



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI  
ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. İSMET ŞAHİNLER

**SOL MEME IŞINLAMASINDA NEFES TUTMA TEKNİĞİ  
İLE KALP VE AKCİĞER DOZLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. GÜNEL HACI**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. İSMET ŞAHİNLER**

İSTANBUL - 2013

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan, uzmanlık tezimi hazırlamamda ve tüm uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. İsmet Şahinler'e,*

*Her zaman yakın ilgi ve desteklerini hissettiğim, üzerimde büyük emekleri olan değerli hocalarım, sayın Prof. Dr. Gülyüz Atkovar'a, sayın Prof. Dr. Sedat Koca'ya, sayın Prof. Dr. Sedat Turkan'a, sayın Prof. Dr. Fazilet Öner Dinçbaş'a, sayın Prof. Dr. Ömer Uzel'e, sayın Prof. Dr. Nuran Beşe'ye ve sayın Doç. Dr. Didem Çolpan Öksüz'e, Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Mustafa Şenocağa, Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uzm. Dr. Arzu Ergen'e ve Uzm Dr. Cumhuri Yıldırım'a,*

*Tezimin oluşmasında emeği olan ve tecrübelerinden faydalandığım Yrd. Doc. Dr. Songül Karaçam Çavdar ve Uzm. Fizikçi Servet İpeğe*

*Berber çalışmaktan büyük zevk aldığım çalışma arkadaşlarıma, tüm radyasyon fizikçileri ve teknikerlerine, hemşire ve hastane personeline,*

*Bana her zaman destek verip yardımcı olan sevgili eşime ve aileme,*

*Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.*

Saygılarımla  
Dr. GÜNEL HACI

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
KISALTMALAR .....	IV
TABLO LİSTESİ .....	VI
RESİM LİSTESİ .....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT .....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Anatomi.....	2
2.2. Patoloji .....	3
2.3. Tedavi Yaklaşımı.....	4
2.3.1.Cerrahi .....	4
2.3.2.Sistemik tedavi.....	5
2.3.3.Radyoterapi .....	5
2.4. Eksternal Radyoterapi teknikleri .....	6
2.4.1. İki Boyutlu Meme Işınlaması .....	6
2.4.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi.....	7
2.4.3. IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy).....	8
2.4.4. Prone Meme Işınlama Tekniği.....	9
2.4.5. Proton Işınlaması .....	9
2.5. Radyoterapi toksisiteleri.....	9
2.5.1. Cilt toksisitesi .....	10

2.5.2. Kalp toksisitesi.....	10
2.5.3. Pulmoner toksisite.....	12
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>13</b>
<b>3.1. Çalışmanın Tasarımı.....</b>	<b>13</b>
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	13
3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri .....	13
<b>3.2. Çalışma Protokolü.....</b>	<b>13</b>
<b>3.3. İstatistiksel Analiz .....</b>	<b>18</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1. DVH analizleri.....</b>	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>23</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>28</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>29</b>

## KISALTMALAR

<b>3BKRT</b>	: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi
<b>AP</b>	: Anterior-Posterior
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CTV %95</b>	: Clinical Target Volüm'ün %95'nin aldığı doz miktarı
<b>CTV hacim</b>	: Clinical Target Volüm'ün hacmi
<b>CTV min</b>	: Clinical Target Volüm'ün aldığı minimum doz
<b>CTV ortalama</b>	: Clinical Target Volüm'ün aldığı ortalama doz
<b>CTV</b>	: Clinical Target Volume
<b>D maks%</b>	: Clinical Target Volüm'ün aldığı maksimum dozun yüzdesi
<b>D maks</b>	: Clinical Target Volüm'ün aldığı maksimum doz
<b>DVH</b>	: Doz-Volüm Histogramı
<b>ER</b>	: Estrojen Reseptörü
<b>IMRT</b>	: Intensity Modulated Radiotherapy
<b>İDK</b>	: Invaziv Duktal Karsinom
<b>İLK</b>	: Invaziv Lobuler Karsinom
<b>KPS</b>	: Karnofski Performans Skalası
<b>KV</b>	: Kilovoltaj
<b>LAD</b>	: Left Anterior Desendan arter
<b>Maks</b>	: Risk altında olan organın aldığı maksimum doz miktarı
<b>Min</b>	: Risk altında olan organın aldığı minimum doz miktarı
<b>MKC</b>	: Meme Koruyucu Cerrahi

