

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI

**SOL MEME RADYOTERAPİSİNDE MAMMARİA  
İTERNA ALANIN İŞINLAMASINDA GENİŞ  
TANJANSİYEL-ELEKTRON KOMBİNASYON  
TEKNİĞİ İLE FOTON-ELEKTRON  
KOMBİNASYON TEKNİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI VE KARDİAK  
DOZLARIN ANALİZİ**

**DR. FATMA BETÜL ALTAŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-HAZİRAN 2010**

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ  
ANABİLİM DALI

**SOL MEME RADYOTERAPİSİNDE MAMMARİA  
İTERNA ALANIN İŞINLAMASINDA GENİŞ  
TANJANSİYEL-ELEKTRON KOMBİNASYON  
TEKNİĞİ İLE FOTON-ELEKTRON  
KOMBİNASYON TEKNİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI VE KARDİAK  
DOZLARIN ANALİZİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FATMA BETÜL ALTAŞ**

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF.DR.F. HİLMİ ALANYALI

## **TABLO LİSTESİ:**

**Tablo 1:** AJCC Meme Kanseri Evreleme Sistemi

**Tablo 2:** Meme Korucu Cerrahi' de RT Çalışmaları

**Tablo 3:** Cerrahi serilerde tümör yerleşimine ve aksiller tutulumuna göre MI tutulum oranları

**Tablo 4:** Kalp için ortalama doz değerlerinin (cGy) planlama şekillerine göre karşılaştırılması

**Tablo 5:** Kalp için 10 Gy doz alan volümün (%) planlama şekillerine göre karşılaştırılması

**Tablo 6:** Sol akciğer için ortalama doz değerlerinin (cGy) planlama şekillerine göre karşılaştırılması

**Tablo 7:** Sol akciğer için 20 Gy doz alan volümün (%) planlama şekillerine göre karşılaştırılması

**Tablo 8:** Karşı meme için ortalama doz değerlerinin (cGy) planlama şekillerine göre karşılaştırılması

## **RESİM LİSTESİ:**

**Resim 1:** Meme dokusu

**Resim 2:** Meme lenf nodları

**Resim 3:** Mammaria Interna lenf nodlarının BT'de görünümü

**Resim 4:** Tanjansiyel alan ve MI planlama teknikleri

**Resim 5:** Meme Bord

**Resim 6:** Meme Bordunda BT görüntülerinin alınması

**Resim 7:** BT aksiyel kesitinde hedef ve normal doku hacimleri

**Resim 8:** BT sagittal kesitinde kalp hacmi

**Resim 9:** BT koronal kesitinde kalp ve karşı meme hacmi

**Resim 10:** F-E tekniğinde tanjansiyel alan

**Resim 11:** F-E tekniğinde tanjansiyel ve MI alanı

**Resim 12:** GTE tekniğinde geniş tanjansiyel alan

**Resim 13 :** GTE tekniğinde geniş tanjansiyel, MI ve tanjansiyel alan

**Resim 14:** F-E tekniğinde DVH

**Resim 15:** GTE tekniğinde DVH

## **KISALTMALAR:**

**RT:** Radyoterapi

**MI:** Mammaria interna

**BT:** Bilgisayarlı tomografi

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**ITCs:** İzole tümör hücresi

**MKC:** Meme Koruyucu Cerrahi

**NSABP:** The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

**PMRT:** Postmastektomi ve Radyoterapi

**EBCTCG:** Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group

**CMF:** Siklofosfamid, Metotreksat ve Florourasil

**RTİS:** Radyoterapi İnfomasyon Sistemi

**TPS:** Tedavi Planlama Sistemi

**F-E:** Foton-elektron kombinasyon tekniği

**GTE:** Geniş tanjansiyel - elektron tekniği

**DVH :** Doz - volüm histogramı

**D<sub>50</sub>:** Normal dokunun %50 hacminin aldığı doz

**D<sub>40</sub>:** Normal dokunun %40 hacminin aldığı doz

**D<sub>30</sub>:** Normal dokunun %30 hacminin aldığı doz

**D<sub>20</sub>:** Normal dokunun %20 hacminin aldığı doz

**D<sub>10</sub>:** Normal dokunun %10 hacminin aldığı doz

**V<sub>10</sub>:** 10 Gy ve üstünde doz alan hacim yüzdesi

**V<sub>20</sub>:** 20 Gy ve üstünde doz alan hacim yüzdesi

**D<sub>medyan</sub>:** Normal dokunun medyan aldığı doz

**D<sub>max</sub>:** Normal dokunun maksimum aldığı doz

**D<sub>ort</sub>:** Normal dokunun ortalama aldığı doz

**ASTRO:** American Society for Therapeutic Radiology and Oncology

## **İÇİNDEKİLER:**

<b>1. ÖZET</b> .....	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY</b> .....	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1</b> Meme Anatomisi	
<b>4.2</b> Meme Kanserinde Evreleme	
<b>4.3</b> Meme Kanserinde Radyoterapinin Yeri	
<b>4.3.1</b> Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) ve Radyoterapi	
<b>4.3.2</b> Postmastektomi ve Radyoterapi (PMRT)	
<b>4.4</b> Mammaria İnterna Bölgesinin Tedavisi	
<b>4.4.1</b> Mammaria İnterna Cerrahisi	
<b>4.4.2</b> Mammaria interna Radyoterapisi	
<b>4.4.3</b> Mammaria İnterna Radyoterapisinde Toksisite	
<b>5. HASTALAR VE YÖNTEM</b> .....	<b>21</b>
<b>5.1</b> Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Yer ve Tarih	
<b>5.2</b> Hasta Seçimi ve Hasta Planlanması	
<b>5.3</b> Planlama Sonuçlarının Değerlendirilmesi	
<b>6. BULGULAR</b> .....	<b>31</b>
<b>7. TARTIŞMA</b> .....	<b>35</b>
<b>8. SONUÇ</b> .....	<b>40</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b> .....	<b>41</b>

# **SOL MEME RADYOTERAPİSİNDE MAMMARİA İTERNA ALANIN İŞINLAMASINDA GENİŞ TANJANSİYEL VE ELEKTRON KOMBİNASYON TEKNİĞİ İLE FOTON-ELEKTRON KOMBİNASYON TEKNİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE KARDİAK DOZLARIN ANALİZİ**

Dr.Fatma Betül ALTAŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

## **1.ÖZET:**

**Amaç:** Meme koruyucu cerrahi (MKC) sonrası radyoterapi uygulanan sol meme kanseri tanılı hastaların tedavi planlama Bilgisayarlı Tomografi (BT)'lerinden yararlanılarak sanal planlama ile mammaia interna (MI) bölgesinin ışınlamasında geniş tanjansiyel ve elektron kombinasyon tekniği (GTE) ile foton - elektron kombinasyon tekniğinin (F-E) kalp dozlarına etkisini araştırmaktır.

**Hastalar ve Yöntem:** Mart 2008 tarihinden itibaren sol meme kanseri tanısıyla MKC uygulanmış ve kliniğimizde radyoterapi (RT) almış ilk 30 hastanın planlama arşiv görüntüleri kullanıldı. Her hasta için BT kesitlerinde eksternal kontur, mammaia interna, kalp, akciğer ve karşı meme volümü çizildi ve 2 ayrı planlama yapıldı. Foton-elektron tekniğinde sol meme iki tanjansiyel, ko-planar alanlar ile planlandı. Günlük 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 50 Gy olacak şekilde hesaplandı. Mammaia interna alan ise tanjansiyel alan ile bitişik yaklaşık 4-5 cm'lik bir alan olup, SSD 100'de foton elektron kombinasyonu şeklinde, tanjansiyel alanla aralarında açı olacak şekilde planlandı. Foton alanı 6 MVX foton enerjisi ile 6 fraksiyonda toplam 12 Gy verilecek şekilde oluşturuldu. Geri kalan doz ise 6-21 MeV elektron ile foton alanı ile aynı alana 19 fraksiyonda toplam 38 Gy olacak şekilde tamamlandı. Geniş tanjansiyel - elektron (GTE) planlama tekniğinde ise sol meme, F-E tekniğindeki giriş ve çıkış noktaları ile iki tanjansiyel, ko-planar alanla planlandı ve 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 38 Gy olacak şekilde ve eş zamanlı olarak MI alanına F-E planlanındaki benzer alan, enerji ve dozlar ile 38 Gy uygulandı. Geniş tanjansiyel alanın medial kenarı F-E tekniğindeki MI alanının lateral sınırı olacak şekilde, lateral kenarı ise tanjansiyel alanın lateral sınırı ile aynı olacak şekilde oluşturuldu. Bu alana 2 Gy fraksiyon

dozunda toplam 12 Gy RT planlandı. Tedavi için uygun izodoz seçiminden sonra iki ayrı planın doz volüm histogramları (DVH) değerlendirildi. Her hasta için iki planlamadaki DVH'lerden sırasıyla kalp hacminin %50 ( $D_{50}$ ), %40 ( $D_{40}$ ), %30 ( $D_{30}$ ), %20 ( $D_{20}$ ), %10 ( $D_{10}$ )'unun aldığı doz; maksimum ( $D_{max}$ ), medyan ( $D_{medyan}$ ) ve ortalama ( $D_{ort}$ ) aldığı doz, 10 Gy doz alan volümü ( $V_{10Gy}$ ); akciğerin maksimum ( $D_{max}$ ), medyan ( $D_{medyan}$ ), ortalama ( $D_{ort}$ ) aldığı doz, 20 Gy doz alan volümü ( $V_{20Gy}$ ), hacmin %20'sinin aldığı doz ( $D_{20}$ ), karşı memenin maksimum ( $D_{max}$ ), medyan ( $D_{medyan}$ ) ve ortalama ( $D_{ort}$ ) aldığı dozlar belirlendi. İstatistiksel analizlerin değerlendirilmesi amacıyla SPSS 13.0 programında "paired samples t test" kullanıldı.

**Bulgular:** İki planlama karşılaştırıldığında kalp için  $D_{50}$ ,  $D_{40}$ ,  $D_{30}$ ,  $D_{20}$ ,  $D_{10}$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{medyan}$ ,  $D_{ort}$  F-E tekniğinde sırasıyla 8 Gy, 10.6 Gy, 13.5 Gy, 18.2 Gy, 27 Gy, 7,9 Gy ve 11 Gy; GTE tekniğinde ise sırasıyla 4.3 Gy, 5.7 Gy, 8.7 Gy, 13.9 Gy, 22.5 Gy, 47.2 Gy, 4.2 Gy ve 8.3 Gy dir. Bu değerler karşılaştırıldığında GTE tekniği lehine istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p < 0,0001$ ). Sol akciğer için  $D_{20}$ ,  $D_{medyan}$ ,  $D_{ort}$  değerleri karşılaştırıldığında GTE tekniği lehine istatistiksel anlamlılık elde edildi. Karşı meme dozlarını değerlendirdiğimizde ise F-E ve GTE planları arasında sadece GTE tekniği lehine maksimum doz değeri için istatistiksel anlamlı fark elde edildi ( $p = 0,001$ ).

**Sonuç:** Meme koruyucu cerrahi operasyonu geçirmiş sol meme kanseri tanılı hastalarda MI ışınlamasında F-E ve GTE teknikleri karşılaştırılarak başta kalp dozları olmak üzere sol akciğer ve karşı meme dozları incelendiğinde, GTE tekniğinin karşı meme ve sol akciğerde doz artışına sebep olmadan, kalbi belirgin olarak koruduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Sol meme kanseri, Mammaria Interna Işınlaması, Geniş Tanjansiyel, Kalp dozları

# THE COMPARISON OF THE WIDE TANGENTIAL - ELECTRON COMBINATION TECHNIQUE WITH PHOTON - ELECTRON COMBINATION TECHNIQUE ON THE RADIATION OF MAMMARIA INTERNA FIELD DURING LEFT BREAST RADIOTHERAPY AND THE ANALYSIS OF CARDIAC DOSES

Dr. Fatma Betül ALTAŞ

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology

## 2. ABSTRACT

**Purpose:** In this study, it is aimed to research the effect of the wide tangential and electron combination technique (WTE) and photon-electron combination technique (P-E) on heart doses during the radiation of the mamma interna field (MI) through virtual planning by making use of planning treatment Computerized Tomography (CT) of the patients diagnosed with left breast cancer who have received radiotherapy after breast conserving surgery (BCS).

