

# Mammaria İnterna Lenf Nodları Işınlanmalı mı?

Ahmet DİRİER\*, Bilgehan KARADAYI\*\*

\* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, GAZİANTEP

\*\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

## ÖZET

Meme kanserli hastalarda cerrahiden sonra verilen radyoterapide regional lenf nodlarının optimal tedavisi bilinmemektedir. Mammaria interna lenf nodlarının (MILN) ışınlanması ayrıca tartışmalı bir konudur. Mastektomi sonrası radyoterapinin genel sağkalımda artış sağladığı bildirilmiştir. Ama MILN ışınlanmasının ayrıca katkısı bilinmemektedir. Foton ile kalbin ışınlanması kalbe bağlı ölümlerde artışa neden olmuştur. Ama elektron demeti ile aynı durum literatürde söz konusu edilmemiştir. Bu derleme yazıda MILN ışınlanmasını ile ilgili literatürü gözden geçirdik.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, Mammaria interna lenf nodu, Radyoterapi

## ABSTRACT

### Should Internal Mammary Nodes be Irradiated?

The optimal treatment of regional lymph nodes in the setting of postoperative adjuvant radiotherapy is unknown. Treating internal mammary lymph nodes is also controversial. Increased overall survival has been reported with post-mastectomy radiotherapy but contribution of internal mammary nodes radiotherapy was not specifically addressed. Irradiation of the cardiac structures with photon beams resulted in increased cardiac-related mortality but this is not the case for electron beams as shown in the literature. In this present review, we summarized the literature concerning internal mammary nodes irradiation.

**Key Words:** Breast Cancer, Internal mammary lymph node, Radiotherapy

## GİRİŞ

Meme kanserli hastalarda cerrahiden sonra verilen radyoterapide regional lenf nodlarının optimal tedavisi bilinmemektedir. Mammaria interna lenf nodlarının (MILN) ışınlanıp ışınlanmaması ise tartışmalı bir konudur. Tartışmaların çoğu, T3, T4 hastalıkta, 4 veya daha fazla lenf nodu pozitif olan hastalarda, santral ve lenf nodu pozitif olan medial ve santral lezyonu olan hastalardadır. Meme kanserli hastalarda loko-regional lenf nodlarına verilen adjuvan radyoterapinin lokal nüksü azalttığı bilinmektedir (1-3). MILN ışınlanmasıyla ortaya çıkan özellikle kalbe bağlı ölümlerdeki artışa bağlı olarak yaşamın azaldığı da yapılan bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (4,5). Yapılan son randomize çalışmalarda (6-8) ve meta-analizde (9) aksiller lenf nodu pozitif olan meme kanserli hastalarda mastektomi sonrası radyoterapinin (RT) genel sağ kalımı artırdığı vurgulanmıştır.

## Mammaria Interna Lenf Nodlarının Anatomik Yerleşimi

Meme lenfatikleri interlobuler veya prelobuler yüzeyden, sonra duktuslardan ve son olarak derinin lenfatik ağı ise subareolar bölgeden orjin alır. Memenin üst ve alt yarısından geçen aksiller ağ lateralde 2. ve 3. interkostal aralıkta aksiller lenf nodlarını oluşturur. Pektoralis majör kasından geçen transpektoral ağ supraklavikuler lenf nodlarını oluşturur. Orta hatta pektoralis majör ve interkostal kasların içinden geçerek genellikle sternumda birleşen internal mammarial ağ ise mammaria interna lenf nodu zincirini oluşturur (10)

Recht ve arkadaşları (11) MILN yerini tespit etmek için radyonüklid lenfosintigrafi çalışması yapmışlar. İkinci interkostal aralık ile 5. interkostal aralık arasında tespit edilen lenf nodlarının %67'sinin 2. interkostal aralık, 3. kot ve 3. interkostal aralığa yerleşmiş olduğu tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada tespit edilen lenf nodlarının %85'i ilk 3 cm derinlikte, %78'i ise orta hat ve orta hattan 3 cm uzaklıkta tespit edilmiş. Ancak yine de MILN yerleşiminin hastadan hastaya değişebileceğini savunmuşlardır.

