

# Bröstcancerkirurgi: undersökning av portvaktskörtel med superparamagnetisk järnoxid i stället för radioaktivt teknetium

METODRÅDET I SYDÖSTRA SJUKVÅRDSREGIONEN, 2016-03-17

## Frågor och avgränsningar

Vilken vetenskaplig evidens finns för användning av superparamagnetisk järnoxid (SPIO) vid undersökning av portvaktskörtel vid bröstcancerkirurgi.

### Metodrådets sammanfattande bedömning

Värdet av identifiera den så kallade portvaktslymfkörteln för att undersöka eventuell spridning av bröstcancer celler är vetenskapligt välbelagt. Kunskapen är avgörande vid val av behandling och för bedömning av patientens prognos.

Ämnen som tas upp i de lymfkärl som omger tumören i bröstet förs vidare till lymfkörtlarna i axelhålan och gör det möjligt att identifiera spridning. Den mest etablerade markören är latexpartiklar innehållande radioaktivt teknetium ( $^{99m}\text{TC}$ ) och/eller ett färgämne. Denna markör föreslås bli ersatt av superparamagnetisk järnoxid (SPIO). SPIO är i aktuell preparation sedan tidigare välbeprövad i andra diagnostiska sammanhang, t ex vid magnetresonansundersökningar (MR).

Samtliga studier av god kvalitet har visat att SPIO inte har sämre diagnostiska egenskaper än radioaktivt teknetium. I flertalet studier har patienterna fungerat som sina egna kontroller genom att både radioaktivt teknetium och SPIO injicerats och detekterats i samma bröst vilket ökar tillförlitligheten av studieresultaten.

Införande av metoden beräknas medföra kostnadsminskning (t ex minst 500 000 kr i Region Östergötland där bröstkirurgi är centraliserad till Universitetssjukhuset).

Införande av SPIO vid undersökning av portvaktskörtel har övervägande ekonomiska, etiska och tekniska fördelar.

Metodrådets sammanfattande bedömning är att det finns tillräcklig vetenskaplig evidens (GRADE evidensgradering - måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕) för användningen av SPIO för identifiering av portvaktskörteln vid bröstcancerkirurgi.

### Beskrivning av metoden och dess tillämpningar

Det är väletablerat att identifiera och undersöka förekomsten av eventuella cancer celler i den s.k. portvaktslymfkörteln (sentinel node) i axillen hos en patient med cancer i bröstkörteln för att säkerställa spridning till lymfkörtlarna i axillen (1, 2). Vid operation av bröstcancer undersöks alltid förekomst av tumörspridning till armhållans lymfkörtlar. Genom att identifiera och undersöka den första lymfkörteln som tumören dränerar till (portvaktskörteln), kan man undvika att ta bort lymfkörtlar i onödan. Därmed minskar risken för komplikationer i form av t ex rörelseinskränkningar och svullnad i armen. Om den första lymfkörteln är tumörfri antas att ingen tumörspridning till övriga lymfkörtlar har skett, varför dessa kan sparas. Hittills har detta skett främst genom injektion av dextranpartiklar innehållande radioaktivt teknetium och/eller ett färgämne, dagen före operationen. Operationsdagen undersöks ansamlingen av radioaktiva och/eller färgade partiklar i lymfkörtlarna. Metoden att identifiera portvaktskörteln ingår i stadieindelningen av bröstcancersjukdomen och den histopatologiska analysen utgör

tillsammans med övriga egenskaper som tumören har en del i beslutsunderlaget för eventuell kompletterande behandling till operationen.

Användning av SPIO i stället för teknetium innebär att operatören injicerar järnoxid i bröstet efter att patienten sövts inför operationen för bröstcancer. Därefter sker steriltvätt och steril drapering av patienten. Med hjälp av en detektor som omvandlar magnetism till både visuell skala och ljudvolym, kan man identifiera portvaktskörteln som även för ögat blir brunfärgad.