**Patients and Method:** The planning images archived of the first 30 patients, who have been applied BCS and radiotherapy in our clinique since March 2008 with left breast cancer diagnosis, are used. For each patient, external contour, mamma interna, heart, lung and contralateral breast volume countoured in CT cross sections and two separate planning was carried out. In photon-electron technique, left breast was planned with two tangential co-planar fields. It was calculated as 2 Gy fraction dose per day and 50 Gy in total. Mamma interna field width was an approximately 4-5 cm and was planned with angles to the adjacent to tangential field as photon electron combination in SSD 100. Photon field doses were calculated 6 fractions with 6 MVX energy and total 12 Gy. The other dose left was completed total 38 Gy with 6-21 MeV electron in 19 fractions to the same field. In wide tangential – electron (WTE) planning technique, left breast was planned in two tangential co-planar fields with medial and lateral tangential borders in P-E technique and calculated totally 38 Gy with 2 Gy fraction doses. At the same time, the MI dose left was completed with the electron energies and doses in the first planning. After 38 Gy, the medial border of



the wide tangential field was moved to the lateral border of the MI field in P-E technique and lateral border to the the lateral border of the tangential field. 12 Gy RT in total with 2 Gy fractions is planned for this field. Following the choice of the appropriate isodose for treatment, dose volume histograms (DVH) of two separate plans were evaluated. For each patient, from the DVH in two planning, 50% ( $D_{50}$ ), 40% ( $D_{40}$ ), 30% ( $D_{30}$ ), 20% ( $D_{20}$ ), 10% ( $D_{10}$ ) dose received by percentage of heart volume, the maximum ( $D_{max}$ ), median ( $D_{median}$ ) and average ( $D_{avr}$ ) doses received by heart volume, percentage of heart volume that received 10 Gy ( $V_{10Gy}$ ); the maximum ( $D_{max}$ ), median ( $D_{median}$ ) and average ( $D_{avr}$ ) doses received by lung volume, percentage of lung volume that received 20 Gy ( $V_{20Gy}$ ); 20% ( $D_{20}$ ) dose received by percentage of contralateral breast volume, the maximum ( $D_{max}$ ), median ( $D_{median}$ ) and average ( $D_{avr}$ ) doses received by contralateral breast volume were tested. All statistical analysis was performed with SPSS for windows version 13.0 program. The “paired samples test” was used for statistical analysis.

**Results:** When two plannings were compared for the heart,  $D_{50}$ ,  $D_{40}$ ,  $D_{30}$ ,  $D_{20}$ ,  $D_{10}$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{median}$ ,  $D_{avr}$  were found 8 Gy, 10.6 Gy, 13.5 Gy, 18.2 Gy, 27 Gy, 7.9 Gy and 11 Gy in P-E technique; 4.3 Gy, 5.7 Gy, 8.7 Gy, 13.9 Gy, 22.5 Gy, 47.2 Gy, 4.2 Gy and 8.3 Gy in GTE technique, respectively. A statistically significant difference was observed in favour of GTE technique for heart ( $p < 0,0001$ ). A statistically significant difference was found in favour of GTE technique for  $D_{20}$ ,  $D_{median}$ ,  $D_{avr}$  of lung. When we evaluated contralateral breast doses between P-E and GTE plans only for the maximum dose value a statistically significant difference was observed in favour of GTE technique ( $p = 0.001$ ).

**Conclusion:** When the P-E and GTE technique were compared for heart, lung and contralateral breast doses after MI radiotherapy in the patients who underwent breast conserving surgery, GTE technique protects the heart more specifically without causing any dose increase in the contralateral breast and lung.

**Key Words:** Left breast cancer, Mammaria Interna Radiotherapy, Wide Tangential, Heart doses

### **3. GİRİŞ VE AMAÇ:**

Meme kanseri, dünyada ve ülkemizde kadınlarda en sık görülen kanser türü olup kansere bağlı ölüm sıklıkları arasında ikincidir (1,2).

Meme kanseri tedavisinde, yerel tedavi olarak cerrahi ve radyoterapi (RT), sistemik tedavi olarak kemoterapi ve hormonoterapi kullanılmaktadır. Tek başına cerrahi ile tedavi edilen hastalarda lokal başarısızlık oranları istatistiksel anlamı olarak daha fazla bulunmuştur (3-8) Randomize çalışmalar, yerel ileri meme kanserinde bölgesel lenf nodu ışınlamasının yararını göstermiştir (9,10). Meme cerrahisi sonrasında yerel ve lenf nodu alanlarına yönelik uygulanan RT ve sistemik tedaviler ile yerel bölgesel tekrarlama oranlarında düzelme ve genel sağkalımda artış bildirilmiştir (9-14)

Adjuvan tedavi alan hastalarda, sağkalımlar uzadığı için, bu tedavilere bağlı oluşan geç yan etkiler önem kazanmaktadır. Radyoterapi zaman alıcı, pahalı ve aynı zamanda komplikasyonları olan bir tedavi şeklidir. Sol meme ışınlamalarında, inen koroner arter RT alanı içinde daha fazla kaldığı için, koroner arter hastalıkları ve myokardiyal enfarktüs riski sağ meme ışınlamalarına göre daha yüksektir. RT uygulanmış meme kanserli hastalardaki kardiyak ölümlerden bunun sorumlu olduğu düşünülmektedir (4,13).

Kalp ve akciğer dozlarındaki artış ve bu organlardaki geç yan etkiler nedeni ile, mamma interna (MI) ışınlamaları bu nedenle radyoterapistler arasında tartışmalıdır. Meme RT'sinde tanjansiyel alan orta hattın, 1 cm, 2 cm ve 3 cm lateralden geçtiğinde MI bölgesinin sırasıyla %20, %48, %66 ve %83'ünü içermektedir (15). Mamma interna radyoterapisinde hedef hacmi yeterli olarak tedavi ederken kalp ve akciğer geç dönem yan etkileri bir sorun oluşturmaktadır. Bu sorunu çözmek için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler, parsiyel derin tanjansiyel teknik (16), anfang MI ışınlama tekniği (17), oblik MI ışınlama tekniği (18,19) ve elektron ark teknikleri (20) olup dozimetrik ve klinik olarak çalışmacılar tarafından karşılaştırılmıştır (20-25). Bilgisayarlı tomografi ile yapılan planlamalarda, yeni teknikler kullanılarak riskli organların aldığı dozun görülmesi ile bu sorunu çözüme ulaştırılabilir.

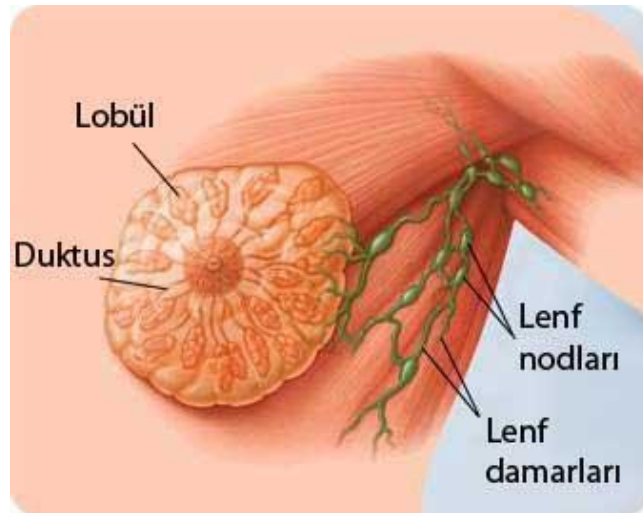
Bu çalışmanın amacı MI ve tanjansiyel alan ışınlamalarında yeni bir teknikle akciğer ve karşı memenin aldığı dozu arttırmadan posterior kalbin aldığı dozu azaltmak ve kalp toksistesini en aza indirmeye çalışmaktır.

#### **4. GENEL BİLGİLER:**

##### **4.1 Meme Anatomisi:**

Meme dokusu anterior göğüs duvarında pektoralis major kasının yüzeyinde yer almaktadır (26). Meme, lateralde orta aksiler çizgiye, medialde sternum kenarına, yukarıdan aşağıya II. kosta önünden başlayarak VI. kosta önüne kadar uzanmaktadır. Memenin üst dış kadranı diğer kadrana göre daha büyük olup alt aksillaya uzanmaktadır.

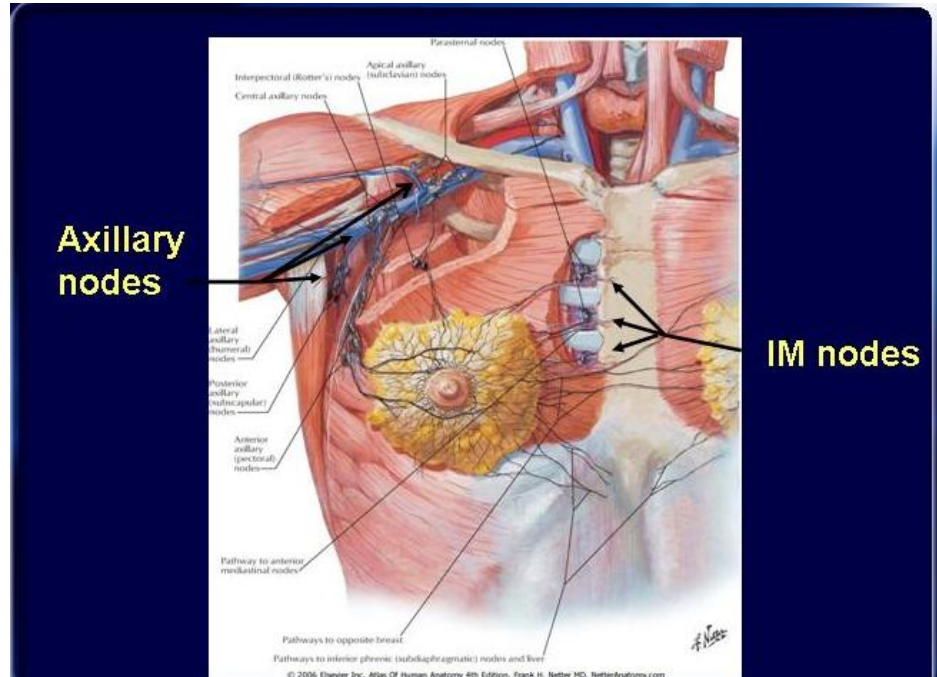
Meme dokusu meme bezi, yağ dokusu, kan damarları, sinir ve lenfatiklerden oluşmuştur (26), Meme parankimi lobul ve kanallardan oluşmaktadır. Lobuller süt üretmekten sorumlu iken kanallar bu laktasyon ürünlerinin meme ucuna iletilmesini sağlamaktadır. Periferal kanallar, major laktiferöz kanallara açılarak areola – meme ucu kompleksi ile iletişimi sağlar (Şekil 1).



Şekil 1: Meme dokusu

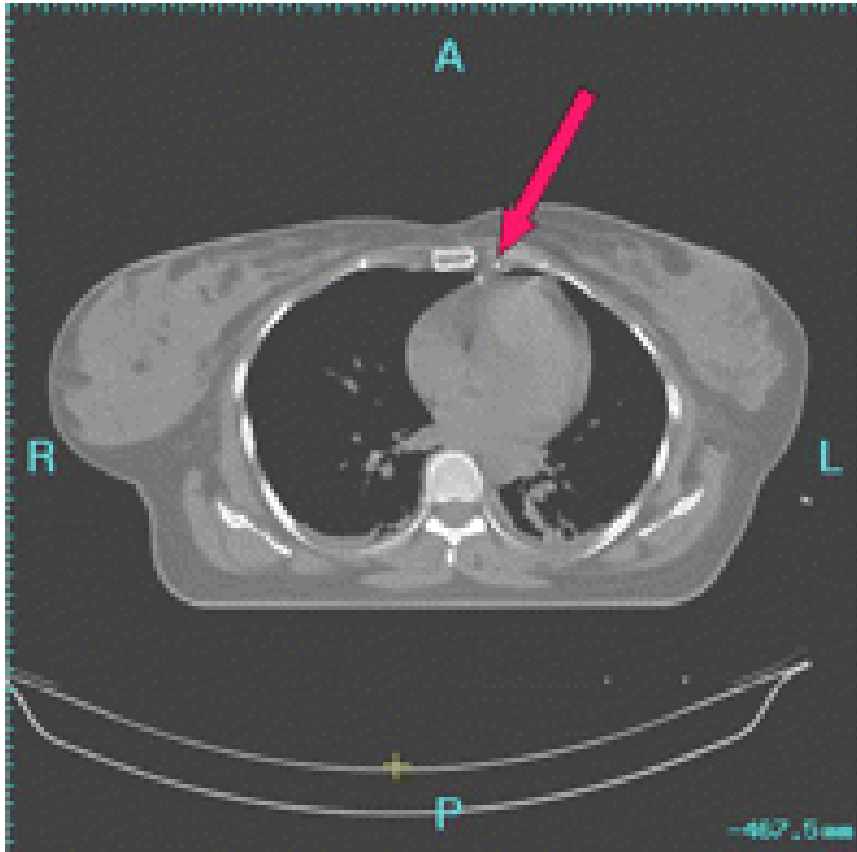
Meme parankimi konnektif doku ile birbirine bağlanır. Bu doku vasküler ve lenfatik ağı bakımından oldukça zengindir. Meme bezi lenfatikleri interlobuler veya prelobuler alandan başlayıp, kanalları takip eder ve subareolar bölgede, ciltteki lenfatik alanda son bulur.