Bilgisayarlı tomografi ile yapılan simulasyonda MILN ilk beş interkostal aralıkta yerleşmekte olduğu ve interkostal aralığa bağlı olarak orta hat-

tan 2.5 ile 3.4 cm uzaklıkta ve 2,5 ile 3,7 cm derinde olduğu ve hastanın kalınlığına göre değiştiği vurgulanmıştır (12).

Yapılan bazı çalışmalarda ise MILN en fazla 1. ve 2. interkostal aralığa yerleştiği daha sonra da 3., 4. ve 5. interkostal aralığa yerleştiği tespit edilmiştir (13-15).

## Mammaria Interna Lenf Nodlarının Tutulma İnsidansı

Pozitif MILN insidansı bazı faktörlere bağlıdır:

- Aksiller lenf nodu durumu
- Primer tümör lokalizasyonu
- Primer tümör evresi

Büyük serilerde aksiller lenf nodu negatif olan hastalarda MILN pozitifliği oranı %5-9 iken, aksiller lenf nodu pozitif olanlarda ise MILN pozitif olma oranı %28-52 dir (13, 14, 16-21) (Tablo 1).

Veronesi ve arkadaşları MILN pozitifliğini aksillada 1 tane lenf nodu pozitif olanlarda %17, aksillada 2-3 adet lenf nodu pozitif olanlarda %25, 4'ten fazla aksiller lenf nodu pozitif olan hastalarda ise %40 olarak rapor etmişlerdir (21). Noguchi ve arkadaşları ise aksiller lenf nodu negatif olanlarda %5, aksillada 1-3 adet lenf nodu tutulumu olanlarda %19, aksillada 4'ten daha fazla lenf nodu tutulumu olanlarda da %52 MILN pozitifliği rapor etmişlerdir (15).

Aksiller lenf nodu pozitif olan iç kadran tümürlü hastalarda pozitif MILN oranı %44-65 iken, dış kadran tümürlü hastalarda bu oran %19-42 dir (13, 14, 16-19). Aksiller lenf nodu negatif olan iç kadran tümürlü hastalarda MILN pozitifliği %12-14 iken, dış kadran tümörü olanlarda %3-8 dir (13, 14, 17-19).

Lacour ve arkadaşlarının çalışmasında T1-T2 tümörlerde MILN pozitifliği oranı %15 iken, T3 tümörlerde %28 olarak rapor edilmiştir (19). Veronesi ve Valagussa (22) T1-T2 tümörlerde %18, T3 tümörlerde ise %40 olarak rapor etmişlerdir. Sugg ve arkadaşları (20) ise T1'de %12 T2'de %31, T3'te ise %48 olarak rapor etmişlerdir (Tablo 2).

## Negatif Mammaria Interna Lenf Nodlarının

**Tablo 1.** Aksiller lenf nodu durumuna göre MILN tutulma insidansı (%)

Araştırmacı	Hasta Sayısı	Aksilla Negatif	Aksilla Pozitif
Livingston ve Arlen (13)	583	8	32
Urban ve Marjani (14)	725	8	52
Caceres (16)	600	7	29
Donegan (17)	1000	8	35
Handley (18)	113	6	34
Lacour (19)	703	9	28
Sugg (20)	292	5	44
Veronesi (21)	1085	9	28

**Tablo 2.** Primer tümör evresine göre MILN insidansı (%)

Araştırmacı	T1-T2	T3
Lacour et al. (19)	15	28
Veronesi ve Valagussa (22)	18	40
Sugg et al (20)	12-31	48

### Tedavi Sonuçları

Adjuvan sistemik tedavi rutin olarak uygulanmazdan önce yapılan iki randomize çalışmada mastektomiye ek olarak MILN diseksiyonu yapılan hastalarda sağ kalım avantajı görülmemiştir (19,23,24).

