

# Sentinel lenf nodu biyopsisi sonrası her iki memede metilen mavisine karşı gelişen alerjik reaksiyon

## Allergic reaction against methylene blue in both of the breasts after sentinel lymph node biopsy

Kağan Gökçe<sup>1</sup>, Mehmet Aslan<sup>1</sup>, Serkan Akbulut<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Adana Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Adana, Türkiye

İletişim: Kağan Gökçe; kgngkc@hotmail.com

### ÖZET

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) meme kanserinin evrelemesinde standart yaklaşımdır. Mavi boya, lenfosintigrafi ve sentimag SLNB için tanımlanmış önemli metotlardır. Diğer iki yöntemle kıyaslandığında mavi boya kullanımı daha yaygın ve daha ekonomiktir. Patent mavisini, izosülfan mavisini ve metilen mavisini sentinel lenf nodunun (SLN) tespiti için kullanılan üç önemli temel boyalardır. Metilen mavisini diğer mavi boyalara göre çok daha kolay ulaşılabilir ve daha ucuzdur. Metilen mavisinin meme kanseri ameliyatı esnasında parankime enjekte edilmesi güvenlidir ancak bazı olgularda alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu olguda 83 yaşında, sağ taraf meme kanserli, kadın hasta sunulmuştur. Hasta segmental mastektomi ve SLNB ile tedavi edildi. SLNB için metilen mavisini kullanıldı. Ameliyattan sonra her iki memede eritem görüldü. Vaka takdiminin amacı metilen mavisine karşı gelişen bu nadir alerjik reaksiyonu sunmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Alerjik Reaksiyon, Eritem, Metilen Mavisini, Sentinel Lenf Nodu.

### SUMMARY

The sentinel lymph node biopsy (SLNB) is the gold standard in staging of breast cancer. Blue dye, lymphoscintigraphy and sentimag are three main methods described for SLNB. Blue dye use for SLNB is more cost-effective when compared to other two methods. Patent blue, isosulfan blue and methylene blue are vital dyes, which are used to identify the sentinel lymph node (SLN). Methylene blue is easily available and less expensive than other dyes. Injection of methylene blue into the parenchyma to identify SLN is safe during breast cancer operation, although in some cases allergic reactions have been reported. In this case a 83 years old female patient with right side breast cancer has presented. The patient was treated with partial mastectomy and SLNB. Methylene blue dye was used for SLNB. After operation erythema has seen in both of the breasts. The aim of the case report is to present this rare allergic reaction against methylene blue dye.

**Keywords:** Allergic Reaction, Erythema, Methylene Blue, Sentinel Lymph Node.

## GİRİŞ

Meme kanserinde aksiller tutulum tek başına, bağımsız prognostik faktördür. Bununla birlikte aksillada metastazı olmayan hastalarda aksillanın tam diseksiyonu oluşabilecek morbidite göz önüne alındığında gereksizdir. Guiliano, 1994 yılında meme kanserli hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) tekniğini ve sonuçlarını yayınlamıştır. SLNB tekniği uygulanmaya başlanmıştır (1). Günümüzde erken evre meme kanserli olgularda meme koruyucu cerrahi ve SLNB standart tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir (2).

Mavi boya kullanılarak lenfatik haritalama, lenfosintigrafi ve sentimag SLNB için tanımlanmış 3 ana metottur. Sentimag son zamanlarda kullanımına başlanmış, bugün için maliyeti oldukça yüksek, manyetik SLN işaretleme yöntemidir. Lenfosintigrafide olduğu gibi radyoaktif madde olmaması ve mavi boyalara karşı gelişen alerjik reaksiyonların görülmemesi açısından avantajlı bir yöntem olabilir (3). Sentimag kullanım oranı diğer iki yöntemle göre çok daha düşüktür. SLNB için kullanılan standart yöntem, mavi boya ve lenfosintigrafinin ayrı ayrı veya birlikte kullanımudur. Dünya genelinde 24 prospektif randomize çalışmanın değerlendirildiği en geniş kapsamlı meta-analiz çalışmasında bu yöntemlerin birlikte kullanımı ve ayrı ayrı kullanımı karşılaştırılmıştır. Meme kanserinde SLN tespiti için iki yöntemin birlikte kullanımının, mavi boya ve lenfosintigrafinin tek tek kullanımına karşı belirgin bir üstünlüğü söz konusudur (OR=2.03, % 95 CI 1.53-2.69, P<0.05) (4).