<b>MV</b>	: Megavoltaj
<b>NCI</b>	: National Cancer Institute
<b>Ortalama</b>	: Risk altında olan organın aldığı ortalama doz miktarı
<b>PR</b>	: Progesteron Reseptörü
<b>RPM</b>	: Real-time Position Management
<b>RTOG</b>	: Radiation Therapy Oncology Group
<b>SKLN</b>	: SupraKlavikuler Lenf Nodları
<b>SS</b>	: Standart Sapma
<b>V20Gy</b>	: Risk altında olan organın 20Gy alan volümünün yüzdesi
<b>V2Gy</b>	: Risk altında olan organın 2Gy alan volümünün yüzdesi
<b>V30Gy</b>	: Risk altında olan organın 30Gy alan volümünün yüzdesi
<b>V40Gy</b>	: Risk altında olan organın 40Gy alan volümünün yüzdesi
<b>V5Gy</b>	: Risk altında olan organın 5Gy alan volümünün yüzdesi

## TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1:</b> Hedef volüm doz dağılımı karşılaştırılması.....	20
<b>Tablo 2:</b> Kalp boşlukları, tüm kalp ve sol anterio desendan arter dozları.....	21
<b>Tablo 3:</b> Sol akciğer ve karşı meme DVH'leri.....	22



# RESİM LİSTESİ

## Sayfa No

<b>Resim 1:</b> Meme anatomisi .....	3
<b>Resim 2:</b> Sol koroner arteriyel sistemin sağ ön oblik görüntüsü.....	12
<b>Resim 3:</b> BT simulasyon .....	14
<b>Resim 4:</b> Çalışmamızda değerlendirilen hastalardan birinin kardiyak volüm çizimleri.	15
<b>Resim 5:</b> A - Derin inspiryumda nefes tutma sırasında. B - Serbest inspiryumda.....	16
<b>Resim 6:</b> Serbest inspiryum ve nefes tutma tekniği arasındaki fark .....	16
<b>Resim 7:</b> A. Setup B. AP ve lateral port değerlendirme.....	17



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, erken evre sol meme kanserli hastalarda derin nefes tutma tekniği ve serbest solunumla radyoterapide normal doku ve hedef hacmin aldığı dozlar dozimetrik karşılaştırılmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya Kasım 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında kliniğimize meme koruyucu cerrahi sonrası refere edilen sol meme kanserli 14 olgu dâhil edilmiştir. Hastalar verilen nefes tutma eğitimi sonrası, Varian video-based Real-time Position Management sistemi kullanılarak tedavi pozisyonunda Vuzix marka 3 boyutlu video gözlüğü ve işitsel kılavuz eşliğinde, GE marka Lightspeed 16 bilgisayarlı tomografi (BT) cihazında derin nefes tutma sırasında ve ardından serbest solunumda simule edilmiştir. Simulasyon sonrası 2 set halinde 2,5 mm'lik kesit kalınlığında elde edilen görüntüler Eclips Version 8.6 planlama sistemine aktarılmış ve her hasta için tüm tomografi kesitlerinde aynı doktor tarafından klinik hedef volüm, risk altındaki organlar tanımlanmıştır. Tedavi planları aynı radyofizik uzmanı tarafından her iki BT setinde tanjansiyel alanlarda "field and field" tekniği ile yapılmıştır. Planlama sonucunda her iki BT setinde klinik hedef hacim ve normal dokuların aldığı dozlar doz volüm histogramları ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların medyan yaşı 51 (35-67)'dir. Olguların 10'u evre I, 4'ü evre II'dir. Doz volüm histogramı değerlendirmesinde derin nefes tutma tekniğinin kalbin maksimum, ortalama, V20 Gy, V40Gy dozlarında ve sol anterior desendan arterin (LAD) hem maksimum hem de ortalama dozlarında istatistiksel anlamlı azalma sağladığı belirlenmiştir (Tablo 1). Derin nefes tutma tekniğinde ipsilateral akciğer hacminde anlamlı artış izlenmesiyle birlikte akciğerin ortalama ve V20Gy dozlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca karşı memenin aldığı ortalama, maksimum, V2Gy dozlarında her iki teknik arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

