetică și identificarea unui număr mai mare de purtători de mutații genetice, cel mai frecvent incriminate fiind mutațiile BRCA 1/2; în astfel de cazuri, mastectomia profilactică a fost solicitată pe scară largă, procesul fiind cunoscut și sub denumirea de „fenomen Angelina Jolie” [5-7]. Totuși, la pacientele tinere care doresc mastectomie profilactică și la care această procedură chirurgicală se

Neoplasmul de sân prezintă o incidență în creștere pe plan mondial și, din acest motiv, atenția a fost concentrată în a optimiza strategiile terapeutice în astfel de cazuri; atât în ceea ce privește managementul leziunii mamare, cât și în cazul celei axilare, intenția actuală este de a eficientiza tratamentul chirurgical, acest fapt fiind posibil mai ales datorită utilizării pe scară largă a sistemelor de înaltă tehnologie, cum ar fi angiografia și sistemele de vizualizare în infraroșu. De asemenea, utilizarea pe scară largă a verdei de indocianină a dus la rezultate îmbunătățite atât din punct de vedere oncologic, cât și cosmetic, conducând astfel la scăderea ratelor de complicații imediate sau la distanță. Scopul acestui articol este de a face o revizie privind studiile de cost-eficiență a verdei de indocianină și a sistemelor de detecție în infraroșu în cazul pacientelor cu neoplasme de sân.

Cuvinte cheie: neoplasm de sân, verde de indocianină, infraroșu, cost, eficiență

efectuează după o investigație atentă a fișei medicale, opțiunea de elecție este rezecția subcutanată, urmată de reconstrucție. În toate aceste cazuri, verdele de indocianină s-a dovedit a fi un instrument util pentru a crește șansele unei intervenții chirurgicale de succes [8,9].

UTILITATEA VERDELUI DE INDOCIANINĂ CA PARTE A ARSENALULUI TERAPEUTIC LA PACIENȚII CU CANCER DE SÂN

După cum s-a menționat anterior, introducerea obișnuită a verdei de indocianină în arsenalul chirurgilor sânului s-a dovedit a fi o metodă eficientă pentru a maximiza atât rezultatele cosmetice, cât și cele oncologice [10,11]. Prin urmare, injectarea subcutanată a acestei molecule urmată de imagistica în spectru apropiat de infraroșu oferă informații în timp real privind structurile limfatice și vasculare, oferind chirurgului posibilitatea de a efectua o intervenție chirurgicală de bună calitate. Prin urmare, metoda și-a dovedit utilitatea în depistarea ganglionului santinelă și pentru evitarea disecțiilor ganglionare inutile, pentru detectarea și conservarea structurilor limfatice ale membrilor superioare, fapt ce scade riscul de apariție a limfedemului membrului superior; în plus, poate detecta vasele limfatice dilatate după disecția ganglionilor și facilitează efectuarea unei anastomoze limfo-venoase în vederea tratării acestei complicații [1-4,12,13].

De asemenea, datorită capacității de a oferi o angiografie în timp real, se demonstrează că verdele de indocianină reprezintă un instrument eficient pentru a minimiza riscurile de necroză a lamboului în timpul reconstrucției mamare, crescând astfel siguranța și eficacitatea procedurilor plastice de reconstrucție [10-12].

Un anumit subgrup de paciente la care verdele de indocianină s-a dovedit a avea un rol deosebit este reprezentat de acele cazuri cu leziuni ale sânului nepalpabile; în astfel de cazuri, injectarea cu verde de indocianină ghidată de ultrasunete la nivelul tumorii urmată de rezecția întregii zone fluorescente atunci când se folosește lumină în infraroșu pare a fi asociată cu rezultate oncologice bune, obținându-se marginii de rezecție negative. Nu în

ultimul rând, verdele de indocianină este eficient și în administrarea de medicamente pentru anumite particule de agenți citotoxici, crescând astfel răspunsul la chimioterapia sistemică [14]. Ca rezultat, această moleculă a fost implementată pe scară largă ca parte a diferitelor strategii terapeutice la pacienții cu cancer de sân. În acest sens, s-au dezvoltat studii de analiză a costurilor pentru a determina dacă metoda este accesibilă [15,16].