Denna rapport beskriver en tillverkares (SYSMEX) tekniska lösning. Järnoxid-lösningen kallas Sienna+ och är klassificerad som en medicinteknisk klass 2 produkt. Lösningen av Sienna+ består av en steril vattensuspension av superparamagnetiska, med karboxidextran överdragna järnoxidpartiklar i injicerbart vatten. Mätutrustningen kallas Sentimag och är tillverkad för att användas tillsammans med Sienna+. Andra eventuella järnoxidlösningar eller mätutrustningar i kombination med dessa bedöms inte i den här rapporten.

Metoden har nyligen blivit godkänd även för undersökning av lymfkörtelmetastaser vid prostatacancer.

### Målgruppen

Målgruppen är alla kvinnor med påvisad bröstcancer som planeras för kirurgi där preoperativ bilddiagnostik inte påvisat tecken på spridning till lymfkörtlar i armhålan.

### Effekter och patientnytta

Betydelsen av identifiering av möjligt tumöregagemang i portvaktskörteln är vetenskapligt välbelagt (3-8). Samtliga studier av SPIO med god kvalitet visar att metoden inte har sämre diagnostiska egenskaper än radioaktivt teknetium (Appendix 1).

Samtliga studier som är väl genomförda visar att SPIO inte har sämre diagnostiska egenskaper än radioaktivt teknetium. I övervägande flertalet studier har patienterna fungerat som sina egna kontroller genom att både radioaktivt teknetium och SPIO injicerats och detekterats i samma bröst vilket minskar riskerna för inverkan av störande faktorer (9-14).

Operationstiden skiljer sig inte mellan SPIO-metoden och teknetium-metoden, men SPIO-metoden innebär betydligt mindre totala arbetsinsatser eftersom man slipper att hantera joniserande strålar både dagen före och själva operationsdagen.

Användningen av teknetium innebär att nukleärmedicinsk personal engageras med de restriktioner det innebär i tidsplanering. SPIO kan ges av den opererande kirurgen oberoende av personal från andra avdelningar.

### Risker

Den dagsaktuella vetenskapliga litteraturen diskuterar främst återstående tekniska utmaningar vid användningen av SPIO (15): 1) lång inlärningstid, 2) befintliga

detektorer är större än detektorer för radioaktivitet vilket kan medföra att operationssåret måste utökas, 3) detektorn måste placeras närmare portvaktskörteln för att få en pålitlig signal än vid användning av radioaktiva substanser, 4) sedvanliga operationsinstrument måste bytas till instrument som inte innehåller järn, 5) detektorn för SPIO behöver tidskrävande och regelbundna kalibreringar (15). Samtliga fem invändningar har bemötts: 1) inläringen fullbordas vanligen efter tre till fyra patienter, 2) de senaste detektorerna för SPIO har motsvarande diameter som detektorer för radioaktivitet, 3) SPIO detekteras utan direkt kontakt med portvaktskörteln, 4) enbart de hakar som håller sårkanterna behöver bytas ut till material som inte innehåller järn, 5) kalibreringsprocedurerna tar i genomsnitt totalt 30 sekunder av operationstiden (16).

Nästan hälften av patienterna som får SPIO injicerat riskerar att få svag brunfärgning där ämnet injiceras (13), men denna risk kan minimeras genom att man injicerar djupare. Endast lätt missfärgning av huden har upptäckts under utprovningen vid Bröstenheten i Linköping. Ingen patient förklarade sig missnöjd över den diskreta hudförändring som kvarstod.

SPIO-lösningen är en medicinteknisk produkt som skall vara CE-märkt under 93/42 EG dvs MDD. Det är av stor vikt att endast CE-märkta lösningar med avsedd användning för just denna diagnostik används.

### **Ekonomiska och organisatoriska konsekvenser för hälso- och sjukvården av att införa SPIO**

Den årliga kostnadsreduktionen i Östergötland för material beräknas bli i storleksordningen 350 000 kr och en kostnadsminskning p.g.a. minskad administration på ca 250 000 kr förväntas beräknad på 340 patienter per år.