**Sonuç:** Derin nefes tutma tekniğiyle uygulanan radyoterapi, uzun dönem sağkalıma sahip erken evre sol meme kanserli hastalarda uzun dönem kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak için teknik açıdan uygulanabilecek ideal yöntemlerden biridir.

**Anahtar kelimeler:** Derin nefes tutma tekniği, Kalp dozu, Meme kanseri, Sol anterior desendan arter

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of our study is to examine the dosimetric differences of target volume and normal tissues among deep inspiration breath hold (DIBH) technique and free inspiration during postoperative irradiation of left-sided early stage breast cancer.

**Methods:** Fourteen patients with early stage breast cancer who were referred to our clinic for radiotherapy following breast conserving surgery between November 2012 and June 2013 were included in our study. Following essential patient training, the patients underwent computed tomographic simulation (Lightspeed 16, General Electric Medical Systems) using Varian video-based Real-time Position Management system in the treatment position during both deep inspiration breath hold and free inspiration. Combined guidance system with 3D video-glasses (Vuzix) and audio guide were used. Two sets of tomographic images with 2,5-mm sections were transferred to the Eclipse planning system Version 8.6 and clinical target volumes and organs at risks were defined by the same physician. Treatment plans were generated by the same physicist using field in field technique for the both CT scan sets. Dose-volume histograms for the clinical target volume (CTV), organs at risk – heart, left anterior descending artery (LAD), left lung and contralateral breast were compared.

**Results:** Mean age of the patients was 51,2 years (range 35-67 years). Surgical staging were consistent with stage I in 10 patients and stage II in 4 patients. Dose-volume histogram analysis revealed that using deep inspiration breath hold technique provided significant reduction in mean and maximum doses to the heart, V20Gy, V40Gy (heart volumes receiving 20 Gy or more and 40Gy or more) and maximum and mean doses of LAD (Table1). Although there was significant increase in ipsilateral lung volume with deep inspiration breath hold technique, results for mean lung doses and lung volumes receiving 20Gy or more (V20Gy) were comparable between the two technique.

**Conclusion:** The deep inspiration breath hold technique, is a reasonable and applicable method to reduce the long term cardiovascular complications of radiotherapy in patients with early stage breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer, Deep inspiration breath hold, Heart dose, Left anterior descending artery

# 1. GİRİŞ

Meme koruyucu cerrahi yöntemleri kullanılmaya başladıktan sonra radyoterapi lokal kontrolü sağlamak için tedavinin mutlak komponenti haline gelmiştir. Son yıllarda tarama yöntemleri ile hastaların daha erken evrede tanı alması, radyoterapi teknolojisindeki gelişmeler ve daha etkili sistemik tedavilerin kullanılması ile erken evre meme kanseri olgularının genel sağkalımı artmaktadır. Tanjansiyel meme ışınlaması alanına akciğer ve kalp girdiği için geç dönemde radyoterapiye sekonder akciğer fibrozisi, kalp ve koroner arterlerde özellikle sol anterior desendan arterde komplikasyon gelişme ihtimali artmaktadır (11-14). Radyoterapinin yanı sıra uygulanan kemoterapötik ajanlar özellikle alkilleyici ajanlar, antrasiklinler ve trastuzumab uzun dönem kardiyak yan etki riskini kümülatif olarak artırmaktadır (6,7). Yapılan çalışmalarda sağ meme ve sol meme kanserli hastaların uzun dönem sağkalım oranları karşılaştırılmış ve sol meme kanserli hastalarda tedavi yan etkilerine bağlı mortalite oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir (8,9).