Lenfosintigrafi nükleer tıp bağımlı, uzun eğitim süreci ve radyoaktif madde kullanımı gerektiren bir yöntemdir; dolayısıyla her cerrahi merkezinde uygulanmamaktadır. Mavi boya ile lenfatik haritalama sonrasında cerrahi yöntemle görerek diseksiyon SLN tespiti için en çok uygulanan metottur. Patent mavisi (PM), İzosülfan mavisi (İM) ve metilen mavisi (MM) SLN tespiti için kullanılan değişik boyalardır. MM günümüzde en az tercih edilen boyadır ancak daha kolay elde edilebilir olması ve daha ucuz olması nedeniyle özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha çok kullanılmaktadır (5). MM' nin SLN tespitinde diğer boylarla aynı başarı oranına sahip olduğu ve daha düşük anaflaksi riski taşıdığı bildirilmiştir (6,7).

## OLGU SUNUMU

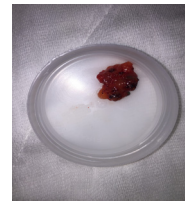
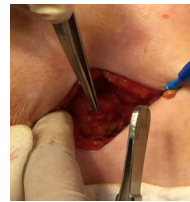
83 yaşında, kadın hasta sağ memesinde ele gelen kitle şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Daha öncesinde yapılmış olan bir tetkiki yoktu. Yapılan fizik muayenede sağ meme alt dış kadranda ele gelen 3 cm' lik kitle

lezyon saptandı. Sağ aksillada lenf nodu palpe edilmedi. Sol meme ve sol aksilla muayenesi doğaldı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde; CA-15-3: 14.6 U/ml, CA-125: 8.9 U/ml, CEA: 1.6 ng/ml, AFP: <1.00 ng/ml, CA-19-9: 12.82 U/ml, ALT: 11 IU/L, AST: 10 IU/L, BUN: 20 mg/dl, Kreatinin: 0.91 mg/dl, Sodyum: 140 mEq/L, Potasyum: 5 mEq/L, Kalsiyum: 9.3 mg/dl, aPTT: 27.4 s, Protrombin Zamanı: 13.8 s, INR: 1.07, Hct: % 41.6, Hgb: 13.4 gr/dl, WBC: 8.4 K/uL, Plt: 230 K/uL olarak tespit edildi ve tüm değerler doğal sınırlardaydı.

Hastanın yapılan mamografi tetkikinde sağ meme dış orta kısımda 21X16 mm boyutlarında, düzensiz konturlu, çevre dokularda çekintiye neden olan, mikrokalsifikasyonların eşlik ettiği dens kitlesel lezyon ve her iki aksillada yağlı hilusları izlenen lenf nodları tespit edildi. Her iki memenin ultrasonografik (USG) incelemesinde sağ meme dış orta kısımda, meme parankimine göre hipervasküler olan, düzensiz konturlu, periferik hiperekojen, kalsifikasyonların eşlik ettiği, 19X16 mm boyutlarında, hipoekojen solid kitle ve her iki aksillada en büyüğü 17X9 mm boyutunda olan, yağlı hilusu izlenen lenf nodları tespit edildi. Lezyondan USG eşliğinde TRU-CUT biyopsi yapıldı. Patolojik inceleme sonucu invazif duktal karsinom, nükleer grade: 2 olarak rapor edildi.

Hastaya ameliyat öncesi evreleme amacı ile Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) tetkiki yapıldı. PET sonucunda sağ meme alt dış kadranda 17X13 mm boyutlarında primer malignite ile uyumlu yoğun FDG tutulumu gösteren kitlesel lezyon (SUVmax=5.88) tespit edildi. Her iki aksillada patolojik FDG tutulumu görülmedi. Uzak metastaz saptanmadı.

Klinik olarak aksillada tutulumu olmayan hasta için meme koruyucu cerrahi ve SLNB planlandı ve ameliyata hazırlandı. Operasyondan 10 dakika önce, 5 cc, % 1' lik steril metilen mavisi periareolar bölgeye intraparankimal olarak enjekte edildi. Hasta opere edildi. Yapılan sağ aksiller diseksiyonda boyalı sentinel lenf nodu bulundu (Şekil 1a) ve eksize edildi (Şekil 1b)



. Sağ memeden yapılan eliptik sirkümareolar insizyonla, pektoral majör kası fasyasını da içeren meme koruyucu cerrahi uygulandı (Şekil 1c).



Kitlenin eksize edildiği alan klipslerle işaretlenerek radyoterapi için hazırlık yapıldı.

