

Efficacy of Methylene Blue in Sentinel Lymph Node Biopsy for Early Breast Cancer

Erken Evre Meme Kanserinde Metilen Mavisi ile Sentinel Lenf Bezi Biyopsisi

Altan Özdemir¹, Burhan Mayır², Kenan Demirbakan³, Nezihi Oygür⁴

¹Bucak Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Burdur, Türkiye

²Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Antalya, Türkiye

³Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Gaziantep, Türkiye

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ABSTRACT

Objective: Sentinel lymph node biopsy is the recommended approach in the evaluation of axilla during breast cancer surgery. In this study, results of patients who underwent methylene blue sentinel lymph node biopsy were evaluated.

Materials and Methods: The study included 32 female patients with T1 and T2 tumors. 5 ml of 1% methylene blue was injected into the peritumoral area or around the cavity. The axillary sentinel lymph node was found and removed, and then axillary dissection was performed. The sentinel lymph node and axillary dissection specimen were histopathologically examined and the results were compared.

Results: The sentinel lymph node was found in 30 (94%) patients. Lymph node metastasis was not observed in 17 patients in both the sentinel lymph node and axilla. Two patients had metastasis in the axilla although this was not detected in sentinel lymph node. Eleven patients had metastasis both in the sentinel lymph node and in the axilla. The accuracy rate was 93%, and the false negativity rate was identified as 15%.

Conclusion: Sentinel lymph node biopsy by methylene blue is a method that can be applied with high accuracy. Methylene blue can be considered as an alternative to isosulphan blue in sentinel lymph node biopsy.

Key words: Breast cancer, sentinel lymph node, methylene blue

ÖZET

Amaç: Meme kanseri cerrahisinde aksillayı değerlendirmede sentinel lenf bezi biyopsisi önerilen yaklaşımdır. Bu çalışmada metilen mavisi ile sentinel lenf bezi biyopsisi yapılan hastalara ait sonuçlar değerlendirilmiştir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya T1 ve T2 tümörlü 32 bayan hasta dahil edildi. 5 mL %1 metilen mavisi peritümöral veya kavite etrafına enjekte edildi. Aksillada sentinel lenf bezi bulunarak çıkarıldı, daha sonra aksiller disseksiyon tamamlandı. Sentinel lenf bezi ve aksiler disseksiyon materyali histopatolojik olarak incelenerek sonuçlar karşılaştırıldı.

Bulgular: Otuz (%94) hastada sentinel lenf bezi bulundu. Onyedide hastada sentinel lenf bezinde ve aksilla da metastaz izlenmedi. İki hastada sentinel lenf bezinde metastaz görülmediği halde aksilla da metastaz izlendi. Onbir hastada hem sentinel lenf bezinde hem de aksilla da metastaz saptandı. Doğruluk oranı %93, yalancı negatiflik %15 olarak belirlendi.

Sonuç: Metilen mavisi ile sentinel lenf bezi biyopsisi yüksek doğruluk oranı ile uygulanabilecek bir yöntemdir. Metilen mavisi, sentinel lenf bezi biyopsisinde isosülfan mavisine alternatif olarak düşünülebilir.

Anahtar sözcükler: Meme kanseri, sentinel lenf bezi biyopsisi, metilen mavisi

Giriş

Meme kanserinde aksiller lenf bezlerinin metastaz açısından değerlendirilmesi, hem prognoz tayini için, hem de cerrahi sonrası tedaviyi planlamak için önemlidir. Aksiler lenf bezi durumunun değerlendirilmesinde önerilen standart yaklaşım sentinel lenf bezi biyopsisidir (1). Sentinel lenf bezi bir tümörden lenfatik drenajı alan ilk lenf bezidir. Eğer bir tümörden lenf bezine yayılım olursa ilk olarak sentinel lenf bezine olur. Daha sonra diğer lenf bezlerine yayılır. Eğer sentinel lenf bezinde metastaz izlenmez ise diğer lenf bezlerinde de metastaz olmadığı kabul edilir (2).

Sentinel lenf bezini biyopsisi meme kanserinde ise ilk kez 1994 yılında Giuliano ve arkadaşları (3) tarafından uygulanmıştır. 174 hastanın 114'ünde (%65,5) sentinel lenf bezini bulmuşlar ve 109 (%95,6) hastada sentinel lenf bezinin, aksiler tutulum hakkında doğru bilgi verdiğini göstermişlerdir. Sonraki çalışmalarda yanlış negatiflik oranlarının %0'a kadar düşürülebildiği gösterilmiştir (4).