Modern tedavi yöntemleri ve planlama sistemleri hedef hacimlerde maksimum dozlara ulaşarak lokal kontrol olasılığını artırmamızı ve çevre dokuları referans dozların altında tutarak erken ve geç yan etkileri asgari düzeye indirmemizi sağlamaktadır. Kalp ve akciğerin aldığı dozu minimuma indirmek için son zamanlarda en sık kullanılan yöntemler Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT), prone pozisyonda radyoterapi, proton tedavisi ve tedavi sırasında derin inspiryumda nefes tutma tekniğidir (10). Derin inspiryumda kalp göğüs kafesi içinde hem daha kaudale doğru yer değiştirmekte, hem de göğüs kafesinin ön-arka çapının artması ile daha horizontal pozisyon almaktadır. Derin nefes tutma tekniği ile kalp dozlarında izlenen düşüş ön planda bu pozisyon değişikliklerine bağlı kalbin tanjansiyel alandan uzaklaşmasına sekonder gerçekleşmektedir.

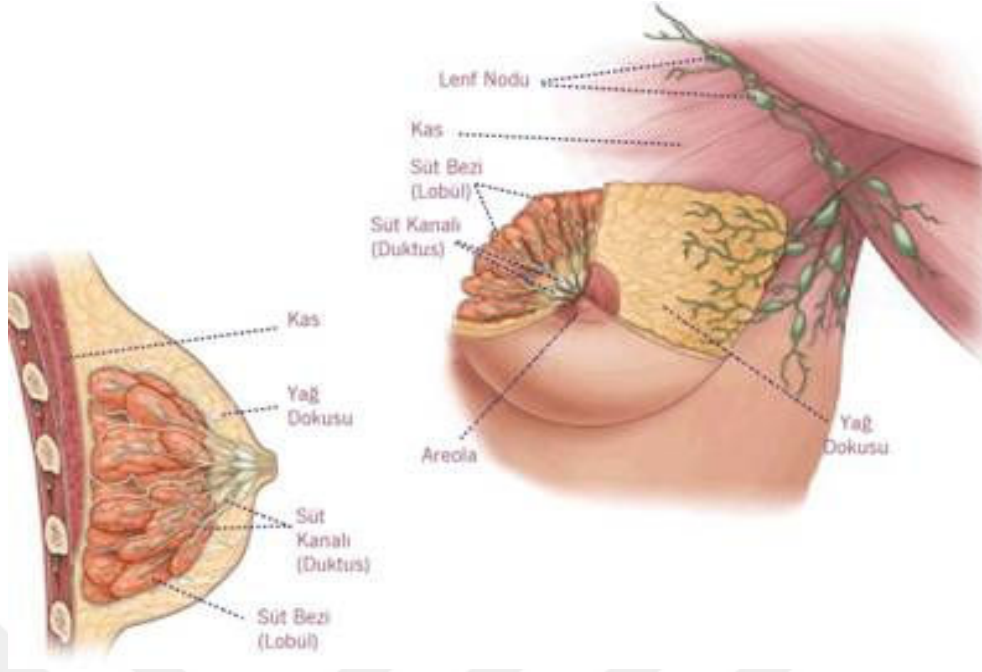
Çalışmamızda, derin nefes tutma tekniği ile radyoterapi hem görsel, hem de işitsel kılavuz eşliğinde uygulanmıştır. Kombine kılavuz kullanımı hata oranının azaltılması, tedavi kalitesini artırılması, setup-tedavi sürelerinin kısaltılması açısından önemlidir. Bu çalışmada, erken evre sol meme kanserli hastalarda konvansiyonel ve derin nefes tutma tekniği ile uygulanan radyoterapide hedef hacim ve normal dokuların aldığı dozlar dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malign tümör olup; kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %30' unu oluşturmaktadır. Kadınlarda meme kanseri gelişme riski tüm yaşam boyunca %7-%10' dur. Bu da yaklaşık her 8 ile 10 kadından bir tanesinin meme kanserine yakalanacağı anlamına gelir. (1,2). Erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve tedavideki ilerlemelere rağmen meme kanseri halen önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (4). Meme kanserine bağlı ölümlerde son zamanlarda önemli derecede azalma mevcuttur. Buna sebep tarama metotlarının başarıyla uygulanması ve özellikle de sistemik ve lokal tedavideki yeniliklerdir. Meme kanserinin multimodal tedavisinde radyoterapi primer ve adjuvan tedavi olarak önemli bir yer tutmaktadır. Radyoterapi iyi ve doğru bir teknik ile uygulandığında sadece lokal bölgesel kontrolü değil, sağkalımı da olumlu olarak etkilemektedir (5).