MOTIVUL EFECTUĂRII UNEI ANALIZE A COSTURILOR ÎN UTILIZAREA VERDELUI DE INDOCIANINĂ PENTRU OPERAȚIA DE SÂN

Inițial, verdele de indocianină a fost considerat o nouă armă din arsenalul chirurgului senolog, ceea ce îi dovedește utilitatea atât în chirurgia oncologică, cât și în cea reconstructivă și, prin urmare, a asociat anumite costuri suplimentare față de operația standard. Așadar, atenția a fost concentrată pe analizarea utilității acestor sisteme în vederea scăderii frecvenței complicațiilor postoperatorii, cum ar fi limfedemul membrelor superioare sau necroza pielii și, de asemenea, scăderea costurilor postoperatorii.

În ultimii ani, din cauza presiunii economice mai mari asupra spitalelor, reducerea costurilor reprezintă un aspect important; cu toate acestea, reducerea costurilor ar trebui analizată cu atenție și raportul cost-beneficiu ar trebui luat în considerare atunci când se decide dacă o astfel de investiție este una rentabilă [15,16].

REVIZIA STUDIILOR DE ANALIZĂ A COSTURILOR PRIVIND EFICACITATEA VERDELUI DE INDOCIANINĂ LA PACIENȚII CU CANCER DE SÂN

Un studiu interesant care a analizat atât eficacitatea, cât și detaliile de cost atunci când vine vorba de utilizarea verdei de indocianină pentru detectarea ganglionului sentinelă la pacienții cu cancer de sân, a fost publicat recent de Somashekhar și colab., studiu care a inclus 100 de pacienți; în toate cazurile s-au folosit radiocoloid de tehnețiu, albastru de metilen și verde de indocianină [17]. În mod surprinzător, ratele de identificare în cazurile supuse metodei duale au fost de 94%, în timp ce, în cazurile în care a fost injectat numai verde de indocianină a fost de 96%; rata de sensibilitate a fost mai mare la utilizarea verdei de indocianină comparativ cu metoda duală (97,6% vs. 93,2%), iar rata fals negativă a fost mai mică (3,1% vs. 6,2%). Nu au fost observate complicații legate de injectarea cu verde de indocianină, în timp ce trei cazuri au prezentat colorare locală după injectarea cu albastru de metilen.

În ceea ce privește analiza costurilor, autorii au demonstrat faptul că metoda duală este asociată și cu costuri mai mari, mai ales că implică un departament de medicină nucleară și personalul acestuia, procurarea, prepararea și administrarea unei substanțe radioactive, folosind o sondă gamma și o perioadă mai mare de spitalizare cu cel puțin o zi (tehnețiu fiind de obicei injectat cu câteva ore până la o zi înainte de operație) [17]. O altă analiză a rentabilității între verdele de indocianină și metoda duală (inclusiv tehnețiu și albastru de metilen) a demonstrat că ar putea fi reduse costurile la 20% dacă, în comparație cu metoda duală, ar fi utilizat verdele de indocianină [18].

Un alt aspect important care ar trebui analizat atunci când discutăm despre verdele de indocianină și rentabilitatea acestuia este legat de utilizarea sa în chirurgia reconstructivă a sânilor. Prin urmare, se pare că sistemul Spy, lumina apropiată de infraroșu și verdele de indocianină joacă un rol crucial în diminuarea riscurilor de necroză a lamboului mai ales atunci când vine vorba de fumători, pacienți obeze sau pacienți cu sânii mari [19].

Nu în ultimul rând, un alt aspect important care nu trebuie omis este legat de numărul de cazuri în care sunt utilizate aceste dispozitive; pare a fi perfect justificată folosirea unor astfel de dispozitive în centre cu volum mare pentru a scădea ratele complicațiilor postoperatorii și durata spitalizării. Numărul de cazuri este de așteptat să fie mai mare și, în același timp, costurile acestor dispozitive să fie amortizate mai rapid [19].

CONCLUZII

Utilizarea pe scară largă a verdei de indocianină și a sistemelor Spy a modificat semnificativ conceptul de chirurgie a sânilor, crescând numărul de cazuri supuse intervenției chirurgicale conservatoare, îmbunătățind rezultatele oncologice și calitatea vieții. În același timp, utilizarea verdei de indocianină în centrele cu număr mare de pacienți s-a dovedit a fi un instrument rentabil, fiind asociat cu costuri mai mici atunci când este folosit atât în scop oncologic (detectarea ganglionului sentinelă), cât și în scop cosmetic (prin scăderea riscurilor de necroză a lamboului în timpul intervenției chirurgicale reconstructive). Astfel, utilizarea verdei de indocianină este dovedit a fi cost-eficientă, nefiind încă optim exploatată în chirurgia oncologică largă.