Sentinel lenf bezini bulmak için metilen mavisi kullanımı, isosülfan mavisi kullanımı ve radyoizotop kullanılmıştır. Bu yöntemlerin kombine kullanılabileceği de bildirilmiştir. Metilen mavisi, isosülfan mavisi ve radyoizotop uygulamasına göre daha ucuz ve kolay erişilebilirdir. İsosülfan mavisine göre ciddi olabilecek yan etkileri daha azdır. Çalışmalarda etkinliği diğer yöntemlere göre benzer olarak bulunmuştur. Bu çalışmada erken evre meme kanserli hastalarda metilen mavisi ile sentinel lenf bezini biyopsisi (SLBB) uygulaması ve buna ait sonuçlarımızı değerlendirilmeyi amaçladık.

Yöntem ve Gereçler

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında T1 ve T2 tümörlü, klinik olarak aksiler lenf bezi metastazı olmayan, 32 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara operasyon öncesi meme ve aksilla ultrasonografisi ile mamografi yapıldı. Histopatolojik için, palpe edilebilen tümörler için kor biyopsi ya da eksizyonel biyopsi, palpe edilemeyen tümörler için işaretli meme biyopsisi uygulandı.

Aksillada palpe edilebilen klinik olarak metastatik lenf bezi olan hastalar, geçirilmiş aksiler cerrahi hikayesi olan hastalar, meme radyoterapisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalar bilgilendirilerek onam alındı. Cerrahi girişim farklı cerrahlar tarafından yapıldı. Sentinel lenf bezi biyopsisi sırasında tüm olgularını takip eden bir kişi operasyona dahil oldu. Sentinel lenf bezini bulmak için %1'lik metilen mavisi kullanıldı. 5 mL metilen mavisi steril olarak peritümöral olarak dört kadrandan, eğer eksizyonel biyopsi uygulandı ise kavite etrafına dört kadrandan parenkim içine uygulandı. Tümör ve ya eksizyon edilen tümör kavitesi etrafından aksillaya doğru 5 dakika masaj yapıldı. Daha sonra meme cerrahisi için planlanan modifiye radikal mastektomi ya da meme koruyucu cerrahiye başlandı. Aksiller disseksiyon aşamasında sentinel lenf bezi ve ya bezleri bulunarak çıkarıldı. Sonrasında aksiler disseksiyon tamamlandı. Çıkarılan sentinel lenf bezi frozen inceleme ile değerlendirildi, sonrasında sentinel lenf bezi ve aksiler disseksiyon materyalleri histopatolojik olarak incelenerek metastaz oranları karşılaştırıldı.

Bulgular

Toplam 32 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları 25-82 (ort:50) arasında idi. 28 (%87,5) hastaya modifiye radikal mastektomi, 4 (%12,5) hastaya meme koruyucu cerrahi uygulandı. Tümör yerleşimi tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

İki (%6) hastada sentinel lenf bezi bulunamadı. Otuz hastada 1-3 (ort: 1,69) arası sentinel lenf bezi çıkarıldı. Bu hastalardan onsekizinde sadece bir sentinel lenf bezi bulundu. Onyedide hastada sentinel lenf bezinde ve aksilla da metastaz izlenmedi. İki hastada sentinel lenf bezinde metastaz görülmediği halde aksilla da metastaz izlendi. Onbir hastada hem sentinel lenf bezinde hem de aksilla da metastaz saptandı (Tablo 2). Çalışmamızda doğruluk oranı %93, sensitivite %85, spesifite %100, pozitif belirleyici değer %100, negatif belirleyici değer %90, yalancı negatiflik %15 olarak belirlendi (Tablo 3).

Tümör yerleşimlerine göre değerlendirme yapıldığında yanlış negatiflik saptanan iki hastada da tümör üst dış kadranda yerleşimli idi. Çıkarılan sentinel lenf bezi sayısına bakıldığında 1 ve 3 lenf bezi çıkarılan hastalarda yanlış negatiflik saptanmaz iken, 2 sentinel lenf bezi bulunan 2 hastada yanlış negatiflik izlenmiştir. Hastaların TNM evresine göre N

evrelerine bakıldığında N1 evreli bir hastada ve N3 evreli bir hastada yanlış negatiflik izlenmiştir. Tümör çapına göre değerlendirildiğinde ise T1 ve T2 evreli birer hastada yanlış negatiflik saptandı.