Om SPIO införs vid undersökningen av portvaktskörtel försvinner behovet av att administrera och hantera radioaktivt teknetium för den aktuella diagnostiken. Arbetsuppgiften för nuklearmedicin att beställa hem radioaktivt teknetium och tiden för preparation och injektioner av teknetium försvinner. Dessutom borträknas tid för all administration i form av att omhänderta alla remisser från Bröstenheten och inplanering av personal som kan utföra uppgiften dagen före operation eller operationsdagen.

Det skulle bli en stor fördel för Bröstenheten om inga remisser till nuklearmedicin behöver dikteras för att sedan skrivas ut av sekreterare. Dessutom blir det en logistisk vinst för den sjuksköterska som sköter operationsplaneringen. Med SPIO kan portvaktskörteln undersökas redan hos den första patienten på operationsdagen. Detta fungerar inte idag då första tid för injektion på nuklearmedicin är först 08:15.

Det är dock viktigt att notera att användning av radioaktivt teknetium kan förekomma vid annan diagnostik, vilket innebär att kostnadsreduktionen endast begränsas vid den aktuella diagnostiken.

## Etiska aspekter

### Påverkan på hälsa

1. *Behovs- och solidaritetsprincipen.* Optimal kirurgisk och onkologisk behandling är avgörande för överlevnaden vid bröstcancer. Att identifiera och undersöka portvaktsskörteln är en viktig del i denna behandling och för prognosen.
2. *Kunskapsluckor.* Identifiering av portvaktsskörteln i samband med operation för bröstcancer vilar på solid vetenskaplig grund. Införande av SPIO vilar delvis på denna solida vetenskapliga grund och är nyskapande genom att själva identifieringen kan ske utan användning av radioaktivt material. Minskad användning av joniserande strålning minskar riskerna både för patienterna och för vårdpersonalen.
3. *Tillståndets svårighetsgrad.* Bröstcancer har stor svårighetsgrad. Optimal behandling minskar både sjuklighet och dödlighet.
4. *Påverkan på tredje parts hälsa.* Införande av SPIO minskar kostnaderna för identifieringen av portvaktsskörteln i samband med bröstcancerkirurgi. Minskade kostnader är gynnsamma för alla delar av hälso- och sjukvården. Användningen av SPIO minskar användningen av radioaktivt material, vilket gynnar både patienter och sjukvårdspersonal.

Införande av metoden har en gynnsam risk-nytta profil.

### Förenlighet med etiska värden

5. *Jämlikhet och rättvisa.* Metoden är förenlig med Hälso- och sjukvårdslagens intentioner och med människovärdesprincipen i den etiska plattformen.
6. *Autonomi.* Införande av metoden har ingen menlig påverkan på patienternas autonomi.
7. *Integritet.* Införande av metoden har ingen menlig påverkan på patienternas integritet.
8. *Kostnadseffektivitet.* Metoden ger lika bra effekt till en lägre kostnad jämfört med gängse metod.

Införande av metoden är förenlig med gällande etiska värden.

### Strukturella faktorer med etiska implikationer

9. *Resurser och organisation.* Införande av metoden frigör personella resurser.
10. *Värderingar inom berörda professioner.* Införande av metoden är värdeneutral i detta avseende.
11. *Särintressen.* Införande av metoden minskar inte tillgången till vård och ökar inte riskerna för efterfrågestyrning av vården. Metoden minskar belastningen på nuklearmedicin, och har därmed potential att öka tillgängligheten för andra patientgrupper.

Införande av metoden minskar inte tillgången till vård på jämlika grunder.

### Långsiktiga etiska konsekvenser

12. Införande av metoden innebär inga långsiktiga etiska risker

Införande av SPIO vid undersökning av portvaktsskörtel har övervägande etiska fördelar.

### Konsekvensanalys – sett ur frågeställarens perspektiv

Arbetsuppgiften för nuklearmedicin att beställa hem radioaktivt teknetium och tiden för preparering och injektionerna borträknas. Dessutom borträknas tid för all administration för att omhänderta alla remisser från Bröstenheten och inplanering av personal som kan utföra uppgiften dagen före operation eller operationsdagen.

