

Sentinel lenf nodu örnekleme esnasında uygulanan boya sonucunda görülen yan etkiler

ADVERSE REACTIONS TO BLUE DYE INJECTIONS DURING SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY

Ali İbrahim SEVİNÇ¹, Süleyman Özkan AKSOY¹, Merih Güray DURAK²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, İzmir

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İzmir

ÖZ

Amaç: Sentinel lenf nodu biyopsisi pek çok meme kanserli hastanın cerrahi tedavisi için aksiller lenf nodu diseksiyonuna alternatif olarak uygulanabilir. Çalışmamızın amacı, erken evre (T1-T2, N0, M0) meme kanserli hastalarda radyokolloid enjeksiyonu ile kombine veya tek başına mavi boya kullanılarak yapılan sentinel lenf nodu biyopsilerinde karşılaştığımız yan etkileri bildirmektir.

Gereç ve yöntem: Kliniğimizde erken evre meme kanseri nedeni ile Mayıs 1998 - Nisan 2017 tarihleri arasında yapılmış 1374 adet sentinel lenf nodu biyopsisi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Sentinel lenf nodu biyopsisi yapılan hastalardan 315 tanesinde boya kullanıldı. Bu hastaların 12 tanesinde (%0,4) alerjik reaksiyon görüldü. Hastaların hastanede kalış sürelerinde değişiklik olmadı ve adjuvan tedavilerini gecikme olmaksızın aldılar.

Sonuç: Mavi boyanın yol açtığı alerjik reaksiyonlardan korunmak için sadece radyoizotop ile işlem yapılabilir. Mavi boya uygulanması gereken olgularda ise doku üzerindeki toksik etkilerinden ötürü intradermal enjeksiyonlar yerine derin parankimal enjeksiyonlar tercih edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Sentinel lenf nodu, mavi boya, yan etki

ABSTRACT

Objective: Sentinel lymph node biopsy for breast cancer surgical treatment has been used as an alternative of axillary dissection in most cases. The aim of our study is to report the rate of adverse reactions during sentinel lymph node biopsies in early stage (T1-T2, N0, M0) breast cancer patients.

Material and method: We retrospectively reviewed 1374 consecutive SLNBs patients for early stage breast cancer between May 1998 and April 2017 in our clinic.

Results: Blue dye was used in SLN biopsies in 315 patients. An allergic reaction occurred in 12 of these patients (0.4%). The patients' stay in the hospital did not change and they received adjuvant treatment without delay.

Conclusion: Sentinel lymph node biopsy can be performed using only radioactive colloid injection to protect against the allergic reactions caused by the blue dye. Deep parenchymal injections may be preferred instead of intradermal injections due to toxic effects on the tissue in cases where blue dye should be applied.

Keywords: Sentinel lymph node, blue dye, side effect

Ali İbrahim SEVİNÇ
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi AD
İZMİR

Meme kanserli hastalarda en iyi prognostik belirteç, aksiller lenf nodu tutulumudur. Seviye I ve II bölgesini içeren aksiller lenf nodu diseksiyonu (ALND) lenf nodlarının değerlendirilmesi için yapılan geleneksel bir işlemdir. Fakat ALND sonrasında, lenfödem, aksiller sinirlerin hasarı, kronik omuz ağrısı, kolda güçsüzlük ve omuz eklem fonksiyonlarında bozulma gibi bazı komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Küçük meme tümörlerinde ve klinik-radyolojik olarak aksillası negatif olarak değerlendirilen hastalara yapılan ALND sonrası, 1/2 sinde aksiller lenf nodu metastazı saptanmaktadır. Ayrıca ALND'nun sağ kalım üzerine etkisi de tartışmalıdır (1,2). Bu nedenle aksiller lenf nodu tutulumunun belirlenmesinde daha az morbiditeye neden olan yöntemlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır (3-6).