Memenin en baskın lenfatik drenajı aksiller lenf nodu bölgesindedir. Aksiler lenf nodları klavikula altında supraklavikuler lenf nodlarının başlangıcına kadar uzanmaktadır. Aksiller lenf nodu bölgesi yaygın olarak pektoralis minör kasına göre 3 düzeyde tanımlanır. Düzey I aksilla pektoralis minör kasının kaudal ve lateralinde, düzey II kasın altında, düzey III (infraklavikuler alan) kasın kraniyal ve medialinde yer almaktadır. Standart aksiler diseksiyon düzey I ve II lenf nodu bölgesini içermekte olup, düzey I ve II de tutulum olmadığı sürece düzey III diseksiyonu nadir olarak yapılmaktadır (Şekil 2).



Şekil 2: Meme lenf nodları

Lenfatikler direk olarak internal mammarian zincire de drene olabilmektedir. Bu lenfatikler intratorasik bölgede parasternal bölgede yerleşmiştir. Bilgisayarlı tomografide (BT) tam olarak görünmemesine rağmen, anatomik olarak BT de kolaylıkla seçilen internal mammarian arter ve ven ile tespit edilebilir (Şekil 3). Genellikle ilk dört interkostal aralık boyunca orta hattın 3 - 4 cm lateralinde yerleşmiştir. Tümörün yerleşiminden bağımsız olarak aksilla en sık tutulan lenfatik bölge iken medial, santral ve alt kadran yerleşimli tümörler, üst ve lateral yerleşimli tümörlere göre daha sık mammaia interna bölgesine metastaz yapmaktadırlar.



Şekil 3: Mammaia İnterna lenf nodlarının BT'de Görünümü

## 4.2. Meme Kanserinde Evreleme

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM evreleme sisteminin 6. sürümü Tablo 1'de verilmiştir. AJCC TNM evreleme sisteminin 1997 de yayınlanan 5.sürümünden büyük farklılıklar mevcuttur. Tanısal amaçlı mamaografinin yaygın olarak kullanılması ile erken evre meme kanserinin tespitinde artma, aksiler lenf nodu diseksiyonu yerine sentinel lenf nodu örnekleme, lenf nodu değerlendirmesinin daha ayrıntılı yapılması, immünohistokimyasal ve molekuler tekniklerin kullanımı ile tümör depositlerinin tespiti, yerleşimin ve nodal yayılımın aksilla, internal mamaria ve supraklavikuler alana olmasının prognostik önemi konusunda bilgilerin artması yeni evrelemeye gereksinimi arttırmıştır. (27) . Editörler yeni evreleme sisteminini daha kapsamlı bulmalarına rağmen, kullanımının zor olduğunu belirtmektedirler (28).

Meme kanserinin evreleme sistemi infiltratif (mikroinvaziv de dahil) ve in situ karsinomları kapsamaktadır. Mikroskopik tanı gerekli olup, histolojik tip ve derece belirtilmelidir. Primer tedaviden önce hastanın metastatik olup olmadığını değerlendirmek için, klinik evreleme (dikkatli fizik muayene ve hikaye), uygun meme görüntülemesi ve karaciğer fonksiyon testleri gereklidir. Yüksek riskli hastada kemik sintigrafisi ve toraks/abdomen BT görüntülemesi istenilmelidir. PET-BT ile metastaz taraması yapılabilmektedir. Meme kanseri için klinik ve patolojik evreleme vardır. Eğer hasta cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapi alacak olursa, TNM evrelendirmesi başına 'y' eklenerek yapılabilir. Evreleme sisteminde izole tümör hücresi (ITCs) tek hücreler veya küçük kümeler oluşturmuş hücreler (0.2 mm' den küçük) dir ve genelde histolojik olarak malign aktiviteye (proliferasyon ve stromal reaksiyon) sahip değildir ve pN0 olarak değerlendirilirler. Mikrometastaz tanımı ise, tümör depositlerinin 0.2 mm den büyük, 2 mm den küçük olduğu durumlarda geçerlidir ve tümör depositleri malign aktiviteye sahip olabilirler.

## **Primer Tümör Boyutu (T)**

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümöre ait bulgular yok

Tis: İnsitu karsinom,

Tis: (DCIS) duktal karsinoma insitu,

Tis: (LCIS) lobuler karsinoma in situ;

Tis: (paget) meme başının Paget hastalığı (primer başka tümör yok)

T1: Tümör 0 ila 2 cm arasında

T1mic: Mikroinvazyon tümör 0,1 cm'den küçük

T1a : Tümör 0,1-0,5 cm arasında

T1b : Tümör 0,5-1 cm arasında

T1c : Tümör 1-2 cm arasında

T2: Tümör 2-5 cm arasında

T3: Tümör 5 cm'den fazla

T4: Aşağıda belirtilen dokulara direkt yayılımı olan herhangi bir boyuttaki tümörde

A:Göğüs duvarına yayılım

B: Cilt

T4a: Pektoralis major kası dışında göğüs duvarına yayılım

T4b: Ödem, peau d'orange, cilt ülserasyonu, aynı memede satellit cilt nodülleri

T4c : 4a + 4b

T4d : İnflamatuvar meme kanseri

## **Bölgesel Lenf Düğümleri (N)**

Nx : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil)

N0 : Bölgesel nod metastazı yok

N1 : Mobil ipsilateral bölgesel lenf nodlarına metastaz

N2 : Bir diğerine ya da diğer yapılara fikse "konglomere" ipsilateral aksiler

lenf nodlarına metastaz veya aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral internal mamma (MI) nodal metastaz.

N2a: Komşu dokulara yapışık ipsilateral aksiller lenf nodu metastazı

N2b: aksiller metastaz olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral İM nodal metastaz.

N3: İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral MI nodal metastaz + aksiller lenf nodu metastazı veya supraklavikular lenf nodu metastazı.

N3a: İpsilateral infraklavikular lenf nodu metastazı+ aksiller lenf nodu metastazı

N3b: klinik veya radyolojik olarak görülebilen ipsilateral MI nodal metastazı+ aksiler lenf nodu metastazı

N3c: supraklavikular lenf nodu metastazı.

### **Lenf Nodlarının Patolojik Sınıflaması (pN)**

pNx : Bölgesel nodlar değerlendirilemiyor (Daha önce çıkartılmış olanlar da dahil)

pN0 : Bölgesel nod metastazı yok

pN0(i-): Bölgesel nod metastazı yok İHK(-)

pN0(i+): Bölgesel nod metastazı yok İHK (+), ancak tümör infiltrasyon alanı  $\leq 0,2$  mm

pN0(mol-): Bölgesel nod metastazı yok, RT-PCR(-)

pN0(mol+): Bölgesel nod metastazı yok, RT-PCR (+)

pNmi : mikrometastaz, tümör infiltrasyon alanı  $> 0,2$  mm,  $<2,0$ mm

pN1: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve/veya klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biopside saptanan MI lenf nodunda mikrometastaz

pN1a:1-3 aksiller lenf nodu tutulumu

pN1b: klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biopside saptanan İM lenf nodunda mikrometastaz

pN1c: 1-3 aksiller lenf nodu tutulumu ve klinik veya radyolojik olarak görüntülenemeyen ancak sentinel biopside saptanan MI lenf nodunda mikrometastaz

pN2: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı veya aksiller tutulum olmaksızın MI lenf nodlarında klinik+radyolojik olarak görüntülenebilen tutulum

pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı  $>2,0$  mm

pN2b: aksiller tutulum olmaksızın İM lenf nodlarında klinik+radyolojik olarak görüntülenebilen tutulum



pN3: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı veya infraklavikular lenf nodu metastazı veya klinik+radyolojik olarak belirgin MI lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biopsi ile tanısı konan mikroskopik MI lenf nodu metastazı+ 3' den fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3a: 10 veya daha fazla aksiller lenf nodu metastazı, en küçük tümör infiltrasyon alanı >2,0 mm veya infraklavikular lenf nodu metastazı

pN3b: klinik+radyolojik olarak belirgin MI lenf nodu metastazı + en az 1 aksiller lenf nodu metastazı veya sentinel biopsi ile tanısı konan mikroskopik MI lenf nodu metastazı + 3' den fazla aksiller lenf nodu metastazı

pN3c: Supraklavikular lenf nodu metastazı

### **Uzak Metastaz (M)**

Mx:Değerlendirilmeyen uzak metastaz

M0 : Uzak metastaz yok

M1 : Uzak metastaz var

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
Evre IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
Evre IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
Evre IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
Evre IIIC	T(1-2-3-4)	N3	M0
Evre IV	T(1-2-3-4)	N(1-2-3)	M1

Tablo 1: AJCC Meme Kanseri Evreleme Sistemi

### 4.3 Meme Kanserinde Radyoterapinin Yeri:

#### 4.3.1 Meme Koruyucu Cerrahi (MKC) ve Radyoterapi:

Meme kanserinde sağkalımların uzaması ile kozmetik sonuçlar önem kazanmaya başlamıştır. Bu nedenle meme koruyucu cerrahi girişimler ön plana çıkmıştır. Meme koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda adjuvan RTi ile elde edilen sonuçlar yüz güldürücüdür. Tablo 2'de çeşitli randomize çalışmaların yalnız cerrahi (meme koruyucu cerrahi) ve cerrahi sonrası RT sonuçları karşılaştırılmıştır.

The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-06 çalışmasında (NSABP B-06), 1137 meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmış olan hastalarda yerel başarısızlık oranları cerrahi sonrası izlem grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmıştır (%39 vs %14) ( $p < 0.001$ ). Uzak metastazsız ve genel sağkalım oranları arasında fark saptanmamıştır (3).

Milan National Cancer Institute'den bildirilen 579 hastanın dahil edildiği çalışmada MKC sonrası radyoterapi ile 10 yıllık izlemde yerel yineleme oranı %23'den %5.8'e gerilemiştir ( $P < 0.001$ ). Cerrahi sonrası 10 yıllık sağkalım oranları %76.9 iken RT uygulanan grupta %82.4'dür ( $p = 0.326$ ) (6).

Diğer çalışmalarda da benzer şekilde tek başına cerrahi ile tedavi edilen hastalarda lokal başarısızlık oranları cerrahi sonrası RT uygulanan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (4,5,7,8)

Çalışma	Periyot	Hasta sayısı	Takip (ay)	Lokal başarısızlık(%)	
				C	C+RT
NSABP B-06(3)	1976-84	1137	248	39	14
Uppsala-Orebro(4)	1981-88	381	103(cerrahi)/ 109(cerrahi+rt)	24	9
Ontario (5)	1984-89	799	91	35	11
Milan III (6)	1987-89	567	109	15	3
Scotland (7)	1985-91	585	68	24	6
St.George/Royal Marsden (8)	1981-90	391	82	35	2

Tablo 2: Meme Korucu Cerrahi' de RT Çalışmaları

Ontario ve British Columbia'da yürütülen bir çalışmada MKC sonrası 5 yıllık yerel başarısızlık oranı 65 yaş ve üstünde, hormon reseptörü pozitif ve tümör boyutu  $\leq 1$  cm olan hastalarda %1 gibi düşük oranda olduğu bildirilmiştir (29). Meme koruyucu cerrahi sonrası uygulanan RT'nin çok iyi seçilmiş düşük riskli hasta gruplarında faydasının sınırlı olduğunu gösteren başka çalışmalar da literatürde yer almıştır.

Uppsala - Örebro (İsveç) randomize çalışmasında evre I meme kanseri hastalarının 10 yıllık sonuçlarında MKC sonrası uygulanan RT ile yerel yinelemede %16 azalma saptanırken (%8.5 vs %24,  $p < .0001$ ); aynı çalışmada 55 yaşından büyük, tümörü lobuler yada komedo özellik göstermeyen hastalarda eklenen RT'nin tekbaşına cerrahi koluna göre lokal başarısızlık oranlarına etkisi gösterilememiştir. (MKC kolunda %11 vs RT kolunda %6, ( $p=0,16$ ).(30). British Association of Surgical Oncology (BASO) II çalışmasında ise tümör çapı  $\leq 2$  cm, histolojik derecesi 1, aksiller tutulumu olmayan hastalarda yerel yineleme oranları cerrahiye eklenen RT ile %2 iken cerrahi sonrası adjuvan tamoksifen kullananlarda %5 olarak bildirilmiştir (31).

#### 4.3.2 Postmastektomi ve Radyoterapi (PMRT):

Meme kanserinde RT uygulanılmadan yerel-bölgesel kontrol oranlarının çok iyi olduğu grup evre I ve IIA'dır. Buna karşı evre IIB ve III meme kanserli hastada mastektomi sonrası adjuvan RT yerel bölgesel hastalık kontrolünde klinik önem taşımaktadır.