Tartışma ve Sonuçlar

Meme kanseri cerrahisinde uygulanan aksiler disseksiyonun lenfödem, ağrı, uyuşukluk, duyu kaybı, omuz hareketlerinde kısıtlılık, seroma, damar ve sinir yaralanması gibi komplikasyonları vardır (5). Tümör büyüklüğüne bakıldığında T1'de %95-97, T2'de %52-77 aksiller lenf bezi metastazı yoktur. Dolayısıyla bu hastalarda boşuna aksiler disseksiyon yapılmış olunacak ve bu komplikasyonlarla karşılaşılacaktır. Sentinel lenf bezi biyopsisi ile aksiler lenf bezi metastazı olmayan hastalarda gereksiz disseksiyondan kaçınılabılır (6).

Sentinel lenf bezi biyopsisinde iki yöntem vardır. Birinci yöntemde metilen mavisi ya da isosulfan mavisi enjeksiyonu yapılır. Diğer yöntemde radyoaktif madde enjeksiyonu yapılır, sonrasında gamma probe ile sentinel lenf bezi bulunur. Bu iki yöntem bir arada da kullanılabilir (5, 7).

Sentinel lenf bezi biyopsisinde boya olarak isosulfan mavisi ya da metilen mavisi kullanılabilir. Metilen mavisi isosulfan mavisine göre daha ucuz, daha kolay temin edilebilir ve daha az komplikasyonu olan bir boya maddesidir. Ülkemiz koşulları düşünüldüğünde merkezlerden uzak şehirler de SLBB yapılabilmesine olanak tanır. İsosulfan mavisi ile ilişkili %0,6-2,5 oranında ölümcül de olabilen hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir (8). Metilen mavisine bağlı olarak deri nekrozu, yağ nekrozu, fibrozis gibi komplikasyonlar olabilmektedir. Fakat bizim çalışmamızda hiçbir hastada metilen mavisine bağlı bir komplikasyon ile karşılaşmamıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sıklıkla isosulfan mavisi tercih edilmiştir (9-11). Literatürde ise metilen mavisinin isosulfan mavisine alternatif olarak güvenle ve yüksek başarı ile kullanılabilirliğini gösteren birçok çalışma vardır (12-15). Simmons ve arkadaşları (16) metilen mavisi kullanarak 112 hastanın 104'ünde sentinel lenf bezini bulmuşlar ve %96,9 hastada sentinel lenf bezi aksiler durumu olarak gösterdiğini bildirmişlerdir. Bleasing ve arkadaşları

Tablo 2. SLB biyopsisi sonuçları ile aksiler lenf bezi durumunun karşılaştırılması

		Aksiler Metastaz		
		Var	Yok	Toplam
Sentinel	Var	11	0	11
Lenf Bezi	Yok	2	17	19
Metastazı	Toplam	13	17	30

SLB: Sentinel lenf bezini

Tablo 3. Sensitivite, spesifite, negatif belirleyici değer, pozitif belirleyici değer, doğruluk oranları

	n	%
Sensitivite	11/13	85
Spesifite	17/17	100
Negatif Belirleyici Değer	11/11	100
Pozitif Belirleyici Değer	17/19	90
Doğruluk	28/30	93

(17) çalışmalarında isosulfan mavisi ve metilen mavisi karşılaştırmışlar, doğruluk oranlarını isosulfan mavisi ile %88,5, metilen mavisi ile %92,7 olarak bulunmuştur.

Meme kanseri tanısında kor biyopsi altın standart olmakla birlikte ek-sizyonel biyopsi uygulayan hekimler de vardır. Olgularımızın bir kısmı dış merkezde tanı konularak kliniğimize yönlendirildiği için biz bu ek-sizyonel biyopsi uygulanan hastaları da çalışmayı dahil etmeyi uygun gördük. Çalışmamızda modifiye radikal mastektomi oranı özellikle erken evre meme kanseri için cerrahi yapıldığı düşünüldüğünde çok yüksek görülmektedir. Bu oranın çok daha düşük olması gerekmektedir. Operasyon planı, hasta ve cerrahın ortak verdiği bir karardır. Fakat sonuçlara bakıldığında hastalara meme koruyucu cerrahi uygulaması yönünde daha teşvik edici davranılması gerektiği düşünülmektedir. Biz çalışmamızda metilen mavisini peritümöral olarak enjekte etmeyi tercih ettik. Bu uygulama metilen mavisi kullanımında sık tercih bir yoldur. Peritümöral enjeksiyon dışında boya intradermal, subdermal ve subareolar olarak ta enjekte edilebilir. Farklı enjeksiyon yöntemleri kullanılarak benzer başarı oranlarına ulaşılabilir (18).