Meme kanseri tümör yatağından, tüm aksillaya yayılmadan önce bir veya birkaç lenf noduna yayılmaktadır (7). Sentinel lenf nodu (SLN) primer tümörün lenfatik kanallar aracılığıyla drene olduğu ilk lenf nodu veya nodlarıdır. Günümüzde bize aynı bilgileri verebilen ve daha az komplikasyona yol açan sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNBx) tekniği ile bu lenf nodlarının belirlenmesi ve histolojik inceleme için eksize edilmesi işlemi gerçekleştirilerek erken evre meme kanserli hastada ALND'na alternatif bir metod olarak rutin bir işlem olarak uygulanmakta ve bu yöntemle SLN da metastaz saptanmaması, diğer aksiller lenf nodları hakkında da bilgi vererek gereksiz ALND'dan kaçınılmasını sağlamaktadır (8-10). Bunun için vital boya, radyokolloid tek başlarına veya kombine olarak kullanılabilir.

Primer tümör çevresine veya areola etrafına vital boya veya radyokolloid enjeksiyonu ile tümör hücreleri ile aynı lenfatik yolu kullanılarak aynı lenf noduna ulaşması ve SLN'un tespit edilmesi esasına dayanır. Bu amaçla indigokarmen, indosiyanin yeşili, sky mavisi, Berlin mavisi, karbonklorofil, izosulfan mavisi, patent mavisi ve metilen mavisi kullanılmıştır. Son zamanlarda ise en sık kullanılan izosulfan mavisi, metilen mavisi ve patent mavisidir.

İzosulfan mavisi meme kanserinde SLN saptamak için ilk kullanılan boyadır. Enjeksiyondan sonra lokal proteinlere özellikle albumine bağlı olarak taşınmaktadır. SLN'ye taşınırken lenfatik kanallar da boyanır. Genellikle %1'lik çözeltileri kullanılır. Yapılan çalışmalarda, deride mavi lekelenme, pulse oksimetrede oksijen satürasyonun yanlış okunması, vücut sıvılarının boyanması, alerjik ve anaflaktik reaksiyonlar gibi yan etkileri saptanmıştır (11).

Metilen mavisi, metiltionin hidroklorit içerir ve çözeltilerinde koyu mavi renk alır. Genel tıpta (Barret özefagusu, fistül traktı tanısı gibi) tanısal çalışmalarda sıklıkla kullanılır. Yüksek dozlarda methemoglobinemiye neden olmaktadır. Oldukça ucuz olması kolay ulaşılması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Pulse oksimetrede oksijen satürasyonun yanlış ölçülmesi ve cilt reaksiyonlarına neden olur. Bu yan etkiler izosulfan mavisine göre daha hafiftir (11). Metilen mavisi intradermal uygulandığında cilt nekrozuna yol açabilmektedir.

Literatürde ortalama olarak % 1,8 (%0,1-%2,8) arasında boya kullanımına bağlı olarak gelişen deride mavi lekelenme, pulse oksimetrede oksijen satürasyonun yanlış okunması, vücut sıvılarının boyanması, cilt nekrozu, alerjik ve anaflaktik reaksiyonlar gibi hipersensitivite reaksiyonları bildirilmektedir. Bu durumun sebebi olarak da bu boyaların izomerlerinin endüstride kumaş boyası, kozmetik, deterjan, boya, mürekkep, antifriz, laksatif ve suppozitüvarlarda kullanılması gösterilmektedir. Daha önceden bunlar gibi pek çok ürünle karşılaşma sonucunda hastalarda vital boyalara karşı sensitizasyon geliştiği düşünülmektedir (12-14). Her iki boya da idrar ve safra ile atılmaktadır. Bu nedenle deride boyanma ve 24 saat boyunca idrar ve dışkıda oluşabilecek geçici renk değişiklikleri konusunda hastalar bilgilendirilmelidir (15-17).

Bu çalışmada radyokolloid enjeksiyonu ve vital boya kullanılarak yapılan sentinel lenf nodu biyopsilerinde karşılaştığımız yan etkileri bildirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada kliniğimizde Mayıs 1998 - Nisan 2017 tarihleri arasında yapılmış 1374 adet SLNBx sonuçları retrospektif olarak incelendi. Lenfosintigrafi için 0,8 miliküri Tc-99m nanokolloid tümörün etrafındaki dört kadrana subdermal ve tümörün içine cerrahinin başlamasından 2-4 saat önce enjekte edildi ve sintigrafik görüntüler alındı. SLN gama prop yardımı ile saptandı. Boya olarak kullanılan metilen mavisi veya izosulfan mavisi, 5 ml periareoler ve peritümoral intradermal veya subdermal olarak enjekte edildi. Alerjik reaksiyonlar üç tipte sınıflandırıldı:

Grade I reaksiyon: Ürtiker, kaşıntı, mavi döküntüler, yaygın kızarıklık.