Mastektomi sonrası uygulanan RT'nin meme kanserli hastalarda sağkalımı azalttığı ilk Cuzick metaanalizinde 1987 yılında yayınlanmıştır (32). Bunu takip eden ikinci analizde ise aynı hasta grubunda PMRT ile meme kanserine bağlı ölümlerin azaldığı, ancak meme kanseri dışı ölümlerin arttığı ancak iki kol arasında genel sağkalım farkı olmadığı bildirilmiştir (33). Hasta grubunun homojen olmaması, ve cerrahi ve radyoterapi tekniğinin farklı olduğu hastaların analize dahil edilmiş olması bu analizlere en büyük eleştiridir. Cuzick metaanalizlerinden sonra Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) çeşitli metaanalizler yayınlayarak postmastektomi sonrası RT' nin fayda ve zararlarını ortaya koymaya çalışmıştır (34, 35). Postmastektomi radyoterapi ile yerel yineleme oranlarında azalma ve %2-4 oranında sağkalımda artış bildirilmiştir (34). EBCTCG 2005 metaanalizinde lenf nodu negatif olan hastalarda MRM sonrası 5 yıllık yerel yineleme oranı %6 iken PMRT uygulananlarda %2 ( $2p=0.0002$ ) olmasına karşın 15 yıllık meme kanserine bağlı mortalitede anlamlı bir fark gözlenememiştir. Ancak lenf nodu pozitif olan hastalarda 5 yıllık yerel yineleme oranı %23 iken PMRT uygulananlarda %6'dır olmasına karşın 15 yıllık meme kanserine bağlı mortalitede PMRT uygulananlarda %5.4'lük anlamlı azalma saptanmıştır ( $2p=0.0002$ ) (35).

Whelan ve arkadaşlarının 2000 yılındaki postmastektomi sonrası adjuvan radyoterapi uygulanan hastaların dahil edildiği randomize çalışmaları irdeledikleri metaanalizinde, çalışmalar arasında sistemik tedavi, RT alanları, teknik ve dozları arasında çeşitlilik olmasına rağmen lenf nodu pozitif olan hastalarda sistemik tedavi ile birlikte PMRT'nin tekrarlama riskinde ve ölüm riskinde anlamlı düzelleme sağladığını bildirmişlerdir (36).

Danimarka 82b çalışmasında, evre II ve III premenopozal 1,708 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar 2 kola ayrılmıştır. Birinci koldaki hasta grubuna

mastektomi sonrası 9 kür CMF (siklofosfamid, metotreksat ve fluorourasil) kemoterapisi, 2. kola ise mastektomi sonrası RT ve ardından 8 kür CMF kemoterapisi uygulanmıştır (9). Aynı grubun 82c çalışmasında ise postmenopozal mastektomili kadın hastalar 2 ayrı kola ayrılmış olup bir kola mastektomi sonrası 1 yıl tamoksifen, diğer kola ise mastektomi sonrası adjuvan RT ve tamoksifen uygulanmıştır (10). Daha az hasta sayılı British Columbia'da yapılan çalışmada ise 318 postmastektomili lenf nodu pozitif olan hastaya cerrahi sonrası CMF kemoterapisi verilmiş olup bir gruba RT uygulanmış, bir gruba ise uygulanmamıştır (13). Her üç çalışmada uzun dönem sonuçlarına bakıldığında yerel-bölgesel tekrarlama riskinde RT alan kollarda, RT almayan kollara göre azalma mevcuttur. Yine bu üç randomize faz III çalışmada RT alan kolda sağkalımda düzelme gözlenmiştir.

Sonuç olarak, randomize çalışmalar ve metaanalizler mastektomi sonrası uygulanan RT ile yineleme oranlarında belirgin azalma, genel sağkalımda düzelme olduğunu göstermiştir.

#### **4.4 Mammaria Interna Bölgesinin Tedavisi:**

##### **4.4.1 Mammaria Interna Cerrahisi:**

Cerrahi serilere bakıldığında MI tutulumu medial yerleşimli tümörler ve aksilla pozitif hastalarda daha çok gözlenmektedir. Cerrahi çalışmalarında aksiler tutulum olmaksızın MI metastaz olasılığı yaklaşık %10 olarak bildirilmiştir. Sonuçlar medial yerleşimli tümörlerin lateral yerleşimli aynı evredeki tümörlere göre daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir (37-42). Bunun sebebi olarak da medial yerleşimli tümörlerin daha fazla MI metastazı yaptığı ve bu tespit edilemediği için de tedavisinin yetersiz kaldığı şeklinde düşünülmüştür.

Çok merkezli randomize bir çalışma 1963 yılında düzenlenmiş olup, 1580 meme kanseri tanılı, tümörü 7 cm den küçük, pektoral kas, cilt invazyonu olmayan ve inflamatuvar özellikler taşımayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada hastalara cerrahi sonrası adjuvan sistemik tedavi uygulanmamış olup sadece az sayıdaki premenopozal kadın hastaya RT ile ovaryan ablasyon yapılmıştır (43). Bu çalışmanın sonuçları 1976 (44) ve 1983 (45) yılında yeniden gözden geçirilmiş

sonuçları bildirildiğinde mastektomiye MI diseksiyonu eklenmesinin sağkalımı arttırmadığı gözlenmiştir.

Daha güncel az hasta sayılı randomize çalışmalarda da radikal (46,47) veya modifiye radikal mastektomiye (48) MI diseksiyonunun eklenmesi ile sağkalım farkı saptanamamıştır.

Çalışmalar	% MI pozitiflik oranı aksilla (+)			% MI pozitiflik oranı aksilla (-)		
	Medial	Santral	Lateral	Medial	Santral	Lateral
Handley(34)	50	46	22	12	7	4
Donegan(35)	55	29	31	12	0	4
Caceres(36)	44	31	18	8	0	6
Urban ve Marjani(37)	65	48	42	20	12	13
Livingston ve Arien (38)	59	46	23	14	8	5
Huang ve ark (39)	32	36	24	7	2	3

Tablo 3: Cerrahi serilerde tümör yerleşimine ve aksiller tutulumuna göre MI tutulum Oranları

#### 4.4.2 Mammaria İnterna Radyoterapisi:

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yerel-bölgesel tümör kontrolünün sağkalıma katkısının mevcut olduğunu göstermiştir (9,10,13,34,35). Meme radyoterapisinde mammaria interna lenf nodlarına yönelik tedavi tartışmalı bir konudur. Danimarka, British Columbia çalışmalarında cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan tüm hastalara ayrı bir MI alanı ile radyoterapi uygulanmış olup bu hastalarda yerel

kontrol ve sağkalım avantajı sağlanmıştır. Ancak lokal kontrol ve sağkalımdaki artış direk MI ışınlanması ile ilişkilendirilemez (9,10,13).

Fox Chase Kanser Merkezi'nden yapılan derlemede aksilla pozitif olguların sadece %25-30'unda MI pozitifliği gözlemlendiği ve bu nedenle tüm meme kanseri hastalarında MI radyoterapisinin gerekli olmadığı, sadece yüksek riskli hastalarda uygulanması gerektiği vurgulanmıştır.

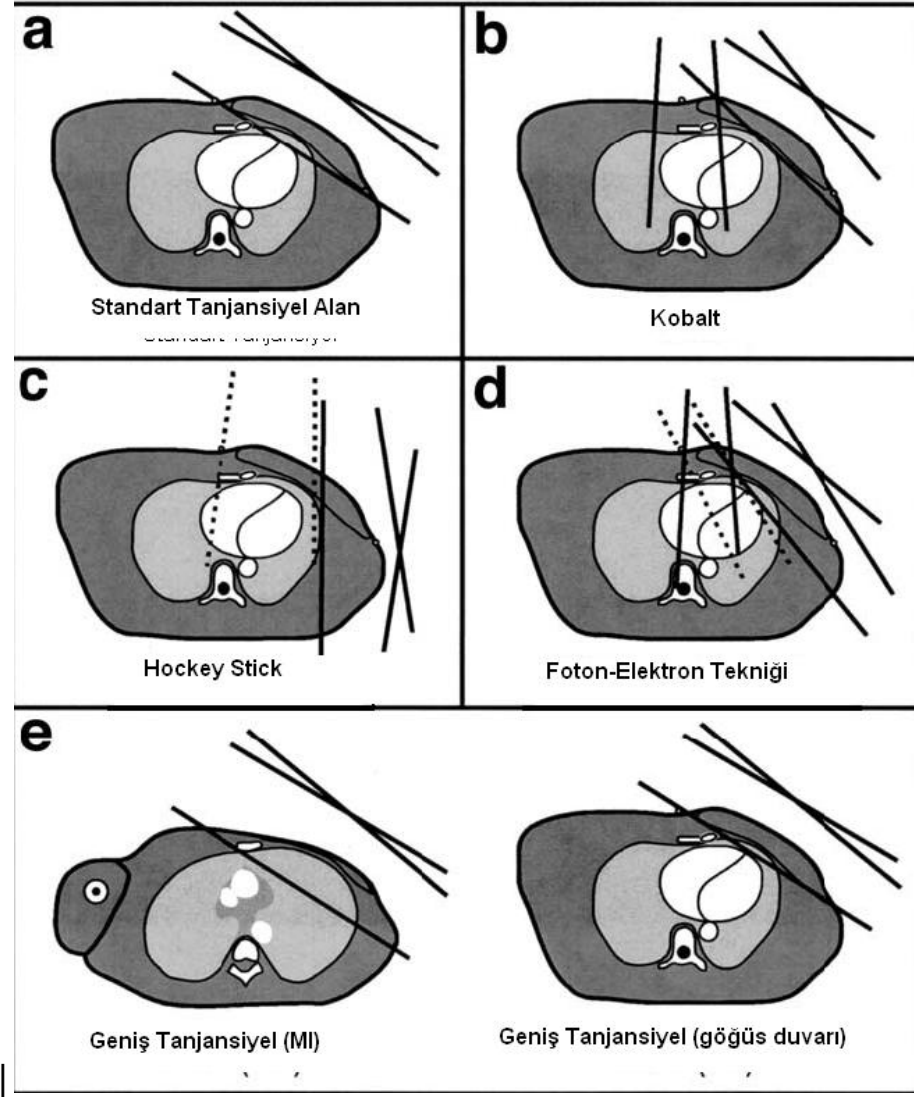
Gustave-Roussy' den 20 yıllık izlemi olan 1195 hastayı içeren seride %90'nın üstünde hastaya MI RT'si uygulanmıştır. Özellikle medial / santral yerleşimli tümörlerde ve pozitif aksiller lenf nodu varlığında MI tedavisinin uzak metastaz riskini azalttığı gözlenirken areola lateralinde yerleşen tümörlü hastalarda MI RT'sinin katkısı gözlenmemiştir (49). Geniş hasta sayılı diğer retrospektif serilerde de MI lenf nodu ışınlanmasının etkisi tartışılmıştır.. Bununla beraber, bu çalışmalarda hasta seçiminin ve tedavi kriterlerinin dengesiz olması nedeniyle sonuçlarını değerlendirmek güçtür (49-52)..

Son zamanlarda yapılmış olan prospektif randomize Fransız ve EORTC çalışmalarında da MI ışınlanmasının sağkalıma etkisi gözlenmemiştir (53,54)

#### **4.4.3 Mammaria İnterna Radyoterapisinde Toksikite:**

Mammaria İnterna RT' sinin sağkalıma katkısı tam olarak bilinmezken, meme kanserinde kardiyak mortaliteye katkısı olabildiği düşünülmektedir (55,56,57). Giordino ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sol meme kanseri ve sağ meme kanseri nedeniyle adjuvan RT almış hastalardaki iskemik kalp hastalıklarının mortalitesi araştırılmıştır (57). Meme kanseri nedeniyle 1973 ve 1979 yılları arasında radyoterapi uygulanmış olan sol meme yerleşimli hastalarda sağ meme yerleşimli hastalara göre iskemik kalp hastalığı mortalitesi daha yüksek saptanmıştır (%13.1 & %10.2  $p=0,02$ ).