Kaae ve Johansen (25) klinik olarak MILN negatif olan 668 hastada radikal mastektomi, simple mastektomi ve radyoterapiyi karşılaştırmışlar. 5, 10 ve 15 yıllık yaşamlarda belirgin bir fark bulamamışlar. Fakat operable evre 2-3 hastalarda 10 yıllık loko-regional nüksün radyoterapiden sonra azaldığı görülmüş. Buna karşın 10 yıllık uzak metastaz oranlarında anlamlı fark bulunamamıştır. Arriagada ve arkadaşlarının (26) retrospektif çalışmalarında 10 yıllık uzak metastaz oranı MILN diseksiyonu yapılanlarda %44, radyoterapi verilenlerde %42 ve her iki tedavinin de uygulandığı grupta ise %40 olarak bulunmuştur.

Fisher ve arkadaşları (27) yaptıkları çalışmada 5 yılda göğüs duvarı rekürrensının ilk rekürrens olma oranı radyoterapi grubunda %7.8 iken radyoterapisiz grupta %10.6 bulunmuş. Ancak bu çalışmada radyoterapinin genel sağ kalıma katkısı bulunmamıştır.

Oslo II (28) çalışmasında radyoterapinin verilmediği, sadece radikal mastektominin yapıldığı grupta 10 yıllık lokal nüks oranı %13 iken, radyoterapi grubunda %5 olarak rapor edilmiştir.

Adjuvan radyoterapinin genel sağ kalıma katkısının görüldüğü British Columbia (7) ve her iki Danimarka çalışmaları (6,8) MILN sahası RT sahasına dahil edilmiştir.

### Mammaria İnterna Lenf Nodlarının

#### Işınlanmasına Bağlı Yan Etkiler

Strender, postsperatif RT verilen hastalarda EKG değişiklikleri tespit etmiştir (29). Birkaç büyük randomize çalışmada meme kanserinde lokoregional sahanın ışınlanması sonucu kalbe bağlı ölümlerde küçük fakat istatistiksel olarak artış görülmüştür (5, 26,30,31). Modern tedavi tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarda kalbin aldığı dozun eski tekniklere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (32,33). Bununla birlikte modern tekniklerle bile MILN ışınlanması yapılan sol meme kanserli hastalarda kalbin aldığı dozun daha yüksek olduğu ve kalbe bağlı ölümlerde artış olduğu bulunmuştur (5,34).

Oslo çalışmasında MILN ve supraklavikuler fossa direkt Co60 ile tedavi edilmiştir. Ve kalbin büyük bir kısmı 35 Gy'den fazla doz almıştır (28). Rutqvist ve arkadaşları, RT tekniğinin önemli olduğunu ve riskin sol meme kanserli hastalarda daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır (5, 35). Kaija ve Maunu (36) meme koruyucu cerrahi sonrası randomize ettikleri hastalardan MILN sahasının RT sahasına dahil edilen hasta grubunda akciğer fibrozisini daha yüksek oranda rapor etmişlerdir.

## TARTIŞMA

Ragaz'ın çalışmasında (7), Danish 82b (6) ve 82c (8) çalışmalarında Evre II ve III meme kanserli hastalarda mastektomi sonrası radyoterapi ile hastaliksız yaşam ve genel sağ kalımda artış bulunmuştur. Bu çalışmalarda MILN RT sahasına dahil edilmiştir. Ayrıca meta-analizde de (9) RT ile hastaliksız ve genel sağ kalımda artma tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmalarda MILN ışınlanmasının genel sağ kalıma katkısının olup olmadığı açık değildir. MILN çoğunlukla ilk üç interostal aralıkta yerleşmekte ve çoğu hastada MILN tanjansiyel alan içinde kalmaktadır (11). Bu sebeple MILN ışınlanmasının gerçekte değeri bilinmemektedir. Retrospektif çalışmalarda MILN radyoterapisi ile ilgili farklı sonuçlar vardır (26,37). Randomize çalışmalarda mastektomiye ek olarak yapılan MILN diseksiyonunun sağ kalıma katkısı görülmemiştir (19,38). Ancak bu çalışmalarda sistemik tedavi uygulanmadığı için, bu sonuçları sistemik tedavi alan hastalarla karşılaştırmak doğru olmaz. Sistemik tedavinin uygulandığı ve biyopsi ile MILN tutulumunun ispat edildiği hastaların MILN diseksiyonu, RT ve tedavisiz bırakıldığı randomize çalışmada her üç kolda da hastaliksız yaşam benzer iken, MILN nüksü RT kolunda en düşük görülmüştür (39). Meme koruyucu cerrahi yapılmış hastaların MILN sahasına RT verilmesinin faydasının olup olmadığını araştıran randomize çalışmada her iki kolda da nüksler açısından bir fark görülmemiştir. Ancak bu çalışmada da takip süresi sadece ortalama 2.7 yıl olup bu süre oldukça kısadır (36). Stemmer ve arkadaşları (40) evre II ve IIIA meme kanserli hastalara yüksek doz kemoterapi sonrası MILN ışınlanmasının hastaliksız sağ kalımı anlamlı derecede uzattığı, genel sağ kalımı ise