Meme kanserinde aksiler yayılım genel olarak level 1'den level 3'ye doğrudur. Skip metastaz oranı %2-4'tür (19). Sentinel lenf bezinin ise yanlış negatiflik oranı %0-10'dur. Özellikle aksillaya yakın yerleşimli tümörü olanlarda, geçirilmiş aksiler cerrahi girişim hikayesi olan hastalarda yanlış negatiflik oranı yüksektir (20). Bizim çalışmamızda da yanlış negatif sonuç alınan 2 hastada da aksillaya yakın yerleşimli üst dış kadrana ait tümör var idi.

Sentinel lenf bezi biyopsisi öğrenme sürecinde, cerrahi işlemde sentinel lenf bezi bulunduktan sonra aksiller disseksiyon yapılmalıdır. Aksiler disseksiyon ile sentinel bezi biyopsisi sonuçları karşılaştırılmalıdır. Sentinel lenf bezi bulma oranının en az %90 olması, yanlış negatiflik oranının ise %5'ten az olması aksiler disseksiyon yapılmadan sadece sentinel lenf bezi biyopsisinin yapılabileceğini göstermektedir. Tafra ve arkadaşları (21) öğrenme aşamasında 30 vakanın yeterli olacağını bildirmiştir. ALMANAC çalışmasında ise en az 40 vaka yapılması gerektiği bildirilmiştir (22). Bizim 30 vakalık ilk çalışmamızda sentinel lenf bezi bulma oranımız %90'ın üzerinde olsa da yanlış negatiflik oranımız %5'in üzerinde idi. Hasta sayısı arttıkça yanlış negatiflik oranının istenen düzeylere düşeceğini düşünmekteyiz. Bu oranlar, sentinel lenf bezi biyopsisi sonrası aksiler disseksiyona devam etmemiz gerektiğini, henüz ideal sonuçlara ulaşamadığımızı göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda metilen mavisi kullanılarak yapılan sentinel lenf bezi biyopsisi ile aksiler tutulum, yüksek doğruluk oranı ile ortaya konulmuştur. Sentinel lenf bezi biyopsisi planlanan hastalarda metilen mavisi kullanımı, isosulfan mavisine yerine bir alternatif olarak düşünülebilir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Akdeniz University.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Author Contributions: Concept - A.Ö., N.O.; Design - A.Ö.; Supervision - N.O.; Funding - A.Ö.; Materials - A.Ö., B.M., K.D.; Data

Collection and/or Processing - A.Ö., B.M.; Analysis and/or Interpretation - B.M., A.Ö., N.O.; Literature Review - B.M., K.D.; Writer - B.M., A.Ö.; Critical Review - A.Ö.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Akdeniz Üniversitesi'nden alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - A.Ö., N.O.; Tasarım - A.Ö.; Denetleme - N.O.; Kaynaklar - A.Ö.; Malzemeler - A.Ö., B.M., K.D.; Veri toplama ve/veya işlemesi - A.Ö., B.M.; Analiz ve/veya yorum - B.M., A.Ö., N.O.; Literatür taraması - B.M., K.D.; Yazıyı yazan - B.M., A.Ö.; Eleştirel inceleme - A.Ö.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Martinez-Ramos D, Escrig-Sos J, Alcalde-Sanchez M, Hoashi JS, Salvador-Sanchis JL. Debating the mathematical model to validate the sentinel lymph biopsy techniques in breast cancer patients. The danger of bias and its practical implications. *Breast* 2009; 18:368-372. (PMID: 19850478) [\[CrossRef\]](#)
2. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927-933. (PMID: 20863759) [\[CrossRef\]](#)
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*. 1994; 220:391-398. (PMID: 8092905) [\[CrossRef\]](#)
4. Wong JH. A historical perspective on the development of intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy. *Surg Clin North Am* 2000; 80:1675-1682. (PMID: 11140866) [\[CrossRef\]](#)
5. Kumar A, Puri R, Gadgil PV, Jatoti I. Sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: window to management of the axilla. *World J Surg* 2012; 36:1453-1459. (PMID: 22555287) [\[CrossRef\]](#)
6. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, Skelly JM, Harlow SP, Weaver DL, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N. National Surgical Adjuvant Breast, Bowel Project. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102:111-118. (PMID: 20648579) [\[CrossRef\]](#)
7. Morrow M, Rademaker AW, Bethke KP, Talamonti MS, Dawes LG, Clauson J, Hansen N. Learning sentinel node biopsy: Results of a prospective randomized trial of two techniques. *Surgery* 1999; 126:714-720. (PMID: 10520920) [\[CrossRef\]](#)
8. Altıntoprak F, İğci A, Asoğlu O, Gök K, Müslümanoğlu M, Özmen V, Keçer M, Parlak M, Eren T. Allergic reaction due to subareolar isosulfan blue dye injection for sentinel lymph node biopsy: Case Report. *J Breast Health* 2006; 2:34-36.
9. Yalav O, Demircan O, Sakman G, Eray İC, Melek E, Suzan Z. Evaluation of reliability and efficacy of sentinel lymph node biopsy in early