Mammaria interna alanı radyoterapisinde 1980 yıllarından önce anterior foton alanı ve 'hockey stick' yöntemi kullanılmaktaydı. Bu teknikler ile kalbin önemli bir kısmı tedavi alanına girmekte idi (58)



Şekil 4: Tanjansiyel alan ve MI planlama teknikleri

Ontario, Kanada'dan yapılan çalışmada çok değişkenli analizlerde anterior foton alanı ile kardiyak mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (59). Bilgisayarlı tomografi ile radyoterapi planlamalarının yapılmaya başlaması ile kalbin aldığı radyasyon dozu, ışınlanan kalp volümü ve kardiyak sonuçlar arasındaki ilişki daha açıklanabilir ve çözüm üretilebilir oldu. Hooning ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, meme kanserli hastaların 1970-1980 yıllarında BT planlama ile kalp dozu ve 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski arasında ilişki araştırılmıştır. Bindokuzyüzyetmiş-1979



yılları arasında tedavi edilen hastalarda miyokard infarktüsü ile MI RT arasında güçlü bir ilişki bulunurken, 1980-1986 yılları arasında tedavi edilen hastalarda güncel çalışmalarla uyumlu sonuçlar bulundu (60). Kardiyovasküler hastalık riski aslında kalbin aldığı ortalama doz ile artmaktadır. Diğer çalışmaların hipotezi ise kalbin belli bir kısmı yani sol ventrikül ve yalnız koroner arterlerin almış olduğu doz, kardiyak sonuçlar açısından ortalama kalp dozundan daha belirleyici olmaktadır (58,61,62). Önemli olan diğer bir nokta ise meme kanserli hastalarda kardiyotoksitesisi bulunan sistemik ajanlarında kullanılmış olmasıdır.

MI lenf nodu ışınlamaları için çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Dozimetrik çalışmalarla bu tekniklerin MI bölgesini ve kalbi farklı dozlarla sardığı gösterilmiştir. Bu tekniklerden birinde 20 Gy üstünde doz alan kalp volümü diğer tekniklere göre daha yüksek iken 30 Gy üstünde doz alan volüm daha düşük olarak bulunmuştur (22). İdeal yöntem radyoterapi sırasında kalbi tamamen alan dışında bırakmak olsa da, bilinen güvenli kalp dozları ve ışınlanan volüm için bireyselleştirilmiş radyoterapi planı oluşturmaktır.

**Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Meme Protokolüne göre MI ışınlama endikasyonlarımız :**

- 1- İç kadran yerleşimli aksilla pozitif olgular
- 2- iç kadran yerleşimli 1 cm'den büyük tümörlü olgular
- 3- Aksillada 4'den fazla lenf nodu tutulumu olan olgular

## **5. HASTALAR VE YÖNTEM:**

### **5.1 Araştırmanın Tipi, Yapıldığı Tarih ve Yer**

Bu çalışma daha önce Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda adjuvan RT ile tedavi edilmiş meme koruyucu cerrahi operasyonu geçirmiş sol meme kanseri tanılı hastaların görüntüleme verilerinden yararlanılarak yapılmış olan kesitsel bir çalışmadır. Çalışma Mart 2008 ile Mart 2010 tarihleri arasında yapılmıştır.

### **5.2 Hasta Seçimi ve Hasta Planlanması**

Mart 2008 tarihinden itibaren sol meme kanseri tanısı ile meme koruyucu cerrahi ve adjuvan RT uygulanmış ilk 30 kadın hastanın tedavi verileri kullanılmıştır.

Tüm hastalar sırt üstü pozisyonda meme borduna sternum tedavi masasına paralel olacak şekilde sol kol yaklaşık 90 derecelik açı ile her iki kol baş üstünde yatırılıp Siemens Somatom Emotion Bilgisayarlı Tomografi cihazı versiyon A45A ile planlama tomografileri 5 milimetre kesit kalınlığı ile elde edildi.

Şekil 5 : Meme Bord



Şekil 6: Meme Bordunda BT görüntülerinin alınması



Tüm tedavi planlama bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntüleri Radyoterapi İnfomasyon Sistemi (RTİS) ile Tedavi Planlama Sistemine (TPS) gönderildi. Çalışmamızda TPS'de varolan planlama verilerinden yararlanılarak sanal planlama yapıldı. Planlamalarda Oncentra Masterplan 3.1 TPS kullanıldı.

Elde olunan tüm BT kesitlerinde eksternal kontur, mamma interna, kalp, akciğer ve karşı meme her bir BT kesitinde konturlandı ve 3 boyutlu görüntüler elde edildi. Kalp volümü superioru sol atriumun başladığı yer olarak belirlenmiş, pulmoner trunk, ascending aorta ve vena cava superior dışlanmıştır. Kalbin İnferior sınırı ise myoaordın kaudal sınırındır. Mamma interna lenf nodu bölgesi ise 1. ve 4. kostalar arasında internal mammarian arter ve venin olduğu bölge olarak konturlanmıştır. Karşı meme volümünün kranyal sınırı ikinci kostanın bağlantı yeri, kaudal sınırı meme dokusunun kaybolduğu yer, anterior cilt, posterior sınırı pektoralis kası, göğüs duvarı kasları ve kotsalar dışlanarak oluşturuldu. Lateral sınırı ise latissimus dorsi kası dışlanarak midaksiller çizgiye kadar konturlandı (63). Sağ ve sol akciğer parankim penceresinde trakea, hilus ve broşlar dışlanarak konturlandı.

Şekil 7: BT aksiyel kesitinde hedef ve normal doku hacimleri



Şekil 8: BT sagittal kesitinde kalp hacmi



Şekil 9: BT koronal kesitinde kalp ve karşı meme hacmi

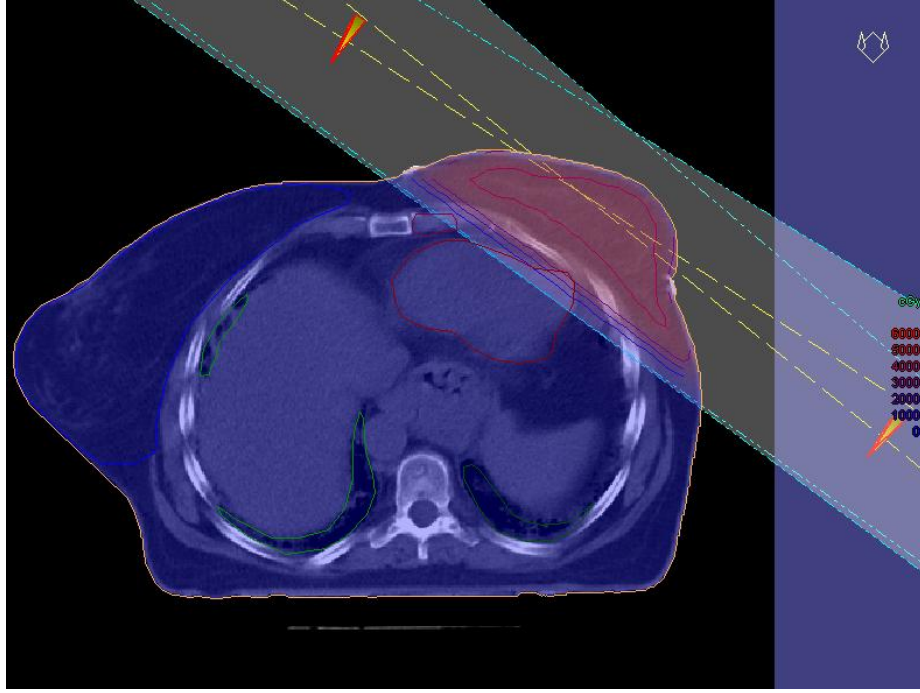


Tüm volüm tanımlamaları sonrasında her hasta için TPS' de iki ayrı tedavi planı oluşturuldu.

### **Foton-elektron (F-E) kombinasyon tekniği:**

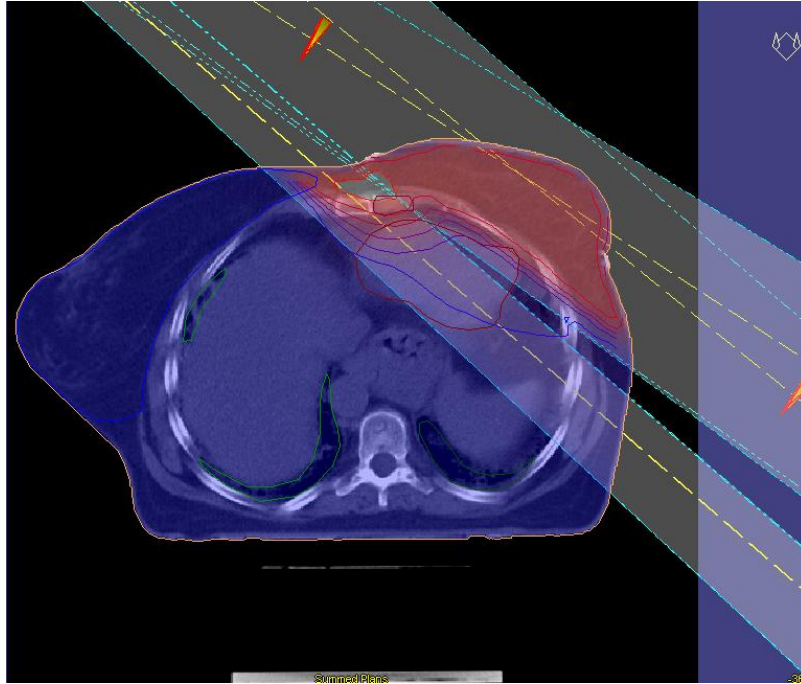
Bu planlama tekniğinde 6 – 18 MVX enerji ile sol meme iki tanjansiyel, koplanar alanla planlandı. Günlük 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 50 Gy olacak şekilde hesaplandı. Tanjansiyel alanda merkezdeki en yüksek doz noktası normalizasyon noktası olarak belirlenip izodoz seçimi -%5 ve +%8 sınırları içinde yapıldı. Planlama sırasında wedge kullanımına tüm memedeki doz dağılımına bakılarak karar verildi. Mammaria interna ise tanjansiyel alana bitişik yaklaşık 4 - 5 cm lik bir alan olup, SSD 100'de tanjansiyel alanla aralarında açığı olacak şekilde planlandı. Günlük 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 50 Gy olacak şekilde foton elektron kombinasyonu şeklinde hesaplandı. Foton alanı 6 MVX foton enerjisi ile 6 fraksiyonda toplam 12 Gy verilecek şekilde oluşturuldu. Doz tanımlaması mammaria interna alanının merkezinde mammaria interna volumü ile sternum kesişimine yapıldı ve %100 izodozu seçildi. Geri kalan doz ise 6 - 21 MeV ile 19 fraksiyonda toplam 38 Gy olacak şekilde tamamlandı. Doz tanımlaması maksimum eksternal yapılmış olup %80 - 100 izodozları seçildi.

Şekil 10: F-E tekniğinde tanjansiyel alan



Şekil 11: F-E tekniğinde tanjansiyel ve MI alanı

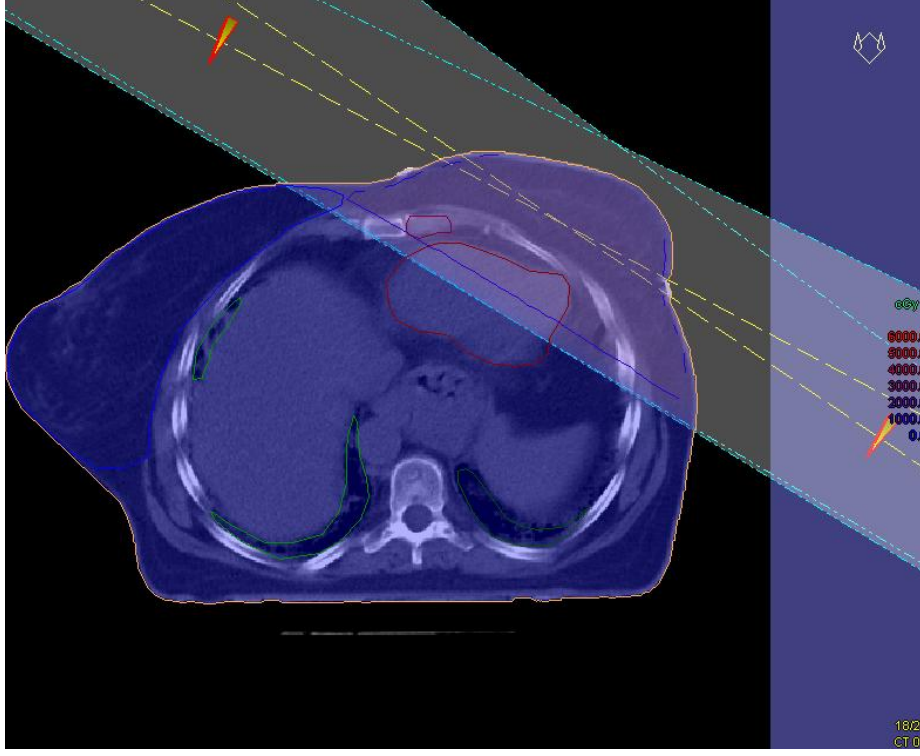
”