### 2.1. ANATOMİ

Meme glandının boyutları kişiden kişiye değişiklik gösterir. Laktasyon döneminde olmayan ortalama bir meme 150-225 gr ağırlığındadır. Laktasyon dönemindeki bir memenin ağırlığı ise 500 gr'ı geçebilir. Matur kadın memesi, superiorda ikinci ya da üçüncü kaburgalar seviyesinden, inferiorda altıncı ya da yedinci kaburgalar seviyesindeki memesaltı kıvrımına kadar uzanır. Lateralinde, anterior ya da mid-aksiller çizgi, medialinde sternumun lateral sınırı yer alır. Memenin aksiller kuyruğuna "Spence" adı verilir. Aksiller kuyruk anterior aksiler kıvrıma kadar uzanır. Memenin üst yarısı, özellikle de üst dış kadranı diğer kadranlar daha fazla glanduler doku içerir (15) (Resim 1).



**Resim 1:** Meme anatomisi

### **Aksilla**

Aksilla toraks duvarı ile üst ekstremité arasındaki piramit şeklindeki boşluktur. Dört duvarı, bir tabanı ve apeksi vardır. Taban kısmını aksiller fasya ve cilt oluşturur. Anterior duvarı pektoralis majör ve minör kasları meydana getirir. Posterior duvarı ise skapulanın anterior yüzeyinde yer alan subskapular kas, lateral duvar korakobrakialis ve biceps kasları, medial duvar serratus anterior kası tarafından oluşturulur (16).

## **2.2. PATOLOJİ**

Meme kanseri patolojisi prognoz ve tedaviyi belirlemede büyük önem taşır. İnvaziv tümörlerin yaklaşık %80'ini invaziv duktal karsinom (İDK), %5-14'ünü invaziv lobuler karsinom (İLK), diğer kısmını meduller, tubuler, musinöz kanser gibi iyi prognoza sahip nadir rastlanan tümör grupları teşkil eder. Meme tarama ve tanı metotlarının artmasıyla non-invaziv (in-situ) kanserlerin sıklığında artış saptanmıştır (17).

## 2.3. TEDAVİ YAKLAŞIMI

Meme kanserinin tedavisinde; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonoterapi uygulanmaktadır.

### 2.3.1. Cerrahi

Meme kanserinin primer tedavisini cerrahi tedavi oluşturmaktadır. Meme kanseri tedavisinde uygulanan cerrahi yöntemler 20. yüzyılın başından itibaren birçok modifikasyonlara uğramıştır. Meme kanserinin lokal tedavisinde modern cerrahinin temelleri, Halsted tarafından 1884 yılında yapılan radikal mastektomi ile atılmıştır. Radikal mastektomi lokal ve bölgesel kontrolde etkili olmasına rağmen ciddi biçimde fiziksel bozukluklara ve morbiditeye sebep olmasının yanında sadece radikal mastektomi uygulananların %57'sinin meme kanserinden ölmesi, böylesi geniş cerrahilerin sorgulanmasına sebep oldu. T1 ve küçük T2 (<3cm) tümörü olan pek çok kadın meme koruyucu cerrahi için uygun adaydır. Daha büyük tümörü olan seçilmiş hastalara meme/tümör oranı gözönüne alınarak meme koruyucu cerrahi uygulanabilir. Ama genel prensip 5cm üzerindeki tümörlere meme koruyucu cerrahi uygulamamak yönündedir (19). Birbirinden uzak yerleşimli ve çok odaklı tümörler genel olarak meme koruyucu cerrahi için sorun oluşturmakta ve tercih mastektomi olmaktadır. Ancak iki farklı kanser odağı aynı insizyondan tek bir parça halinde çıkarılabiliyorsa ve meme koruyucu cerrahinin amacına uygun kabul edilebilir bir kozmetik sonuç elde edilebiliyorsa bu hastalar için bile meme koruyucu cerrahi bir seçenek olabilir (19). Mastektominin endike olduğu veya meme koruyucu cerrahi için rölatif kontrendikasyon oluşturan durumlar :