Grade II reaksiyon: Geçici hipotansiyon (Sistolik P<70 mm Hg) (vazopressor gerektirmiyor)

Grade III reaksiyon: Hipotansiyon /sistolik P<70 mm Hg) (vazopressor gerektiriyor)

BULGULAR

Kliniğimizde yapılan SLN biyopsilerinde 189 hastaya izosulfan mavisi, 126 hastaya ise metilen mavisi olmak üzere 315 hastada boya kullanıldı. Bu hastaların 12 tanesinde (%0,4) alerjik reaksiyon görüldü (Resim 1). Bu reaksiyonlar ürtiker, yaygın kızarıklık veya kaşıntıdır. Bu hastalarda kalıcı bozukluk görülmedi. Hastaların hastanede kalış sürelerinde değişiklik olmadı. Metilen mavisinin intradermal olarak uygulandığı 2/126 (%0,1) hastada enjeksiyon sahasında enfeksiyon ve nekroz görüldü. Bu iki hastaya nitrofurazon krem uygulandı ancak hastaların ikisine de debrütman gerekti (Resim 2). Hastalar adjuvan tedavilerini gecikme olmaksızın aldılar (Tablo I).

Tablo I. Uygulanan mavi boya tipleri, uygulanma yerleri ve oluşan yan etkiler

Boya	Uygulama yeri	Grade	Grade	Grade
		I	II	III
İzosulfan mavisi (n=189)	İntradermal	4(%0.2)	-	-
	Subdermal	-	-	-
Metilen mavisi (n=126)	İntradermal	8(%0.6)	-	-
	Subdermal	-	-	-



Resim 1. Metilen mavisi enjeksiyonu sonrası oluşan ciltte oluşan eritem ve nekroz



Resim 2. Metilen mavisi enjeksiyonu sonrası kesi yerinde gelişen yara ayrılması

TARTIŞMA

Günümüzde erken evre meme kanserlerinde SLN nin tespiti için radyoizotop ve boyanın birlikte kullanılması önerilen tekniktir. Bu kombine teknik ile sentinel lenf nodu %99 oranında tespit edilebilmektedir (1-3). Ancak deneyimin artışına bağlı olarak sadece radyoizotop kullanılarak da benzer sonuçlar alınabilir.

Literatürde derleme, klinik seri ve vaka takdimleri şeklinde yapılan çalışmalarda boya kullanımına bağlı grade I reaksiyon %69-87, grade II reaksiyon %3,2-8, grade III reaksiyon ise %1,1 olarak bildirilmiştir. Alerjik semptomların ciddiyetine göre grade I ve II olgularda kortikosteroid, antihistaminik ve kristaloid sıvılarıyla volüm replasmanı yapmak gerekir. Grade III olgularda ise yoğun bakım desteği gerektirebilecek vazopressör uygulaması gerekebilir (18). Bu çalışmaların sonucuna göre SLN nu saptamak için radyoizotop tek başına kullanılabilir. Bizim olgularımızda sadece 12 (%0,4) olguda grade I reaksiyon görülmesine rağmen olası alerjik reaksiyonlardan kaçınmak için sadece radyoizotop ile işlem yapılmaya devam edildi.

Literatürde mavi boya enjeksiyonlarının intradermal veya derin intraparankimal yapılabileceği ve her ikisinde de benzer oranlarda SLN'nun saptanabildiği bildirilmiştir. Ancak intradermal enjeksiyonlar sonrasında ciltte yaygın eritematöz lezyonlar, nekrotik ve süperfisiyel ülserlerin geliştiği gösterilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da mavi boyanın intradermal olarak uygulandığı 2/126 (%0,1) hastada enjeksiyon sahasında enfeksiyon ve nekroz görüldü. Bu yüzden SLNBx de, radyokoloid ve mavi boyanın birlikte kullanıldığı kombine teknikten vazgeçilerek sadece radyokoloid madde kullanılarak gerçekleştirilmeye başlandı. Yalnızca radyoizotop ile görüntülenemeyen ve SLN'nun tespiti için boya kullanılması gereken hastalarda cilt üzerindeki toksik etkilerinden ötürü intradermal enjeksiyonlar şeklinde uygulanmaya son verilerek derin parankimal enjeksiyonlara geçildi. Sonuç olarak, yeterli tecrübe olduğu durumlarda, boya komplikasyonlarından kaçınmak için tek başına radyonüklid madde ile SLNBx