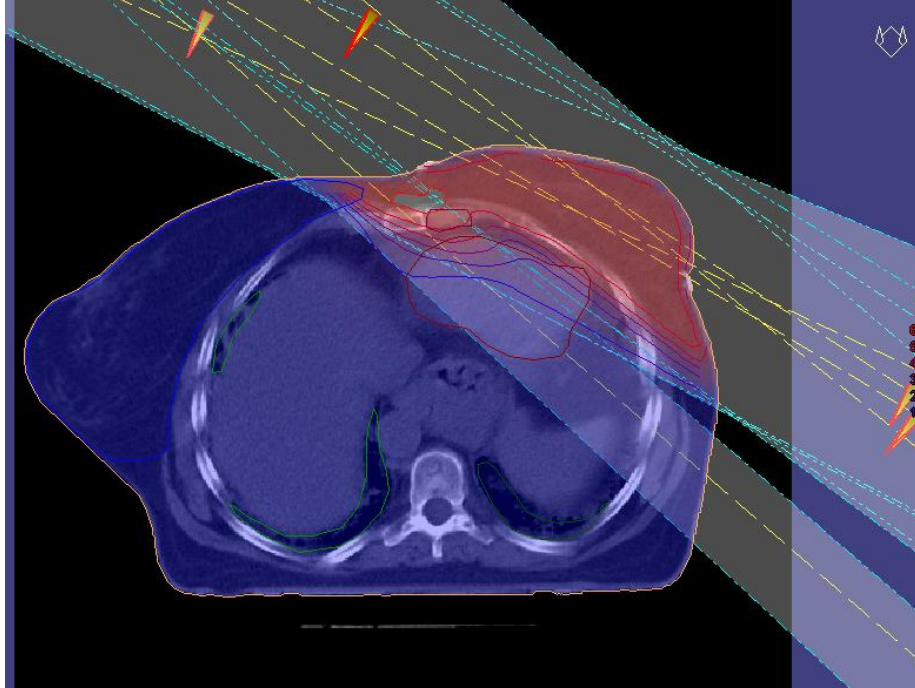
### **Geniş tanjansiyel - elektron (GTE) tekniği :**

Bu planlama tekniğinde 6 —18 MVX enerji ile sol meme, F-E tekniğindeki giriş ve çıkış noktaları ile tanjansiyel, koplanar alanla 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 38 Gy olacak şekilde planlandı. Merkezdeki en yüksek doz noktası normalizasyon noktası olarak belirlenip izodoz seçimi -%5 ve +%8 sınırları içinde yapıldı. Planlama sırasında wedge kullanımına tüm memedeki doz dağılımına bakılarak karar verildi. Eř zamanlı olarak MI alanına F-E planındaki benzer alan, elektron enerjileri ve dozları ile 38 Gy uygulandı Geniş tanjansiyel alanın medial kenarı F-E tekniğindeki MI alanının lateral sınırı olacak şekilde, lateral kenarı ise tanjansiyel alanın lateral sınırı ile aynı olacak şekilde oluşturuldu. Geniş tanjansiyel alanda wedge kullanımı ve doz seçimi tanjansiyel alan ile benzer yapıldı. Bu alana günlük 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 12 Gy RT planlandı.

Şekil 12: GTE tekniğinde geniş tanjansiyel alan



Şekil 13 : GTE tekniğinde geniş tanjansiyel, M1 ve tanjansiyel alan





Her iki planlama sonucunda mamma interna volümünün %95'inin en az 45 Gy almasına ve mamma internadaki en yüksek sıcak nokta dozunun 65 Gy' in altında olmasına dikkat edilmiştir. Tüm planlamalarda foton enerjilerinde doz hesaplamaları "Collapsed Cone", elektron enerjilerinde ise "Monte Carlo" yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

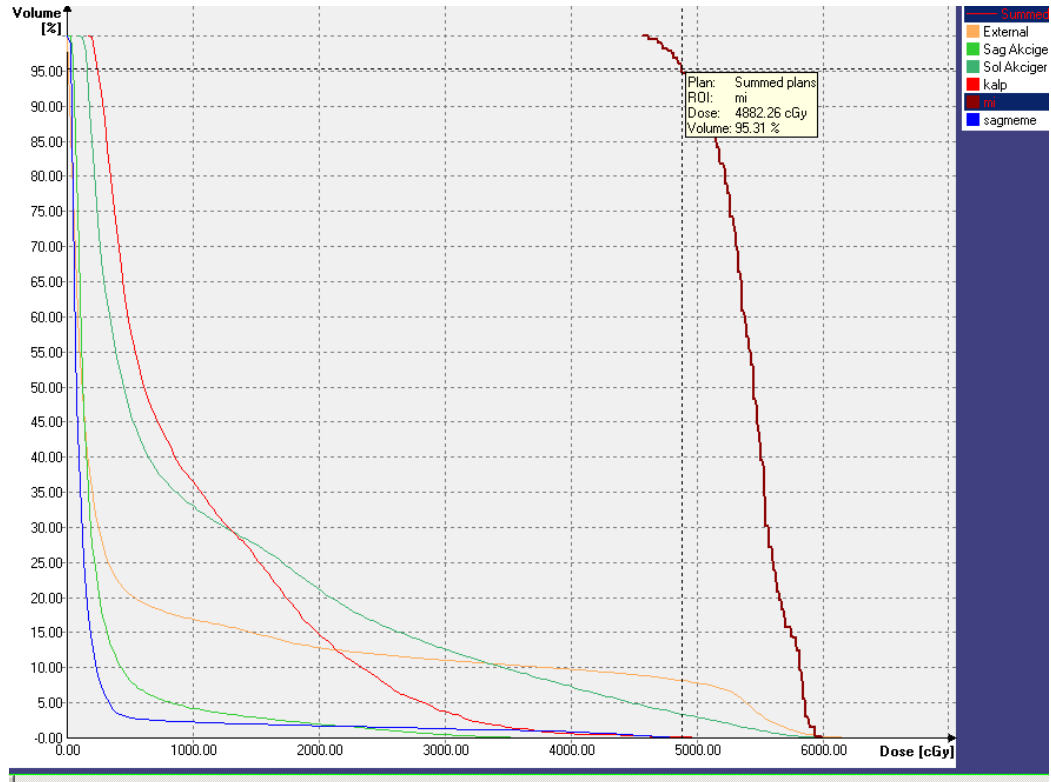
### **5.3 Planlama Sonuçlarının Değerlendirilmesi:**

Tedavi için uygun izodozlar seçildikten sonra her hastanın 2 ayrı tedavi planlamasının doz - volüm histogramları (DVH) değerlendirilerek karşılaştırıldı. .

Şekil 14: F-E tekniğinde DVH



Şekil 15: GTE tekniğinde DVH



Her hasta için iki planlamadaki DVH' lerden sırasıyla kalp hacminin %50 ( $D_{50}$ ), %40 ( $D_{40}$ ), %30 ( $D_{30}$ ), %20 ( $D_{20}$ ), %10 ( $D_{10}$ )'unun aldığı doz; maksimum ( $D_{max}$ ), medyan ( $D_{medyan}$ ) ve ortalama ( $D_{ort}$ ) aldığı doz, 10 Gy doz alan volümü ( $V_{10Gy}$ ); akciğerin maksimum ( $D_{max}$ ), medyan ( $D_{medyan}$ ), ortalama ( $D_{ort}$ ) aldığı doz, 20 Gy doz alan volümü ( $V_{20Gy}$ ), hacminin %20'sinin aldığı doz ( $D_{20}$ ), karşı memenin maksimum ( $D_{max}$ ), medyan ( $D_{medyan}$ ) ve ortalama ( $D_{ort}$ ) aldığı dozlar belirlendi.

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 13 programı kullanılarak yapıldı. Belirlenen parametreler her iki plan için tek tek karşılaştırıldı. Planlamalar arasındaki farkı değerlendirmek için "*paired samples t test*" kullanıldı.

## **6.BULGULAR:**

Çalışmaya sol meme yerleşimli meme kanseri tanısıyla meme koruyucu cerrahi uygulanmış 30 kadın hasta dahil edilmiştir.

Her hastanın F-E ve GTE planlarına ait DVH ler oluşturulduktan sonra kalbin  $D_{50}$ ,  $D_{40}$ ,  $D_{30}$ ,  $D_{20}$ ,  $D_{10}$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{medyan}$ ,  $D_{ort}$ ; sol akciğerin  $D_{20}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{medyan}$ ,  $D_{ort}$ ,  $V_{20Gy}$  ve karşı memenin  $D_{max}$ ,  $D_{medyan}$ ,  $D_{ort}$  değerleri saptandı. Bu değerler tedavi planlarına göre karşılaştırıldı.

### **Kalp için F-E ve GTE planlarına göre doz ve hacimlerin karşılaştırılması:**

İki planlama karşılaştırıldığında kalp için  $D_{50}$ ,  $D_{40}$ ,  $D_{30}$ ,  $D_{20}$ ,  $D_{10}$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{medyan}$ ,  $D_{ort}$  değerleri GTE kombinasyon tekniği lehine istatistiksel anlamlı olarak daha az bulundu (tablo 4 ve 5) .

**Tablo 4: Kalp için ortalama doz değerlerinin (cGy) planlama şekillerine göre karşılaştırılması**

<b>Doz</b>	<b><math>D_{50}</math></b>	<b><math>D_{40}</math></b>	<b><math>D_{30}</math></b>	<b><math>D_{20}</math></b>	<b><math>D_{10}</math></b>	<b><math>D_{max}</math></b>	<b><math>D_{medyan}</math></b>	<b><math>D_{ort}</math></b>
<b>F-E</b>	800,1	1064,6	1355	1829,5	2691,3	4890,3	795,2	1109,4
<b>GTE</b>	431,9	574,4	868,1	1387,3	2255,4	4726,2	419,7	831,1
<b>p</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,005</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>

**Tablo 5: Kalp için 10 Gy doz alan volümün (%) planlama şekillerine göre karşılaştırılması**

<b>Teknik</b>	<b>V<sub>10Gy</sub></b>
<b>F-E</b>	44,2
<b>GTE</b>	26,3
<b>p</b>	<b>,000</b>

**Sol akciğer için F-E ve GTE planlarına göre doz ve hacimlerin karşılaştırılması:**

Tablo 6 ve 7’de sol akciğer açısından planlamalar arası karşılaştırma gösterilmiştir. Sol akciğer için F-E ve GTE planlamaları karşılaştırıldığında V<sub>20</sub> değeri GTE tekniğinde daha yüksek bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık taşımamaktadır ( $p=0,475$ ). Sol akciğer için D<sub>20</sub>, D<sub>medyan</sub>, D<sub>ort</sub> değerleri karşılaştırıldığında GTE tekniği lehine istatistiksel anlamlılık elde edildi. Sol akciğerdeki maksimum doz değerine bakıldığında ise GTE tekniğinde F-E tekniğine göre daha yüksek bulunmakla beraber istatistiksel anlamlı değildir ( $p=0,076$ ).

**Tablo 6: Sol akciğer için ortalama doz değerlerinin (cGy) planlama şekillerine göre karşılaştırılması**

<b>Doz</b> <b>Teknik</b>	<b>D<sub>20</sub></b>	<b>D<sub>max</sub></b>	<b>D<sub>medyan</sub></b>	<b>D<sub>ort</sub></b>
<b>F-E</b>	2258,2	5940,2	857,7	1351,5
<b>GTE</b>	2090,6	5706,6	378,1	1083,8
<b>p</b>	<b>0,002</b>	<b>0,076</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>

**Tablo 7: Sol akciğer için 20 Gy doz alan volümün (%) planlama şekillerine göre karşılaştırılması**

<b>Teknik</b>	<b>V<sub>20Gy</sub></b>
<b>F-E</b>	21,6
<b>GTE</b>	25,9
<b>p</b>	<b>0,475</b>

**Karşı meme için F-E ve GTE planlarına göre doz ve hacimlerin karşılaştırılması:**

Karşı meme dozlarını değerlendirdiğimizde ise F-E ve GTE planları arasında sadece GTE tekniği lehine maksimum doz değeri için istatistiksel anlamlı fark elde edilmiştir ( $p=0,001$ ). Medyan ve ortalama doz değerlerinde ise planlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (tablo 8 ).

**Tablo 8: Karşı meme için ortalama doz değerlerinin (cGy) planlama şekillerine göre karşılaştırılması**

<b>Doz Teknik</b>	<b>D<sub>max</sub></b>	<b>D<sub>medyan</sub></b>	<b>D<sub>ort</sub></b>
<b>F-E</b>	3624,7	75,1	123,7
<b>GTE</b>	3318,4	73,7	124,2
<b>p</b>	<b>,001</b>	<b>0,131</b>	<b>0,902</b>

## **7. TARTIŞMA:**

Bu çalışma, sol meme kanseri tanısıyla MKC operasyonu sonrası, adjuvan RT uygulanmış 30 hastanın arşiv görüntüleri kullanılarak yapılmıştır. Bu hastalarda tanjansiyel ve mamma interna ışınlamasında 2 farklı teknik kullanılarak başta kalp dozları olmak üzere akciğer ve karşı meme dozları incelenmiştir.