- Meme büyüklüğü (tümör büyüklüğüne göre orantısız olan küçük meme)
- Hastanın tercihi (radyoterapi almak istememe, uyumsuz hasta)
- Risk faktörleri (yaş ve aile öyküsü, BRCA1 ve BRCA2 genleri taşıyan hasta)
- Erkek hasta
- Radyoterapi kontrendikasyonları (kollajen doku hastalıkları ve genetik bozukluklar)
- Gebelik (Radyoterapi doğum sonrasına kadar ertelenmelidir)

- Büyük intraduktal komponentin varlığı
- Multifokal veya multisentrik tümörler
- Geniş lokal eksizyon sonrasında pozitif cerrahi sınırlar ve reeksizyonun mümkün veya uygun olmadığı durumlar
- Mammografide şüpheli rezidü mikrokalsifikasyonlar
- Önceki meme koruyucu cerrahi sonrasında gelişen nüks tümör
- Ulaşılabilir radyoterapi merkezi olmaması
- Önceden aynı bölgeye radyoterapi almış olmak (meme hastalığı veya başka bir nedenden dolayı ör: Hodgkin lenfoma)

### **2.3.2. Sistemik tedavi**

Pek çok çalışmada gerek hormonoterapi gerekse kemoterapinin kullanılmasının lokal-bölgesel kontrole, hastalıksız ve genel sağkalıma değişik derecelerde katkısı gösterilmiştir. Adjuvan tedavi premenopoz ve postmenopoz olgularda mortalite riskini %20-25 düşürmüştür (20). Nodal duruma göre fayda değerlendirildiğinde adjuvan tedavinin yararı oransal olarak benzer bulunmuştur. Yani nod negatif olgular nod pozitif olgular ile aynı şekilde fayda görebilir. Ancak nod pozitif olguların nüks riski daha yüksek olduğu için sistemik tedaviden faydalanma oranı biraz daha yüksektir. Nod durumu ve ER durumu ne olursa olsun kemoterapi alan grupta rekürrenste ve ölüm hızında azalma saptanmıştır (21).

### **2.3.3. Radyoterapi**

Erken evre (Evre I ve II) meme kanserli olgular günümüzde genellikle meme koruyucu cerrahi (MKC) nadiren ise mastektomi ile tedavi edilmektedirler. Aksiller bölgeye ise sentinel lenf bezi örnekleme ile yaklaşılmaktadır. Sentinel lenf bezi tutulumu saptanan olgularda aksiler diseksiyon uygulanmaktadır. MKC sonrası standart olarak tüm meme ışınlanması gerekmektedir. Erken evre olgularda hastaya ve hastalığa bağlı koşullar göz önüne alınarak mastektomi yapılabilir. Mastektomi sonrası ise aksiller lenf bezi tutulumu varlığında ya da aksilla tutulumu olmayan olgularda olumsuz faktörlerin

varlığında radyoterapi yapılmaktadır. Randomize çalışmalar mastektomi ile MKC ardından radyoterapi uygulanan olgular arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından fark olmadığını göstermiştir (22,23). MKC' nin en önemli avantajı vücut imajı ve yaşam kalitesinin korunmasıdır. Yalnız sadece meme koruyucu tedavi almış hastalar ile MKC sonrası radyoterapi almış hastaları karşılaştıran randomize çalışmalarda ise sağkalımda önemli bir farklılık sağlanmamasına rağmen lokal yineleme radyoterapi uygulanmayanlarda anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (22). Dolayısıyla MKC yapılmış tüm olgularda radyoterapi standart tedavi olarak uygulanmaktadır.