Bibliografie

1. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, Lebeau A, Liedtke C, von Minckwitz G, Nekljudova V, Schmatloch S, Schrenk P, Staebler A, Untch M. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18.
2. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, Costarelli L, La Pinta M, Manna E, Mauri M, Scavina P, Santini E, De Paula U, Toto V, Fortunato L. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast.* 2015 Oct;24(5):661-6.
3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):569-75.
4. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, Klimberg S, Chavez-MacGregor M, Freedman G, Houssami N, Johnson PL, Morrow M; Society of Surgical Oncology; American Society for Radiation Oncology. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014 May 10;32(14):1507-15.

Bibliografia continuă în pagina următoare →

Continuarea bibliografiei din pagina precedentă

5. James PA, Mitchell G, Bogwitz M, Lindeman GJ. The Angelina Jolie effect. *Med J Aust.* 2013 Nov 18;199(10):646.
6. <http://www.nytimes.com/2013/05/14/opinion/my-medical-choice.html>.
7. <https://hms.harvard.edu/news/angelina-jolie-effect>.
8. Nykiel M, Sayid Z, Wong R, Lee GK. Management of mastectomy skin flap necrosis in autologous breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2014 May;72 Suppl 1:S31-4.
9. Sue GR, Sun BJ, Lee GK. Complications After Two-Stage Expander Implant Breast Reconstruction Requiring Reoperation: A Critical Analysis of Outcomes. *Ann Plast Surg.* 2018 May;80(5S Suppl 5):S292-S294.
10. Lange K, Boyd LJ. The technique of the fluorescein test to determine the adequacy of circulation in peripheral vascular diseases, the circulation time and capillary permeability. *Bull N Y Med Coll Hosp.* 1943;6:78.
11. McCraw JB, Myers B, Shanklin KD. The value of fluorescein in predicting the viability of arterialized flaps. *Plast Reconstr Surg.* 1977 Nov;60(5):710-9.
12. Zhang X, Li Y, Zhou Y, Mao F, Lin Y, Guan J, Sun Q. Diagnostic Performance of Indocyanine Green-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jun 9;11(6):e0155597.
13. Aoyama K, Kamio T, Ohchi T, Nishizawa M, Kameoka S. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer patients using fluorescence navigation with indocyanine green. *World J Surg Oncol.* 2011 Dec 2;9:157.
14. Shemesh CS, Hardy CW, Yu DS, Fernandez B, Zhang H. Indocyanine green loaded liposome nanocarriers for photodynamic therapy using human triple negative breast cancer cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014 Jun;11(2):193-203.
15. Duggal CS, Madni T, Losken A. An outcome analysis of intraoperative angiography for postmastectomy breast reconstruction. *Aesthet Surg J.* 2014 Jan 1;34(1):61-5.
16. Karsten MM, Speiser D, Hartmann C, Zeuschner N, Lippold K, Kiver V, Gocke P, Kirchberger V, Blohmer JU. Web-Based Patient-Reported Outcomes Using the International Consortium for Health Outcome Measurement Dataset in a Major German University Hospital: Observational Study. *JMIR Cancer.* 2018 Dec 20;4(2):e11373.
17. Somashekhar SP, Kumar CR, Ashwin KR, Zaveri SS, Jampani A, Ramya Y, Parameswaran R, Rakshit S. Can Low-cost Indo Cyanine Green Florescence Technique for Sentinel Lymph Node Biopsy Replace Dual Dye (Radio-colloid and Blue Dye) Technique in Early Breast Cancer: A Prospective Two-arm Comparative Study. *Clin Breast Cancer.* 2020 Oct;20(5):e576-e583.
18. Cattin F, Fogacci T, Frisoni G, Fabiocchi L. ICG versus 99tc in breast surgery-how to match quality health care and costs reduction: a cost effectiveness study. *J Cancer Sci Ther.* 2017; 9:340-342.
19. Kanuri A, Liu AS, Guo L. Whom should we SPY? A cost analysis of laser-assisted indocyanine green angiography in prevention of mastectomy skin flap necrosis during prosthesis-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Apr;133(4):448e-454e.