Bölgesel lenf nodlarının ışınlanmasının sağkalıma etkisini gösteren randomize çalışmalar olmasına rağmen mamma interna ışınlamasının sağkalıma etkisini kanıtlayan randomize çalışma olmayıp hasta alımı başlayıp halen yürümekte Fransız ve EORTC 22922/10925 çalışmaları mevcuttur (53,54) Bu çalışmalardan ilki olan Fransız çalışması çok merkezli (12 merkez) faz III randomize çalışma olarak düzenlenmiş olup mastektomi sonrası hastalara adjuvan göğüs duvarı, aksilla ve supraklavikuler RT, bir gruba MI RT'si eklenerek, diğer gruba ise eklenmeden uygulanmıştır. Evre I ve II meme kanserli hastalar tedaviye alınmış olup, çalışmaya dahil edilme kriterleri 76 yaş altı ve aksilla (+) olan hastalar veya aksilla durumuna bakılmaksızın medial ve santral yerleşimli tümörü olan hastalar olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada birincil amaç, MI eklenen ve eklenmeyen kollar arasında 10 yıllık genel sağkalımı, ikincil amaç olarak da hastalıksız sağkalım ve kardiyak mortaliteyi değerlendirmek olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın ön sonuçları American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 2009' da sunulmuştur. Medyan izlem süresi 8,6 yıldır. On yıllık genel sağkalıma bakıldığında RT alan kolda %62.6; RT almayan kolda %59.4 iken çalışmanın istatistiksel dizaynında iki kol arasında sağkalımda %10' luk fark saptanması öngörülmesi nedeniyle MI ışınlamasının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak gösterilememiştir ( $p=0,8239$ ). Aynı zamanda çalışmada kardiyotoksitede artış saptanmamıştır (53). Bu çalışma ile ilgili Jennifer R. Bellon ASTRO 2009' da yaptığı eleştiride, genel sağkalımda %10'luk bir fark saptanmamasına rağmen, klinik fayda gözlendiğini ifade etmiş olup çalışma dizaynında sağkalım farkının %10'un altında tutulması halinde istatistiksel anlamlı fark saptanabileceğini belirtmiştir (64).

EORTC çalışmasına ise 1996 - 2004 yılları arasında 4004 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar evre I - III meme kanserli hastalar olup hastaların çoğuna (%76) meme koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Nod pozitif olan olguların neredeyse tamamına



yakınına, nod negatif olan olguların üçte ikisinden fazlasına sistemik tedavi verilmiştir. Medyan takip süresi 7.3 yıldır. Bu çalışma, 10 yıllık planlanmış bir çalışma olup esas sonuçları 2012 yılında yayınlanacaktır. Ancak çalışmanın bildirilen ön sonuçlarına göre MI alanı ışınlanan hastalarda ışınlanmayan hastalara göre sadece pulmoner toksisitede istatistiksel anlamlı olarak artış gözlenmiştir ( $p<0.0001$ ). Kardiak toksisite erken dönem sonuçları farklı çıkmamıştır. Ancak kardiak toksisitedeki etkisi ve sağkalıma etkisini ifade edebilmek için bu çalışmanın uzun dönem sonuçlarına ihtiyacımız vardır Hem Fransız hem de EORTC çalışmalarında akciğer ve kalp açısından dozimetrik değerlendirme yapılmamış olup sadece yan etki oranları karşılaştırılmıştır (53,54).

Meme kanserinde adjuvan tedaviler sonrasında elde edilen başarılı sonuçlar ile uzun sağkalımlar elde edilmiş olup, yapılan tedavilerin yan etkileri önem kazanmaktadır. Meme RT'sinde kalp ve akciğer yan etkileri önemlidir. Kalp dozunu en çok etkileyen tanjansiyel alan ve mamma interna ışınlamasının kullanılmasıdır. Sol yerleşimli meme ve MI RT'sinde özellikle kalp volumü, RT alanı içerisine dahil olduğu için çeşitli teknikler kullanılarak kalp ve akciğer dozları azaltılmaya çalışılmaktadır. Bu teknikler parsiyel geniş tanjansiyel tekniği (16), anfang mamma interna tekniği (17) ve oblik mamma interna teknikleridir (18).

Taylor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ veya sol meme ek doz radyoterapisi ile kalbin aldığı doz  $<0,3$  Gy'dir. Sol aksiller RT ile kalbin aldığı doz 0,4 Gy olup bu değer sağ aksiller ışınlamada daha düşüktür (58). Yine bu çalışmada sol supraklavikuler RT ile alınan doz tanjansiyel alana göre çok düşük olup yaklaşık 0,6 Gy' dir (toplam 40 Gy doz verildiğinde). Mamma interna RT'sinde ise kalp dozu kullanılan tekniğe ve kalp ile olan komşuluğuna bağlı 2 ile 13 Gy arasında değişir. Bizim çalışmamızda da bu nedenle sadece tanjansiyel ve mamma interna alanlarını içeren iki ayrı planlama tekniğinde kalp dozları karşılaştırıldı. Tümör yatağı ek dozu, supraklavikuler alan ve aksiller alan dozları hesaba katılmadı.

Otuz sol meme yerleşimli meme kanseri tanılı hasta üzerinde yapılan çalışmada mamma interna alanı için 2 ayrı teknikle hastalar planlanmıştır. A ve B Tekniğinde hastalara tanjansiyel meme planlaması yapılmış ve Teknik A'da MI alan anterior foton - elektron, Teknik B' de ise MI alan oblik foton - elektron kombinasyonu tanjansiyel alanlara bitişik olarak ışınlanmıştır. Çalışmanın sonuçları incelendiğinde,

standart tanjansiyel ışınlama ile kalbin aldığı doz, Teknik A ve B'ye göre istatistiksel anlamlı daha düşük saptanmıştır. Genel olarak doz - volum histogramına bakıldığında kalbin aldığı ortalama doz Teknik B'de Teknik A'nın altında yerleşmesine rağmen, belirgin fark 20 Gy'in altında olup, 20Gy üstündeki dozlarda kalbin aldığı ortalama dozlar arasındaki fark daha küçüktür (23). Bizim çalışmamızda da F-E tekniğinde kalp için V10Gy değerleri %44.2 olup bu çalışmadaki Teknik B'ye benzer şekildedir. Aksine çalışmamızda GTE tekniğinde F-E tekniğine göre bu değerler belirgin olarak daha da azalmış olup (%26.3), istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ).

Çalışmalardan anlaşıldığı gibi tanjansiyel ve MI ışınlamalarında kullanılan teknik ile kardiyak dozlar ve sonuç olarak da kardiyak mortalite düşürülebilmektedir. Çalışmamızda MI ışınlamasında, literatür bilgilerine bakıldığında en düşük kalp dozlarının elde edildiği oblik F-E kombinasyon yöntemi standart tedavi yöntemi kabul edilerek, GTE kombinasyon yöntemi ile karşılaştırılmıştır.

Sara J ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 6 sol meme kanseri tanılı hastada 2 ayrı tedavi planının sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Plan A' da izosentrik, paralel-karşılıklı, tanjansiyel alanlar ile, oblik MI foton-elektron alanı kullanılmıştır. Mammaria interna alanının dozları ilk olarak 6 MVX foton ile 8 fraksiyonda 1440 cGy verilecek şekilde sonrasında elektron ile aynı alan kullanılarak toplam 4680 cGy olacak şekilde tanımlanmıştır. Plan B' de ise iç tanjansiyel alanın sınırı MI alanını içeren Plan A'daki MI alanının lateral sınırı olacak şekilde dış tanjansiyel alan ise MI alanını dışlayarak Plan A'daki dış tanjansiyel alan girişi ile aynı olacak şekilde planlanmıştır. Bu alanla 1440 cGy ışınlama yapılmış olup MI alanındaki fraksiyon başına düşen doz 180 cGy'in altındadır. Eksik kalan doz hesaplanarak 8 fraksiyonda 6 MVX foton ile 1440 cGy'e tamamlanmıştır. Mammaria interna elektron alanı ise bu alanlar tamamlandıktan sonra 180 cGy fraksiyon dozunda toplam doz 4680 cGy olacak şekilde uygulanmıştır. Bu çalışmada, maksimum kalp dozlarına 6 hastada ayrı ayrı bakıldığında Plan A'da sırasıyla 44.2 Gy, 49.2 Gy, 49.2 Gy, 47 Gy, 54.8 Gy, 50 Gy; Plan B'de sırasıyla 46.6 Gy, 49.2 Gy, 49.8 Gy, 48 Gy, 55 Gy, 50 Gy olarak saptanmıştır. Bu çalışmada iki teknik arasında kalp dozları arasında belirgin farklılık saptanmamış ve Plan B' de dozların bir miktar daha yüksek olduğu gözlenmiştir (65). Bizim çalışmamızda kullanılan F-E

tekniki ile plan A birbirine benzer teknikler olup sadece kullanılan doz ve foton-elektron ağırlıkları değişiktir. Plan B' deki geniş tanjansiyel ışınlama yöntemi kullandığımız GTE tekniğinden farklı bir tekniktir. Toplam dozumuz Sara ve arkadaşlarının çalışmasındaki 4680 cGy'den farklı olarak 5000 cGy olup çalışmamızda kalp dozlarının ortalama maksimum değerlerine bakıldığında F-E tekniğinde 48.9 Gy, GTE tekniğinde ise 47.2 Gy olarak tespit edildi. Bu iki değer arasında GTE lehine istatistiksel anlamlılık mevcuttur ( $p=0,005$ ). Sara J ve arkadaşlarının çalışmasında akciğer dozları incelendiğinde ise Plan A'da V20 değerleri sırasıyla %22, %36, %21, %19, %22, %15; Plan B' de ise sırasıyla %22, %38, %22, %19, %21 ve %17'dir. Bu değerler karşılaştırıldığında arada belirgin fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da ortalama V20 değerlerine bakıldığında F-E tekniğinde %21, GTE tekniğinde %26 olarak bulundu. Arada istatistiksel anlamlı fark olmasada F-E tekniğinde daha düşük bir değer saptandı.

Bizim çalışmamıza benzer planlanan bir çalışmada ise sol meme kanserli 3 hastada 3 farklı teknik kullanılarak planlama yapılmıştır. Toplam 46.8 Gy doz 28 fraksiyonda tanımlanmıştır. Plan A'da iki karşılıklı paralel dar tanjansiyel alan ve oblik tanjansiyel alana bitişik MI alanı kullanılmıştır. Mammaria interna alanı foton-elektron kombinasyonu ile foton / elektron oranları 8 /18 olacak şekilde planlanmıştır. Plan B' de ise MI alanını kapsayacak şekilde, medial sınırı orta hattın 3-5 cm lateralinde geniş tanjansiyel alan oluşturulmuş ve total doz sadece foton ile verilmiştir. Plan C' de ilk 8 fraksiyon Plan B' de oluşturulmuş geniş tanjansiyel alandan verilmiş olup, kalan 18 fraksiyon Plan A'daki gibi iki dar tanjansiyel alan ve MI alanındaki eksik doz ise elektron ile tamamlanacak şekilde uygulanmıştır. Bu çalışmanın sonucu incelendiğinde, Plan B'de diğer planlamalara göre kalbin oldukça fazla hacmi 20-40 Gy arasındaki dozu almaktadır. Plan A'da ise kalbin yüksek doz alan hacmi önemli oranda azalmıştır. Tüm doz seviyelerinde kalbi en iyi koruyan tekniğin Plan C olduğu gözlenmiştir. Sol akciğer doz volüm histogramı incelendiğinde akciğeri en az koruyan planın ise tekbaşına uygulanmış olan geniş tanjansiyel tekniği (Plan B) olduğu görülmüştür. Ortalama kalp dozları Plan A'da 12.5 Gy, 12.2 Gy ve 9.3 Gy; Plan C'de 10.9 Gy, 7.4 Gy ve 7.2 Gy'; ortalama akciğer dozları ise Plan A'da 15.7 Gy, 15.4 Gy, 17.8 Gy; Plan C'de ise 13.4 Gy, 11.7 Gy ve 16.7 Gy' dir (19). Üç hasta üzerinde yapılan bu çalışmada hasta sayısı az olmakla beraber çalışma planı açısından bizim

teknikimize en yakın tekniktir. Bizim çalışmamızda ise ortalama kalp dozları F-E teknikinde 11 Gy, GTE teknikinde 8.3 Gy; ortalama akciğer dozları ise F-E teknikinde 13.5 Gy, GTE teknikinde 10.8 Gy olarak bulunmuş olup bu değerler GTE lehine istatistiksel olarak anlamlılık taşımaktadır. Bizim çalışmamızda radyoterapi MKC sonrası anatomik - geometrik yapının teknik olarak daha karmaşık olduğu bir yapıya uygulanmış olup bu çalışmadaki 3 hastada ışınlama mastektomi sonrası göğüs duvarına uygulanmıştır.