För Bröstenheten en stor vinst genom att inga remisser till nuklearmedicin behöver dikteras för att sedan skrivas av sekreterare. Logistiskt en vinst för operationsplaneringssköterskan. Med den nya metoden kan portvaktsskörtelingrepp planeras redan på första patienten en operationsdag. Detta fungerar inte i dagsläget då första tid för injektion på nuklearmedicin är 08:15.

### Sjukvårdens struktur och organisation

Bröstcancerdiagnostiken och behandlingen i Landstinget i Kalmar län är fördelad på länssjukhuset i Kalmar och sjukhuset i Västervik. Landstinget har ca 230 nya bröstcancerfall om året.

Region Jönköpings län hade 283 nya bröstcancerfall under 2014.

Under år 2014 utfördes vid Universitetssjukhuset i Linköping 345 bröstcanceroperationer där det var befogat att identifiera portvaktsskörteln. Bröstcancerkirurgin i Region Östergötland är redan centraliserad till ett sjukhus. Införandet av metoden i detta län beräknas därför inte innebära konsekvenser för sjukvårdens struktur och organisation på annat sätt än att användningen av radioaktivt teknetium minskar.

### Kontraindikationer och andra överväganden

Kontraindikation är bl a patienter med implantat av pacemaker eller av annat metallmaterial i anslutning till operationsområdet. Eftersom inga studier av supermagnetisk järnoxid hittills gjorts på gravida och ammande kvinnor rekommenderar tillverkaren inte att metoden används på dessa. För denna grupp behövs därför fortfarande den traditionella metoden med radioaktivt teknetium eller injektion av färgämne.

MR-undersökningar kan bli påverkade av SPIO-lösningen vilket gör att varje patient måste bedömas var för sig utifrån vilka typer av undersökningar som kan bli aktuella.

Injektioner av SPIO i preparationer identiska med den aktuella är välprövade och godkända i andra diagnostiska sammanhang än bröstcancerkirurgi (17). Det är dock viktigt att notera att det kan förekomma skillnader i järnoxid från olika tillverkare med annan avsedd användning.

Den magnetiska metoden kan medföra nackdelar som inte beskrivs så tydligt i den vetenskapliga litteraturen. Det är därför viktigt att göra en noggrann utvärdering av tänkt utrustning och dess handhavande och hantering före inköp.

### Pågående relevanta utvärderingar

Bröstenheten i Linköping deltog under 2013-2014 i en nationell valideringsstudie där teknetium + Patent Blue parallellt detekterades och jämfördes med paramagnetisk järnoxid. Varje sjukhus inkluderade 25 patienter. Man såg ingen skillnad i detektionsförmågan. Hos en patient erhöles inte något utslag med radioaktivt teknetium, men däremot utslag med järnoxid. I den körteln fann patologen metastatisk växt. Alla patienter deltog i uppföljning 3, 6, 9 mån och ett år efter operation. En lätt kvarvarande missfärgning fanns i anslutning till injektionsstället, liksom en kvarvarande magnetism vid mätning med proben.

Sammanställningen av data i den svenska studien med 209 patienter sker i Uppsala som en del i ett avhandlingsarbete och förväntas bli klar under 2016. (uppgifter från Andreas Karakatsanis i Uppsala).

För närvarande utförs ett antal studier i Europa med syfte att kontrollera om metoden går att använda vid andra diagnoser (uppgifter från leverantören). Dessa är:

- Thyreoideacancer (Spanien och Polen)
- Coloncancer (Tyskland)
- Huvud/halscancer (Schweiz och Tyskland)
- Malignt melanom (UK)
- Ytterligare en prostatacancerstudie (Tyskland)
- Ytterligare bröstcancerstudier pågår för att undersöka MR påverkan och missfärgning.