## **2.4. EKSTERNAL RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ**

### **2.4.1. İki Boyutlu Meme Işınlaması**

Genellikle hasta sırtüstü yatar, tutulu taraftaki kol başüstünde 90 derecelik açı ile tutulur. Baş diğer tarafa döndürülür. Günlük setup hatalarını azaltmak için eğik düzlem kullanılır. Bu alanın sınırları klinik olarak belirlenir (25,26). İntakt meme ışınlamalarında meme dokusu palpe edilerek verilen 1 cm marj lateral kenar için yeterli olur. Üst sınır supraklaviküler alanın alt sınırı, eğer supra alanı ışınlanmayacaksa klavikula başı hizasından geçmektedir. Alt sınır karşı memenin bittiği bölgenin 1-2 cm altına uymaktadır (18,24). Supra-aksilla alanı tek ön alandan ışınlanabilir. Supra alanının medial sınırı sternum orta hattından geçip krikoid kıkırdak hizasında boynu çaprazlar. Alanın dış yanı humerus başını çaprazlayarak aksilla kıvrımına uyar. Alt sınır tüm aksillası tedavi edilecek olgularda ikinci kot ortasından, yalnız aksilla apeksi ışınlanacaklarda ise birinci kot ortasından geçer. Ayrıca bu alana 12-15 derece açı verilerek trakea, özofagus ve medulla spinalisin korunması sağlanır. Arka aksiller alan, dozu tamamlamak üzere ilave edilebilir. Arka aksilla medial-superiorda klavikulaya, inferiorda kot kavsine, lateral superiorda ise humerus başını çaprazlar. Konservatif cerrahi sonrası meme ışınlamasında medial ve lateral tanjansiyel alanlar kullanılmaktadır. Tüm meme ve göğüs duvarı santral ışın hizasında 1-2 cm'lik bir akciğer volumüyle alana dahil edilmelidir. Tanjansiyel alanların arka kenarlarının koplanması tüm diverjansın altta kalan akciğer bölümüne verilmesini önler. Bu genellikle karşılıklı tanjansiyel alanlarda ışının kendi diverjansı kadar dışa doğru bir açı verilerek (alignment açısı) diverjansın akciğerlere yönelmesi önlenerek sağlanır (25).



## 2.4.2. Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi

Üç boyutlu tedavi planlama cihazlarının yaygınlaşması ile birçok klinikte sanal simulasyon yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde hasta ilk olarak tedavi pozisyonunda hazırlanır ve immobilize edilir. Alan giriş kenarları ve kesişim noktaları klinik olarak belirlenir ve radyopak maddeler ile işaretlenir. Aynı pozisyonda tedavi bölgesi tomografi cihazıyla 3-5 mm'lik kesit aralıklarıyla taranır ve bu kesitler planlama bilgisayarına aktarılır. Planlama unitesinde konvansiyonel simulatörlere ait her türlü özellik kullanılarak medial ve lateral alan girişleri, uygun gantri açıları belirlenir ve planlanan pozisyonda kalp ve akciğer volümleri hesaplanır. Sanal simulasyonun konvansiyonele göre en büyük avantajı hedef volümde risk altındaki organların volümlerinin ve aldıkları dozların hesaplanabilmesidir. Eğer planlama sonucunda çok fazla akciğer ve kalp volümünün ışınlandığı gözlemlenirse alan girişleri ve diğer parametreler değiştirilerek istenilen sonuca ulaşıncaya kadar planlama tekrar edilebilir. Planlama tamamlandıktan sonra hasta tedaviye alınır. Tedavi sırasında düzenli aralıklarla port filmleri çekilerek alan kontrolü sağlanır (28).

Son zamanlarda teknolojinin ilerlemesiyle özellikle sol meme kanserli hastalarda kalp dozunu minimuma indirmek için tedavi sırasında nefes kontrolü sağlanarak solunumun belli fazında radyoterapi uygulanmaktadır. Solunum kontrollü radyoterapi yöntemlerinden en sık kullanılanı derin inspiryumda nefes tutma tekniğidir.