Meme kanseri tanısı alan her kadında karşı meme kanseri riski artmakta olup, RT ile de bir miktar bu riske katkıda bulunmaktadır. Geniş hasta serili bir çalışma olan EBCTCG'de RT alan kolla, RT almayan kol arasında karşı meme kanseri rölatif riski 1.18 ( $p=0.002$ ) olarak tespit edilmiştir (35). Boice ve arkadaşlarının çalışmasında  $\leq 45$  yaş RT alan hastalarda her 1 Gy için rölatif risk tek başına cerrahi olan hastalara göre 1.21 olarak tespit edilmiştir (66). Bu çalışmalarda eski RT teknikleri kullanılmakla beraber RT'ye bağlı uzun dönemde karşı memede ikincil malignite riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, meme RT'sinde karşı memeye mümkün olduğunca düşük doz verilmesi önerilmektedir. Bizim çalışmamızda ise standart bir teknik olarak bilinen F-E tekniği ile GTE tekniği arasında karşı meme dozları incelendiğinde  $D_{medyan}$ ,  $D_{ort}$  değerleri arasında fark saptanmamış olup,  $D_{max}$  değeri GTE tekniği lehine istatistiksel anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Hastalarımızı ikincil maligniteler açısından değerlendirebilmek için uzun süreli takipleri gerekmektedir.

## **8.SONUÇ:**

Meme kanserinde MI ışınlaması özellikle sol meme kanseri tanılı hastalarda kardiak yan etkiler nedeniyle önemlidir. Kardiak mortaliteyi azaltmak amacı ile ilerleyen teknoloji ile farklı RT teknikleri kullanılmaktadır.

Meme koruyucu cerrahi operasyonu geçirmiş, sol meme kanseri tanılı hastalarda MI ışınlamasında F-E ve GTE teknikleri karşılaştırıldığında, kalp için  $D_{50}$ ,  $D_{40}$ ,  $D_{30}$ ,  $D_{20}$ ,  $D_{10}$ ,  $V_{10Gy}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{medyan}$ ,  $D_{ort}$  değerleri GTE kombinasyon tekniği lehine istatistiksel anlamlı olarak daha az bulundu. Akciğer için her iki planlamada  $V_{20Gy}$  değerlerinde farklılık saptanmadı. Hatta  $D_{20}$ ,  $D_{medyan}$ ,  $D_{ort}$  değerleri karşılaştırıldığında GTE tekniği lehine istatistiksel anlamlılık elde edildi. Karşı meme dozlarını değerlendirdiğimizde ise sadece maksimum doz değeri için GTE tekniği lehine istatistiksel anlamlı fark elde edildi. Medyan ve ortalama doz değerlerinde ise planlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız daha önce kliniğimizde RT almış hastaların arşiv görüntüleri kullanılarak yapılan dozimetrik bir çalışmadır. Bu çalışma sonuç olarak, yeni teknikle meme dışı kanser ölümlerinde en önemli etken olarak sayılan kardiovasküler olay riskini akciğer ve karşı memeye en azından ek bir zarar vermeden azaltılabileceği, bir ön çalışma olarak göstermiş olup kesin bulgular için geniş hasta sayılı ve kardiyovasküler mortaliteye gerçek anlamda yansımaları ölçebilmek için uzun takipli çalışmalara gereksinim vardır. Ancak böyle çalışmalar yapıp sonuçlanmadan izlenmesi gereken yol konusunda kanımız, özellikle lenf nodu pozitif hastalarda meme kanseri dışı ölümleri arttırmadan meme kanserine bağlı ölümleri azaltmak için hastaların anatomik yapıları da dikkate alınarak uygun olanlarda bu tekniğin rutin pratikte de uygulama alanına girebileceği yönündedir.

## **9.KAYNAKLAR**

1-.Ahmedin Jemal, DVM, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Yongping Hao, Jiaquan Xu, Michael J. Thun, Cancer Statistics, 2009. Ca Cancer J Clin 2009;59:225-249

2- Fidaner C, Eser SY, Parkin DM, Incidence in Izmir in 1993-1994: first results from Izmir Cancer Registry, Eur J Cancer. 2001 Jan;37(1):83-92.

3-Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002 Oct 17;347(16):1233-41.

4- Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, Lindgren A, Tabár L, Nordgren H, Adami HO. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1999 Aug;17(8):2326-33.

5- Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, Lipa M, Wilkinson RH, Mahoney LJ. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst. 1996 Nov 20;88(22):1659-64.

6- Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. Ann Oncol. 2001 Jul;12(7):997-1003.

7-.Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, Prescott RJ, McArdle CS, Harnett AN, Smith DC, George WD. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group. Lancet. 1996 Sep 14;348(9029):708-13

8- Renton SC, Gazet JC, Ford HT, Corbishley C, Sutcliffe R. The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer.

Eur J Surg Oncol. 1996 Feb;22(1):17-22.

9-Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk pre-menopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl Med 1997;337:949–55.

10-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 randomized trial. Lancet 1999;353:1641–8.

11- Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlini P, Ciccarese M, Milella M, Natoli G, Terzoli E, Cognetti F, Giannarelli D. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. Cancer. 2006 Jun 1;106(11):2337-44.

12-Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 2005;366:2087–106.

13-Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiotherapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005;97:116–26..

14- Jerusalem G, Bours V, Fillet G. Adjuvant treatment of breast cancer: meta-analysis and therapeutic recommendations. Rev Med Liege 2000 May;55(5):356-9.

15- Li XA, Tai A, Arthur DW, Buchholz TA, Macdonald S, Marks LB, Moran JM, Pierce LJ, Rabinovitch R, Taghian A, Vicini F, Woodward W, White JR; Radiation Therapy Oncology Group Multi-Institutional and Multiobserver Study. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG

Multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Mar 1;73(3):944-51.

16-Marks LB, Hebert ME, Bentel G, Spencer DP et al. To treat or not to treat the internal mammary nodes: A possible compromise. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(4):903-909.

17- Pezner RD, Lipsett JA, Forell B, et al. The reverse hockey stick technique: postmastectomy radiation therapy for breast cancer patients with locally advanced tumor presentation or extensive loco-regional recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(1):191-197.

18-Kong FM, Klein EE, Bradley JD, et al. The impact of central lung distance, maximal heart distance, and radiation technique on the volumetric dose of the lung and heart for intact breast radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):963-971.

19-Hurksman CW, Saarnak AE, Pieters BR, et al. An improved technique for breast cancer irradiation including the locoregional lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47(2000):1421-1429.

20- Gaffney DK, Prows J; leavitt DD, Egger MJ, Morgan JG, Stewart JR. Electron arc irradiation of the postmastectomy chest wall: Clinical results. *Radiat Oncol.* 1997;42(1):17-24.



21- Pierce LJ, Butler JB, Martel MK, et al. Postmastectomy radiotherapy of the chest wall: Dosimetric comparison of common techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(5):1220–1230.

22- Arthur DW, Arnfield MR, Warwicke LA, Morris MM, Zwicker RD. Internal mammary node coverage: An investigation of presently accepted techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(1):139–146.

23- Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol.* 2000;55(2):145–151.

24- Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical factors associated with radiation pneumonitis after local +/- regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(1):137–143.

25- McNeely LK, Leavitt DD, Egger MJ, Stewart JR. Dose volume histogram analysis of lung radiation from chest wall treatment: Comparison of electron arc and tangential photon beam techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(2):515–520.

26- Harris J, Lippman M, Morrow M, et al. *Diseases of the breast.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

27- Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, Clark G, Edge SB, Hayes DF, Hughes LL, Hutter RV, Morrow M, Page DL, Recht A, Theriault RL, Thor A, Weaver DL, Wieand HS, Greene FL. Revision of the American

Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3628-36.

28-Bunnell CA, Winer EP. *J Clin Oncol*. Lumping versus splitting: the splitters take this round 2002 Sep 1;20(17):3576-7.

29-Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, Weir LM, Olivetto IA. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):963-70.

30-Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jan 21;96(2):115-21.

31-Blamey R, Chetti U, George Det al: Update of the BASO II trial of primary treatment of tumours of excellent prognosis (abstract 360). *EJC Suppl* 2:161, 2004.

32-Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overview of randomized trials of postoperative adjuvant radiotherapy in breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1987;71:15–29.

33- Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994;12:447–453.

34- Group EBCTC. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1757–1770.

35-Group EBCTC. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087–2106.

36-.Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220–1229.

37- Handley RS: Carcinoma of the breast. *Ann R Coll Surg Engl* 57:59-66, 1975.

38- Donegan WL: The influence of untreated internal mammary metastases upon the course of mammary cancer. *Cancer* 39:533-538, 1977.

39- Caceres E: Incidence of metastasis in the internal mammary chain in operable carcinoma of the breast and 5 year results. *Acta Unio Int Contra Cancrum* 19:1566-1569, 1963.

40- Urban JA, Marjani MA: Significance of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 111:130-136, 1971.

41- 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.

42- Huang O, Wang L, Shen K, et al: Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: Analysis of 2,269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast Cancer Res Treat* 107:379-387, 2008.

43- Lacour J, Lê MG, Hill C, Kramar A, Contesso G, Sarrazin D. Is it useful to remove internal mammary nodes in operable breast cancer? *Eur J Surg Oncol.* 1987Aug;13(4):309-14.

44-Lacour J, Bucalossi P, Cacers E, Jacobelli G, Koszarowski T, Le M, Rumeau-Rouquette C, Veronesi U Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Five-year results of an international cooperative study. *Cancer.* 1976 Jan;37(1):206-14.

45-Lacour J, Le M, Caceres E, Koszarowski T, Veronesi U, Hill C. *Cancer.* -Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection. Ten year results of an international cooperative trial in breast cancer. 1983 May15;51(10):1941-3.

46- Meier P, Ferguson DJ, Karrison T. *Cancer.* A controlled trial of extended radical versus radical mastectomy. Ten-year results. 1989 Jan 1;63(1):188-95.

47- Meier P, Ferguson DJ, Karrison T. A controlled trial of extended radical mastectomy. *Cancer.* 1985 Feb 15;55(4):880-91.

48- Morimoto T, Monden Y, Takashima S, Itoh S, Kimura T, Yamamoto H, Kitamura M, Inui K, Tanaka N, Nagano T, et al. Five-year results of a randomized clinical trial

comparing modified radical mastectomy and extended radical mastectomy for stage II breast cancer. *Surg Today*. 1994;24(3):210-4.

49- Le MG, Arriagada R, de Vathaire F, et al: Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients with medial breast cancers and positive axillary lymph nodes? *Cancer* 66:2313-2318, 1990.

50-Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al: Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:883-894, 2000.

51- Obedian E, Haffty 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.

52- Arriagada R, Le 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.

53-P.Romestaing, C.Hennequin, J.F.Bossard, J.P.Gerard. Elective irradiation of Internal Mammary Chain (IMC) after mastectomy has no impact on 10y overall survival in breast cancer result of a randomized phase III study in France. *EJC supplements* 8: 54 , 2010

54- Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van Den Bogaert W, Fourquet A, Bartelink H, Ataman F, Gulyban A, Pierart M, Van Tienhoven

G; EORTC Radiation Oncology & Breast Cancer Groups. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol.* 2010;49(1):24-34.

55- Clarke M, Collins R, Darby S, et al: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087-2106, 2005.

56-. Darby SC, McGale P, Taylor CW, et al: Longterm mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: Prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6:557-565, 2005.

57- Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, et al: Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 97:419-424, 2005.

58- Taylor CW, Nisbet A, McGale P, et al: Cardiac exposures in breast cancer radiotherapy: 1950s– 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1484-1495, 2007.

59- Paszat LF, Vallis KA, Benk VM, et al: A population-based case-cohort study of the risk of myocardial infarction following radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 82:294-300, 2007.

60- Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al: Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 99:365-375, 2007.

61- Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, et al: Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:914-920, 2003.

62- Storey MR, Munden R, Strom EA, et al: Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation. *Cancer J* 7:492-497, 2001.

63- Li XA, Tai A, Arthur DW, Buchholz TA, Macdonald S, Marks LB, Moran JM, Pierce LJ, Rabinovitch R, Taghian A, Vicini F, Woodward W, White JR; Radiation Therapy Oncology Group Multi-Institutional and Multiobserver Study. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 1;73(3):944-51.

64- Jennifer R. Bellon. Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute. Plenary Session. ASTRO 2009.

65- Allen SJ, Klein EE, Michaletz-Lorenz M, Jin JY. Comparison of two treatment techniques for breast irradiation including internal mammary nodes. *Med Dosim* 2004 Summer;29(2):124-7.

66- Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 1992 Mar 19;326(12):781-5.