### Sökstrategier

("cyhalothrin"[Supplementary Concept] OR "cyhalothrin"[All Fields] OR "sentinel"[All Fields]) AND ("lymph nodes"[MeSH Terms] OR ("lymph"[All Fields] AND "nodes"[All Fields]) OR "lymph nodes"[All Fields] OR ("lymph"[All Fields] AND "node"[All Fields]) OR "lymph node"[All Fields]) AND ("breast"[MeSH Terms] OR "breast"[All Fields]) AND ("ferric oxide"[Supplementary Concept] OR "ferric oxide"[All Fields] OR "iron oxide"[All Fields] OR "ferrosoferric oxide"[MeSH Terms] OR ("ferrosoferric"[All Fields] AND "oxide"[All Fields]) OR "ferrosoferric oxide"[All Fields] OR ("iron"[All Fields] AND "oxide"[All Fields]))

34 artiklar granskades och kompletterades med artiklar ur referenserna i dessa artiklar.



### Uppgiftslämnare/ lokalt sakkunniga

Christina Hedin, Överläkare, Sektionschef, Bröstenheten, Kirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset  
Linköping, [christina.hedin@regionostergotland.se](mailto:christina.hedin@regionostergotland.se)

### Rapportförfattare

Elvar Theodorsson, [elvar.theodorsson@liu.se](mailto:elvar.theodorsson@liu.se) , 073 6209471  
Björn Löfqvist, Medicinteknisk chef, Länssjukhuset i Kalmar

### Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen i december 2015

Ordförande: Professor Elvar Theodorsson, Linköping  
Sekreterare: Lena Lindgren, Linköping. E-mail [lena.lindgren@liu.se](mailto:lena.lindgren@liu.se)  
*Landstinget i Jönköpings län*  
Ann-Sofi Kammerlind, med dr.  
Raymond Lenrick, utvecklingsledare/överläkare  
*Landstinget i Kalmar län*  
Åke Aldman, f.d.chefläkare  
Björn Löfqvist, Medicinteknisk chef, Länssjukhuset i Kalmar  
*Landstinget i Östergötlands län*  
Per Carlsson, professor  
Per-Anders Heedman, överläkare/processledare  
Rune Sjödahl, seniorprofessor.

## Uppgifter för Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen

Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen har till uppgift att identifiera och granska nya metoder (exklusive läkemedel) som står inför ett eventuellt införande i vården. Även metoder inom omvårdnad, rehabilitering och prevention är aktuella. Metodrådet ska också granska existerande metoder som eventuellt bör avvecklas. Utvärdering av vetenskaplig evidens ska ske ur ett medicinskt-, hälsoekonomiskt-, etiskt-, samhällligt- och patientperspektiv. Med vetenskaplig evidens menas det sammanvägda resultatet av systematiskt insamlade och kvalitetsgranskade forskningsresultat, som uppfyller bestämda krav på tillförlitlighet.

Metodrådets uppdrag:

1. Utvärdera vetenskaplig evidens för tillämpande av nya medicinska metoder inom Sydöstra sjukvårdsregionen på förslag av verksamma inom sjukvården samt av landstingets administrativa och politiska ledningar enligt de överenskomna rutiner som gäller i respektive landsting.
2. Stimulera till lokal uppbyggnad av kunskap om och tillämpning av vetenskaplig evidens i praktiskt sjukvårdsarbete i Sydöstra sjukvårdsregionen.
3. Samverka med SBU och andra motsvarande organisationer i Sverige till exempel genom att förmedla kunskaper om utvärderingar som dessa gjort och bidra till att resurserna för medicinsk utvärdering i landet används kostnadseffektivt.
4. Författa sina utvärderingar på ett enkelt och lättfattligt sätt och sprida dem så att vårdgivare och allmänhet kan tillägna sig kunskapen
5. Bedriva sin verksamhet med största möjliga kostnadseffektivitet.

Avgränsning:

- Metodrådet ska enbart uttala sig om frågeställningar som kan bearbetas med vetenskapliga metoder och inte ägna sig åt sjukvårdsstrategiska eller strukturella frågor.