- stage breast cancer patients without axillary involvement. *J Breast Health* 2013; 9:23-28.
10. Eser M, Kaptanoğlu L, Sıkar HE, Küçük HF, Menteş CV, Tatal F, Uzun H, Kurt N. The role of blue dye guided sentinel lymph node biopsy in early stage breast cancer: A validation study in Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training Hospital. *J Breast Health* 2007; 3:131-135.
 11. Genç V, Küçük Ö, Elhan AH, Sak SD, Çam R. Comparison of blue dye and lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe combination techniques for sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ulus Cer Derg* 2007; 23:136-141.
 12. Zakaria S, Hoskin TL, Degnim AC. Safety and technical success of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer. *Am J Surg* 2008; 196:228-233. (PMID: 18367146) [\[CrossRef\]](#)
 13. Varghese P, Abdel-Rahman AT, Akberali S, Mostafa A, Gattuso JM, Carpenter R. Methylene blue dye--a safe and effective alternative for sentinel lymph node localization. *Breast J* 2008; 14:61-67. (PMID: 18186867) [\[CrossRef\]](#)
 14. Golshan M, Nakhlis F. Can methylene blue only be used in sentinel lymph node biopsy for breast cancer? *Breast J* 2006; 12:428-430. (PMID: 16958960) [\[CrossRef\]](#)
 15. Nour A. Efficacy of methylene blue dye in localization of sentinel lymph node in breast cancer patients. *Breast J* 2004; 10:388-391. (PMID: 15327490) [\[CrossRef\]](#)
 16. Simmons R, Thevarajah S, Brennan MB, Christos P, Osborne M. Methylene blue dye as an alternative to isosulfan blue dye for sentinel lymph node localization. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:242-247. (PMID: 12679308) [\[CrossRef\]](#)
 17. Blessing WD, Stoller AJ, Teng SC, Bolton JS, Fuhrman GM. A comparison of methylene blue and lymphazurin in breast cancer sentinel node mapping. *Am J Surg* 2002; 184:341-345. (PMID: 12383897) [\[CrossRef\]](#)
 18. Koçdor MA, Sevinç Aİ, Bekiş R, Canda T, Saydam S, Harmancıoğlu Ö. Success rates of different injection techniques in sentinel lymph node biopsy. *J Breast Health* 2007; 3:150-155.
 19. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, Del Bei E, Greco M, Magni A, Merson M. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987; 59:682-687. (PMID: 3802027) [\[CrossRef\]](#)
 20. Cox CE, Salud CJ, Harrinton MA. The role of selective sentinel lymph node dissection in breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80:1759-1777. (PMID: 11140871) [\[CrossRef\]](#)
 21. Tafra L, Lannin DR, Swanson MS, Van Eyk JJ, Verbanac KM, Chua AN, Ng PC, Edwards MS, Halliday BE, Henry CA, Sommers LM, Carman CM, Molin MR, Yurko JE, Perry RR, Williams R. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233:51-59. (PMID: 11141225) [\[CrossRef\]](#)
 22. Chua B, Olivotto IA, Donald JC, Hayashi AH, Doris PJ, Turner LJ, Cuddington GD, Davis NL, Rusnak CH. Outcomes of sentinel node biopsy for breast cancer in British Columbia, 1996 to 2001. *Am J Surg* 2003; 185:118-126. (PMID: 12559440) [\[CrossRef\]](#)