Postoperatif (PO) 2. günde periareolar bölgede kızarıklık ve ciltte kalınlaşma tespit edildi. Her iki yara yerinde enfeksiyon ya da iyileşme kusuru saptanmadı. PO 3. gün aksilladaki ve meme lojundaki her 2 aspiratif dren, gelen olmaması üzerine çekildi. PO 5. günde sağ memede orta hatta doğru yayılan kızarıklık tespit edildi. Lezyon ilk olarak selülit olarak değerlendirildi. Meme USG' si yapıldı. USG tetkikinde sağ memede MKC yapılmış olan alanda cilt düzeyinden 2 cm derinlikte 40X36X20 mm boyutlarında sınırlanmış sıvı koleksiyonu tespit edildi. Ayrıca sağ memede yaygın olarak cilt, ciltaltı yumuşak dokuda ödem ile uyumlu, kalınlık ve ekojenite artışı tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde CRP: 0.20 mg/dL, Hct: % 39.4, Hgb: 12.9 gr/dl, Plt: 254 K/uL, WBC: 8.84 K/uL, NEU: 4.29 K/uL, NEU%: 51.1 olarak doğal sınırlarda ölçüldü; sedimantasyon 1. Saat: 22 mm/saat ile minimal yüksekti. Koleksiyon olan bölge steril şartlarda enjektör yardımı ile drene edildi. Steril seroma olduğu görüldü ve herhangi bir üreme saptanmadı.



Ampirik olarak ampicilin-sulbaktam tedavisi başlandı ancak PO 7. günde her iki memede yaygın kızarıklık görüldü (Şekil 2).

Sağ memedeki eritem sol memeye göre daha fazla ve belirgindi. Enfeksiyon parametrelerinin negatif olması üzerine alerjik reaksiyon ön tanısı ile dermatoloji konsültasyonu istendi. Her iki memede görülen lezyonun metilen mavisine karşı gelişen alerjik reaksiyona bağlı yaygın eritem olduğu tespit edildi. Hastaya metilprednisolon 40 mg 1X1 (i.v.), feniramin hidrogen maleat 45.5 mg 2X1 (i.v.) tedavisi başlandı, aynı gün dramatik iyileşme görüldü ve tedaviye devam edildi.

Patoloji sonucunda cerrahi sınırları negatif olan 2.5X1.9X1.2 cm boyutlarında invazif duktal karsinom saptandı. 2 adet mavi boyalı sentinel lenf nodunda metastaz saptanmadı. Raporda nükleer grade: 3, lenfovasküler invazyon yok, perinöral invazyon yok, östrojen reseptörü: negatif, progesteron reseptörü: negatif, C-ERB B-2: pozitif, Ki 67: % 20-25 olarak belirtilmişti. Hastalık evresi pT2N0M0 olan hasta kemoterapi ve radyoterapi planlanarak ve her iki memedeki eritem iyileşmiş olarak taburcu edildi.

## TARTIŞMA

1966 yılında ilk defa Kopp, iki olguda PM' sine karşı gelişen anaflaktik reaksiyonu sunmuştur (8). Bu tarihten itibaren lenfatik haritalama ve mavi boya kullanımı sonrası gelişen bazı alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. SLNB için mavi boya kullanımı sonrası ürtiker, ciltte kızarıklık, döküntü, ciltte mavi tatuaj, eritem gibi lokal lezyonlar; hipotansif atak, anaflaktik şok gibi sistemik reaksiyonlar literatürde zaman zaman bildirilmiştir.

Metiltionin hidroklorit; bilinen adıyla MM dokularda toksik etki gösterebilir. Kolaylıkla okside olup formaldehit oluşturur. MM toksik etkisini özellikle zayıf perfüze olan dokularda gösterir. Makrofajlar tarafından yabancı cisim olarak algılanır ve yutulur; bu durum lokal enflamasyonla sonuçlanır. Dokuda oluşan eozinofilik infiltrasyon ve fibrinoid nekroz, iskemik ülserasyonlara yol açar. Ciltte eritem, iskemi, nekroz görülebilir. MM' nin derin parankimal dokuya enjeksiyonu, yüzeysel cilt ve cilt altı dokuya enjeksiyonuna göre daha az cilt komplikasyonu ile sonuçlanır. Seyreltilmiş MM kullanmak komplikasyonları azalttığı gibi lenfatik haritalama başarı oranını da düşürmez. 256 hastanın % 1' lik steril MM kullanılarak yapılan SLNB sonrası USG ile takiplerinde 36 hastada beklenmeyen fokal lezyonlar tespit edilmiştir. Bu lezyonlar ameliyat sahasında değil; MM enjeksiyon sahası olan periareolar ve retroareolar bölgelerde görülmüştür. 26 hastada periareolar bölgede, diğer 10 hastada ise retroareolar bölgede tespit edilmiştir. 24 hastada cilt altı yağlı dokuda nekroz, 12 hastada glandüler hipokoik lezyon görülmüştür. MM ile SLNB sonrası enflamatuvar yabancı cisim reaksiyonları gelişebilir. USG ile takiplerde nüks tümörü taklit eden lezyonlar saptanabilir (9).