Metodrådet har handboken "Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården" från SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering som ledstjärna i arbetet ([www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf](http://www.sbu.se/upload/ebm/metodbok/sbushandbok.pdf)) och graderar vetenskaplig evidens enligt det internationella GRADE systemet i fyra kategorier:

- Starkt vetenskapligt underlag
- Måttligt starkt vetenskapligt underlag
- Begränsat vetenskapligt underlag
- Otillräckligt vetenskapligt underlag

## Referenser

1. Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Paganelli G. Radioguided surgery of occult breast lesions. *Eur J Cancer*. 1998;34(1):204-5.
2. Feggi L, Basaglia E, Corcione S, Querzoli P, Soliani G, Ascanelli S, et al. An original approach in the diagnosis of early breast cancer: use of the same radiopharmaceutical for both non-palpable lesions and sentinel node localisation. *Eur J Nucl Med*. 2001;28(11):1589-96.
3. Gill G, Surgeons STGotRACo, Centre NCT. Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):266-75.
4. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*. 2006;106(1):4-16.
5. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T, et al. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(10):881-8.
6. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(9):599-609.
7. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-53.
8. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, et al. A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg*. 2008;247(2):207-13.
9. Shiozawa M, Lefor AT, Hozumi Y, Kurihara K, Sata N, Yasuda Y, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide and a magnetometer. *Breast Cancer*. 2013;20(3):223-9.
10. Douek M, Klaase J, Monypenny I, Kothari A, Zechmeister K, Brown D, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1237-45.
11. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with superparamagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope. *Breast*. 2014;23(2):175-9.
12. Rubio IT, Diaz-Botero S, Esgueva A, Rodriguez R, Cortadellas T, Cordoba O, et al. The superparamagnetic iron oxide is equivalent to the Tc99 radiotracer method for identifying the sentinel lymph node in breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(1):46-51.
13. Ghilli M, Carretta E, Di Filippo F, Battaglia C, Fustaino L, Galanou I, et al. The superparamagnetic iron oxide tracer: a valid alternative in sentinel node biopsy for breast cancer treatment. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015.

14. Pinero-Madrona A, Torro-Richart JA, de Leon-Carrillo JM, de Castro-Parga G, Navarro-Cecilia J, Dominguez-Cunchillos F, et al. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(8):991-7.
15. Barranger E, Ihrai T. Response to the article by Thill et al.: "The Central-European SentiMag study: sentinel lymph node biopsy with supermagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope". *The Breast* 2014. *Breast*. 2014;23(3):297.
16. Thill M, Kurylcio A, Welter R, van Haasteren V, Grosse B, Berclaz G, et al. Response to Barranger E, Ihrai T, response to the article by Thill et al.: "The Central-European SentiMag study: Sentinel lymph node biopsy with supermagnetic iron oxide (SPIO) vs. radioisotope". *The Breast* 2014, 23(2):175-9. *Breast*. 2014;23(5):692.
17. Imai K, Kawaharada Y, Ogawa J, Saito H, Kudo S, Takashima S, et al. Development of a New Magnetometer for Sentinel Lymph Node Mapping Designed for Video-Assisted Thoracic Surgery in Non-Small Cell Lung Cancer. *Surg Innov*. 2015;22(4):401-5.
18. Shiozawa M, Kobayashi S, Sato Y, Maeshima H, Hozumi Y, Lefor AT, et al. Magnetic resonance lymphography of sentinel lymph nodes in patients with breast cancer using superparamagnetic iron oxide: a feasibility study. *Breast Cancer*. 2014;21(4):394-401.
19. Barranger E, Delmas M, Ihrai T, Flipo B, Darcourt J. [Sentinel node biopsy in breast cancer using magnetic tracer: preliminary study]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014;42(7-8):490-3.
20. Pouw JJ, Grootendorst MR, Bezooijen R, Klazen CA, De Bruin WI, Klaase JM, et al. Pre-operative sentinel lymph node localization in breast cancer with superparamagnetic iron oxide MRI: the SentiMAG Multicentre Trial imaging subprotocol. *Br J Radiol*. 2015;88(1056):20150634.
21. Ahmed M, Usiskin SI, Hall-Craggs MA, Douek M. Is imaging the future of axillary staging in breast cancer? *Eur Radiol*. 2014;24(2):288-93.
22. de Lima Docema MF, Costa PA, de Andrade FE, Bevilacqua JL, Elias S, Cerri GG, et al. Magnetic resonance imaging-guided occult breast lesion localization and simultaneous sentinel lymph node mapping. *World J Surg Oncol*. 2014;12:320.