yapılabilir, mavi boyanın kullanılacağı olgularda intradermal enjeksiyonlar yerine subdermal, subareolar ve derin parankimal enjeksiyonlar tercih edilmelidir. Ayrıca hastalardan aydınlatılmış onam alınırken mavi boya kullanımı sonucunda gelişebilecek ve hayatı tehdit edebilecek anafilaktik, alerjik reaksiyonlar ve re-operasyon gerektirebilecek deri reaksiyonları hakkında da bilgilendirme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Newman EA, Newman LA. Lymphatic mapping techniques and Sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Surg Clin N Am* 2007;87:353-364.
2. Sanghani M, Balk EM, Cady B. Impact of axillary lymph node dissection on breast cancer outcome in clinically node negative patients. *Cancer* 2009;115:1613-1620.
3. Fisher B, Wolmark N, Bauer M, et al. The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:765-72.
4. Reger V, Beito G, Jolly PC. Factors affecting the incidence of lymph node metastases in small cancers of the breast. *Am J Surg* 1989;157:501-2.
5. Dowlatshahi K, Snider HC, Kim R. Axillary node status in nonpalpable breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1995;2:424-8.
6. Nwariaku FE, Euhus DM, Beitsch PD, et al. Sentinel lymph node biopsy, an alternative to elective axillary dissection for breast cancer. *Am J Surg* 1998;176:529-31.
7. Tanis PJ, Nieweg OE, Olmos RAV, Rutgers EJ, Kroon BR. History of sentinel lymph node and validation of the technique. *Breast Cancer Res* 2001;3:109-112.
8. Chen SL, Iddings DM, Scherri RP, Bilchik AJ. Lymphatic mapping and sentinel node analysis: current concepts and applications. *CA Cancer J Clin* 2006;56:293-309.
9. Filippakis GM, Zografos G. Contraindications of sentinel lymph node biopsy: Are there any really? *W J Surg Oncol* 2007;5:10-21.

10. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early stage breast carcinoma. A metaanalysis. *Cancer* 2006;106:4-16.
11. Masamat Y, Shenoy H, Speirs V, Hnaby A, Horgan K. Properties and characteristics of the dyes injected to assist axillary sentinel lymph node localization in breast surgery. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:381-384.
12. Parvaiz MA, Isgar B. Anaphylaxis and blue urticaria associated with patent blue V injection. *Anaesthesia*. 2012;67:1275-6.
13. Howard JD, Moo V, Sivalingam P. Anaphylaxis and other adverse reactions to blue dyes: a case series. *Anesth Intensive Care*. 2011;39:287-92.
14. Brenet O, Lalourcey L, Queinnec M, et al. Hypersensitivity reactions to Patent Blue V in breast cancer surgery: a prospective multicentre study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:106-11.
15. Shinzato JY, Marcaccini ACP, Brag AFA, et al. Reação anafilática ao corante azul patente durante biópsia do linfonodo sentinela em câncer de mama inicial - Relato de caso. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006;28:728-32.
16. Del Massa EC, Grion LFC, Ghaname NS. Reação alérgica ao azul patente. *São Paulo Med J*. 2005;123:53.
17. Tripathy S, Nair PV. Adverse drug reaction, patent blue V dye and anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2012;56:563-6.
18. Albo D, Wayne JD, Hunt KK, Rahlfs TF, Singletary SE, Ames FC, Feig BW, Ross MI, Kuerer HM. Anaphylactic reactions to isosulfan blue dye during sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg* 2001;182:393-8.
19. Stradling BS, Aranha G, Gabram S. Adverse skin lesions after methylene blue injections for sentinel lymph node localization. *Am J Surg* 2002;184:350-52.