PM ve MM kullanılarak yapılan prospektif randomize çalışmada 69 hasta PM, 71 hasta MM kullanılarak SLNB yapılmıştır. PM kullanılan grupta SLN bulunma oranı % 68.1 iken MM kullanılan grupta bu oran % 60.6' dır. Çalışmanın sonucu 2 grup arasında istatistiksel farklılık olmadığını göstermiştir (p<0.05). SLN bulunma oranları günümüzdeki başarı oranlarıyla kıyaslandığında düşüktür. Ancak araştırmancının yapıldığı merkez eğitim hastanesi olduğu için cerrahlar henüz öğrenme eğrisinin başındadır (6). Giuliano ve arkadaşlarının SLNB' nde deneyimleri arttıkça SLN belirleme oranları % 66' dan % 94' e yükselmiştir (10).

MM kullanımı esnasında ve sonrasında eritem, iskemi, nekroz gibi lokal cilt reaksiyonlarından hipotansiyon, taşikardi, anaflaktik şoka kadar uzanan sistemik bazı alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Lokal alerjik reaksiyonlar genellikle cilt ve cilt altı enjeksiyonları sonrası görülmüştür.

Sistemik reaksiyonlar ise oldukça nadirdir. Bazı hastalara yapılan alerji testlerinde PM ve MM çapraz reaksiyon göstermişlerdir. MM ve PM' ne karşı gelişen anaflaktik reaksiyon insidansı % 0.06 ile % 2.7 arasındadır. Ortalama % 0.71' dir (11). ALMANAC çalışmasında SLNB için mavi boya kullanımı sonrası minör alerjik reaksiyon görülme oranı 5853 hastada 51 hasta ile % 0.9 olarak bildirilmiştir (12). MM ve PM karşılaştırıldığında SLN tespit etme başarı oranları aynıdır. Bununla birlikte MM daha güvenli ve daha ucuzdur ancak intradermal uygulamalarda eritem, ülserasyon, cilt nekrozu nadir de olsa görülebilir.

## SONUÇ

SLNB için seçilen yöntem ve mavi boya tipi, cerrahi deneyim ve cerrahi merkezin teknik imkanlarına göre değişkenlik gösterebilir. SLNB için yalnızca MM kullanımının deneyimli, öğrenme eğrisini tamamlamış merkezlerde başarı oranının % 95' in üzerinde olduğu bilinmektedir. MM diğer mavi boylarla kıyaslandığında sistemik alerjik reaksiyonlar açısından daha güvenlidir. MM' nin % 1' e seyreltilerek 5 ml ve altında kullanımı daha az yan etkiye yol açmaktadır. Bununla birlikte intraparakimal enjeksiyon kısa dönemde subdermal yüzeysel enjeksiyona göre daha az lokal komplikasyona yol açar; ancak uzun dönemde memede tümörü taklit eden lezyonlar görülebilir. Her ne kadar MM ile SLNB güvenli olsa da gelişebilecek alerjik reaksiyonlar enfektif süreçlerle karıştırılabilir. Uzun süren ve cevap vermeyen gereksiz antibiyotik kullanımına neden olabilir. Hastanın tamamlayıcı kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi gibi tedavileri alması gecikebilir. Vaka takdiminde de olduğu gibi MM' nin alerjik yan etkileri olduğu; bu yan etkilerin lokal veya sistemik olabileceği hastaya klinik yaklaşımda akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1.Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994;220:391-398
- 2.Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M 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;98:599-609
- 3.Andreas Karakatsanis, Peer Michael Christiansen, Lone Fischer et al. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc99 and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat* 2016;157:281-294
- 4.Pei-Sheng He, Feng Li, Guan-Hua Li et al. The combination of blue dye and radioisotope versus radioisotope alone during sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2016;16:107
- 5.Regis Resende Paulinelli, Ruffo Freitas-Junior, Rosemar Macedo de Souza Rahal et al. A prospective randomized trial comparing patent blue and methylene blue for the detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients. *Rev Assoc Med Bras* 2017;63:118-123
- 6.Varghese P, Abdel-Rahman AT, Akberali S et al. Methylene blue dye: a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization. *Breast J.* 2008;14:1-7
- 7.Thevarajah S, Huston TL, Simmons RM et al. A comparison of the adverse reactions associated with isosulfan blue versus methylene blue dye in sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am J Surg.* 2005;189:236-239
- 8.Kopp WL. Anaphylaxis from alphasurine 2G during lymphography. *JAMA* 1966;198:668-669
- 9.Seok Seon Kang, Boo-Kyun Han, Eun Young Ko et al. Methylene blue dye-related changes in the breast after sentinel lymph node localization. *J Ultrasound Med* 2011;30:1711-1721
- 10.Giuliano AE, Jones RC, Brennan M et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:2345-2350
- 11.Corinne Bezu, Charles Countant, Anne Salengro et al. Anaphylactic response to blue dye during sentinel lymph node biopsy. *Surgical Oncology* 2011;20:55-59
- 12.Barthelmes L, Goyal A, Newcombe RG et al. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol*; 2010;36:399-403