## Appendix 1

Referens	Studie-design	Population	Resultat	Kommentarer	Bidrar studien till att svara frågeställningen
Shiozawa et al. 2014 (18)	Jämförande prospektiv studie i ett japanskt centrum där SPIO detekterades både genom sin magnetism och med magnetresonans	9 kvinnor med bröstcancer utan påvisbart engagemang i armhålan.	Portvaktskörtel upptäcktes hos samtliga nio patienter och det var full överensstämmelse mellan detektionsmetoderna.		Lågt
Shiozawa et al. 2013 (9)	Jämförande prospektiv studie i ett japanskt centrum där båda metoderna användes hos patienterna	30 kvinnor med bröstcancer utan påvisbart engagemang i armhålan.	Portvaktskörtel upptäcktes hos 90 % (27/30) av patienterna med både teknetium och supermagnetiskt järnoxid. Portvaktskörtel upptäcktes hos 77 % (23/30) av patienterna med supermagnetiskt järnoxid och hos 80 % (24/30) av patienterna med teknetium.		Måttligt
Barranger et al. Frankrike, 2014 (19)	Jämförande prospektiv studie i ett franskt centrum där båda metoderna användes hos patienterna	10 kvinnor med bröstcancer utan påvisbart engagemang i armhålan.	Överensstämmelsen var 82,3 %. Tre körtlar visualiserades enbart med teknetium, men ingen enbart med supermagnetiskt järnoxid	Författarna fann flera återstående tekniska utmaningar med supermagnetiskt järnoxid metoden (15)	Lågt
Douek et al. Storbritannien 2014 (10)	Jämförande prospektiv studie i centra i England och i Holland där båda metoderna	160 kvinnor med bröstcancer utan påvisbart engagemang i armhålan.	Visualiseringen lyckades i 95 % av fallen med teknetium och i 94,4 % av fallen med SPIO metoden.		Högt

	användes hos patienterna				
Thill et al. Centraleuropa 2014 (11)	Jämförande prospektiv studie i fyra europeiska centra där båda metoderna användes hos patienterna	150 kvinnor med bröstcancer utan påvisbart engagemang i armhålan.	Visualiseringen lyckades i 97,3 % av fallen med teknetium och i 98,0 % av fallen med SPIO metoden.	Undersökningen kräver enbart kort tid. Den patient som krävde längst tid tills markören hade migrerat färdigt var klar på 160 minuter.	Högt
Rubio et al. 2015, Spanien (12)	Jämförande prospektiv studie där båda metoderna användes hos patienterna	120 kvinnor med bröstcancer utan påvisbart engagemang i armhålan.	Visualiseringen lyckades i 95,7 % av fallen med teknetium och i 98,3 % av fallen med SPIO metoden. Samstämmigheten var 98,2 %	En viss risk att bedömningen med ena metoden har påverkat bedömningen med den andra.	Högt
Ghilli et al. 2015, Italien (13)	Jämförande parad non-inferior studie i tre italienska centra	193 kvinnor med bröstcancer utan påvisbart engagemang i armhålan.	Samstämmigheten mellan teknetium- metoden och SPIO metoden var 97,9 %. Teknetium metoden upptäckta 99 % av engagemang av portvaktsskörteln jämfört med 97,9 % för supermagnetiskt järnoxid metoden.	47 % av patienterna fick svagt brun färg kring injektionsstället efter injektion med supermagnetisk järnoxid.	Måttligt
Pouw et al. Holland och England 2015 (20)	Jämförande prospektiv studie där både magnetisk undersökning och magnetresonansundersökning användes hos patienterna, den senare även preoperativt.	11 kvinnor med bröstcancer utan påvisbart engagemang i armhålan.	11/11 portvaktsskörtlar upptäcktes preoperativt med magnetresonansundersökning preoperativt och 10/11 inträoperativt med magnetundersökningen.		Lågt
Pinero-Madrona	Jämförande prospektiv	181 kvinnor med	Samstämmigheten mellan teknetium- metoden och SPIO	321 lymfkörtlar	Högt