sınırdan uzattığını belirtmişler. Ancak bu çalışma randomize olmadığı gibi MILN sahası sadece 9-12 MeV ile ışınlanmıştır. Obedian meme koruyucu cerrahi yapılmış hastalarda MILN'nin ışınlanmasının yaşama katkıda bulunmayacağını ve meme koruyucu cerrahi yapılmış LN pozitif olan hatta tümörü iç kandranda yerleşmiş hastalarda bile MILN ışınlanması için ayrı bir alan açılmasının gerekli olmadığını vurgulamıştır (37). MILN'nin tanjansiyel alanlara dahil edilmesi ile de daha fazla akciğer dokusu ışınlanmış olacak bu da potansiyel akciğer komplikasyonlarına yol açacaktır (41). Hojris ve arkadaşları, Danimarka çalışmalarının analizinde iskemik kalp hastalığı veya akut myokard enfarktüsünün 12 yıllık kümülatif morbidite ve mortalitesinin sistemik tedavi alan hastalarla aynı sistemik tedaviye ek olarak lokoregional RT alan hastalarda anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir (42).

## SONUÇ

MILN bölgesine RT'nin verilmesinin ya da verilmemesinin tavsiye edildiği ya da tavsiye edilmediği bir alt hasta grubu için yeterli delil yoktur. Meme kanserli hastaların uzun dönem morbidite ve mortaliteye yol açmadan yaşamlarını sağlamak gereklidir. MILN'nin ışınlanmasının değeri ile ilgili Avrupa'da yapılan ve Aralık 2004 hasta alımına kapatılan EORTC 22922 nolu çalışmanın (43) ve Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yürütülen çalışmanın (44) sonuçları yayımlandığında bu alandaki çelişkilere ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Atkins H, Hayward JL, Klugman DJ, Wayte AB. Treatment for early breast cancer; a report after 10 years of a clinical trial. *Br Med J* 2: 423-429, 1972.
2. Hamilton T, Langlands AO, Prescott RJ. The treatment of operable cancer of the breast; a clinical trial in the Southeast region of Scotland. *Br J Surg* 61: 758-761, 1974.
3. Fisher B, Wickerham DL, Deutsch M, et al. Breast tumour recurrence following lumpectomy with and without breast irradiation; an overview of recent NSABP findings. *Semin Surg Oncol* 8: 153-160, 1992.

4. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 71: 15-29, 1987.
5. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 887-896, 1991.
6. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Post-operative radiotherapy in high risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337: 949-955, 1997.
7. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive pre-menopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337: 956-962, 1997.
8. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) 82c randomised trial. *Lancet* 353: 1641-1648, 1999.
9. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiotherapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 18: 1220-1229, 2000.
10. Perez CA, Brady LW. In Perez CA, Brady LW, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3rd ed. Lippincott-Raven, 1997: 1269.
11. Recht A, Siddon RL, Kaplan WB et al. Three dimensional internal mammary lymphoscintigraphy: Implications for radiation therapy treatment planning for breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14(3): 477-481, 1998.
12. Mansur DB, El Naqa I, Kong F, et al. Localization of internal mammary lymph nodes by CT simulation: implications for breast radiation therapy planning. *Radiother Oncol* 73(3): 355-357, 2004.
13. Livingston SF, Arlen M. The extended extrapleural radical mastectomy: Its role in the treatment of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 179: 260-265, 1974.
14. Urban JA, Marjani MA. Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 3: 130-136, 1971.
15. Noguchi M, Ohta N, Koyasaki N, et al. Reappraisal of internal mammary node metastases as a prognostic factor in patients with breast cancer. *Cancer* 68: 1918-1925, 1991.
16. Caceres E. An evaluation of radical mastectomy and extended radical mastectomy for cancer of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 125: 337-341, 1967.
17. Donegan WL. The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 39: 533-538, 1977.
18. Handley RS. Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 57: 59-66, 1975.
19. Lacour J, Bucalossi P, Cacers E, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: Five year results of an international cooperative study. *Cancer* 37: 206-214, 1976.
20. Sugg SL, Ferguson DJ, Posner MC, et al. Should internal mammary nodes be sampled in the sentinel lymph node era? Proceedings of Society of Surgical Oncology Meeting held on March 4-7, 1999 at Orlando World Ctr., Orlando, FL. 1998; 27.
21. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 198: 681-684, 1983.
22. Veronesi U, Valagussa P. Inefficacy of internal mammary nodes dissection in breast cancer surgery. *Cancer* 47: 170-175, 1981.
23. Lacour J, Le M, Caceres E, et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. *Cancer* 51: 1941-1943, 1983.
24. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients: 30-year results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 35:1320-1325, 1999.
25. Kaae S, Johansen H. Does simple mastectomy followed by irradiation offer survival comparable to radical procedures? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2: 1163-1166, 1977.
26. Arriagada R, Lê MG, Mouriesse H, et al. Long-term effect of internal mammary chain treatment. Results of a multivariate analysis of 1195 patients with operable breast cancer and positive axillary nodes. *Radiother Oncol* 11: 213-222, 1988.
27. Fisher B, Slack NH, Cavanaugh PJ, et al. Post-operative radiotherapy in the treatment of breast cancer: Results of the NSABP clinical trial. *Ann Surg* 172(4): 711-732, 1970.
28. HØst H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer – Long term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 727-732, 1986.

29. Strender LE, Lindahl J, Larsson LE. Incidence of heart disease and functional significance of changes in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer. *Cancer* 57: 929-934, 1986.
30. Rutqvist LE, Johansson H. Mortality by laterality of the primary tumour among 55.000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 61: 866-868, 1990.
31. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12: 447-453, 1994.
32. Das IJ, Cheng EC, Freedman G, Fowble B. Lung and heart dose volume analysis with CT simulator in radiation treatment of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 11-19, 1998.
33. Gyenes G, Gagliardi G, Lax I, et al. Evaluation of irradiated heart volumes in stage I breast cancer patients treated with postoperatif adjuvant radiotherapy. *J Clin Oncol* 15: 1348-1353, 1997.
34. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer-application of the relative seriality model. *B J Radiol* 69: 839-846, 1996.
35. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 887-896, 1992.
36. Kaija H, Maunu P. Tangential breast irradiation with or without internal mammary chain irradiation: results of a randomized trial. *Radiation Oncol* 36: 172-176, 1995.
37. Obedian E, Hafft BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: is there a benefit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 997-1003, 1999.
38. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al: The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients: 30-year results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 35: 1320-1325, 1999.
39. Yamashita T, Hurukawa M, Sekiguchi K, et al. Efficacy of loco-regional lymph nodes irradiation after mastectomy for breast cancer with biopsy proven lymph nodes metastases: A randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36(supp 1): 277, 1996.
40. Stemmer SM, Rizek S, Hardan I, et al. The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: a prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol* 21(14): 2713-2718, 2003.
41. Allen SL, Bennedick AF, Bethany Y. Treatment techniques in the conservative management of breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2: 94-106, 1992.
42. HØjris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 354: 1425-1430, 1999.
43. [www.eortc.be](http://www.eortc.be)
44. [www.ncic.cancer.ca](http://www.ncic.cancer.ca)

#### **Yazışma Adresi**

Dr. Ahmet DİRİER

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
GAZİANTEP

Tel: (0.342) 360 60 60

e-mail: [ahmetdirier@yahoo.com](mailto:ahmetdirier@yahoo.com)  
[dirier@gantep.edu.tr](mailto:dirier@gantep.edu.tr)