et al. Spanien, 2015 (14)	studie där båda metoderna användes hos patienterna	bröstcancer utan påvisbart engagemang i armhålan.	metoden var 99,4 %. Teknetium metoden upptäckta 98,3 % av engagemang av portvaktsskörteln jämfört med 97,8 % för supermagnetiskt järnoxid metoden.	avlägsnades och undersöktes vid operationern a. Det visade sig att supermagneti skt järnoxid underlättade upptäckt av metastaser i lymfkörtlar i hela preparat tagna från pattienter vid operation	
Thill et al. 2014 Tyskland (11)	Prospektiv, multicenter och multinationel I non- inferiority studie	150 patienter	Studien visar att magnetmetoden (Superparamagnetic iron oxide SPIO) är en tillförlitlig och enkel metod som fungerar som ersättare för traditionell isotop- metod.  Studien säger också att isotop- metoden, vilken kan kombineras med blåfärgning, är den mest noggranna metoden men att de nackdelar isotoperna medför, samtidigt som magnetmetodens höga noggrannhet gör att magnetmetoden är att föredra.  Det kan dock finnas skillnader i SPIO-metodens mätonoggrannhet beroende på patientens ålder och BMI vilket kan behöva studeras vidare.  Det måste också noteras att andra tillverkares SPIO-lösningar och utrustningar kan ge andra noggrannhetsresultat vilket innebär att de olika produkterna måste utvärderas innan beslut om införande sker.	Studien är sponsrad och utförd på uppdrag av tillverkaren Sysmex. En av författarna har fått arvode av Sysmex efter konsult- och föredragsupp drag.  Artikeln beskriver inte ev. nackdelar med magnet- metoden som t.ex. kalibreringsi ntervall, storlek på prob, interferens med metalliska material, är tekniken tillräckligt utvecklad osv.	Medel
M.Ahmed et.al. 2014 Storbritan nien (21)	Artikel baserad på studier.		Artikel handlar i huvudsak om SPIO som kontrast vid MR och ultraljudstekniker för undersökning av portvaktsskörtel.		Lågt

de Lima Docema et al. 2014 Brasilien (22)	Deskriptiv, retrospektiv studie av data		Artikeln beskriver MR-teknik och inte SPIO i kombination med magnetmetoden.		Måttligt
Douek et.al. 2014 Storbritanien (10).	Multicenter Fas II	160 patienter från sju center i UK och Holland.	Artikeln skriven av de som utvecklat SPIO-metoden. Artikeln visar att magnetmetoden inte är sämre än konventionell isotopteknik. Artikeln noterar också att magnet-metoden inte alltid identifierade samma körtlar som isotop-metoden.  Artikeln menar att tekniken behöver utvecklas men eftersom den publicerades 2013 har troligen utveckling skett.	Eftersom SPIO-lösningar används vid andra diagnostiker är det viktigt att endast CE-märkta SPIO-lösningar, som är avsedda att användas tillsammans med den aktuella utrustningen, används.	Måttligt
Ghilli et.al 2015 (13)	Prospektiv, parad, multicenter, non-inferiority studie.	193 patienter	Studien pekar på att EU from 2016-01-01 kommer kräva att bröstcancerpatienter behandlas på specialistkliniker med minst 150 nya fall per år.  Studien visar också att ingen väsentlig negativ skillnad mot konventionell teknik finns och att magnetmetoden kan vara ett alternativ där isotopteknik saknas.	Även om den här artikeln är sponsrad av tillverkaren Sysmex innehåller den en kort beskrivning över metodens nackdelar.	Måttligt
Rubio et. al. 2015 (12)	Prospektiv,	120 patienter	Studien menar att SPIO-metoden är jämförbar med isotopmetoden vad gäller noggrannhet och har stora fördelar i och med att radioaktiv strålning undviks.  Artikelförfattarna skriver att dom identifierat skillnader mellan SPIO och isotoper och att skillnaden minskar i takt med antalet patienter.	Artikeln baseras på en studie som startade 2013. Utrustningen och metoden har sannolikt utvecklats sedan dess.  Sysmex har sponsrat studien.	Måttligt