### **Derin inspiryumda nefes tutma tekniği**

Uzun sağkalıma sahip erken evre meme kanseri hastalarını uzun dönem takiplerinde özellikle sol meme kanserli hastalarda kardiyak morbidite ve mortalite oranlarının yüksek tespit edilmesi meme kanseri radyoterapisinde tedaviye bağlı yan etkilerin azaltılması yönünde çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Derin inspiryumda nefes tutma tekniği bu tekniklerden biri olup solunumun derin inspiryum fazında hastalara nefes tutturularak uygulanmaktadır. Kalp dozlarında derin nefes tutma tekniği ile izlenen düşüş ön planda solunum hareketleri ile birlikte kalbin yer değiştirmesine bağlı olabilir. Perikard diyaframa sıkı şekilde bağlı olduğu için kalp derin inspiryumda diyaframla birlikte aşağıya doğru itilmektedir. Ayrıca derin inspiryumda göğüs ön-arka çapının artması ile birlikte kalp, göğüs kafesinde daha horizontal pozisyon almakta ve özellikle sol meme kanserli

hastalarda radyoterapi alanından uzaklaşmaktadır.

Bu teknikle tedavi yapılırken hasta solunumun derin inspiryum fazında tedavi pozisyonunda simule edilir ve planlama sistemlerinde hekimin belirlemiş olduğu tümör volümü ve sağlıklı doku volümleri göz önünde bulundurularak, bilgisayarın belirlediği, yoğunluk farklılıkları oluşturulmuş alanlardan tedavi planı yapılır. IMRT tekniğiyle uygulanan radyoterapiyle kıyaslandığında sadece yüksek risk altındaki normal dokuları değil hem de karşı meme ve akciğer dozları daha iyi minimize etdiyi, integral dozun, tedavi zamanının daha düşük olduğu saptandı (55). Derin inspiryumda nefes tutuma tekniğiyle uygulana radyoterapinin avantajı solunum takip sistemi ve programı olan her departmanda uygulana bilir olması, konvansiyonel yöntemle kiyasla hem setup zamanı hem de tedavi zamanları arasında anlamlı fark olmaması ve proton tedavisi gibi yöntemlerle kıyaslandığında maliyetinin yüksek olmamasıdır. Dezavantajı her hastanın istenilen derinlik ve sürede nefes tuta bilmemesi ve bazı hastaların kalbin anatomik lokalizasyonuna bağlı bu teknikten fayda görmemesidir.

### **2.4.3. IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy)**

Üç boyutlu konformal radyoterapinin geliştirilmiş bir şeklidir. Bilgisayarlı planlama sistemlerinde hekimin belirlemiş olduğu tümör volümü ve sağlıklı doku volümleri göz önünde bulundurularak, bilgisayarın belirlediği, yoğunluk farklılıkları oluşturulmuş alanlardan tedavi yapılır. Böylece tümörlü dokuyu yok edecek mümkün olan en yüksek doz, normal dokuya en az hasar vererek uygulanabilir. IMRT tekniğinde de sanal simulasyon tekniği ile hasta hazırlanır ve planlama yapılır. Bu tedavi yönteminin avantajı, konvansiyonel veya diğer üç boyutlu tedavi yöntemlerine göre daha homojen doz dağılımı sağlaması ve yüksek risk altındaki normal organ dozlarının özellikle kalp ve ipsilateral akciğer dozlarının daha düşük olmasına imkan tanınmasıdır (27,28). Yapılan çalışmalarda IMRT' nin dezavantajı olarak 3BKRT kiyasla düşük doz alan normal dokunun fazla olduğu, karşı meme ve akciğer dozlarının yüksek olması, tedavi zamanının uzun olması, monitor unit sayısının daha fazla olduğu ortaya konuldu (53). Bu da uzun sağkalıma sahip erken evre meme kanserli hastalarda sekonder malignansi riskini artırmaktadır.

#### **2.4.4. Prone Meme Işınlama Tekniği**

Batılı kadınlarla kıyaslırsak Asiyalı kadınlar hem anatomik farklılıkları, vücut kitle indekslerinin yüksek olması ve meme çapının büyük olmasıyla seçilir. Pendule ve ya meme hacmi büyük olan hastalarda tedavi alanı da genişlediği için akciğer ve kalp dozu artmaktadır. Prone pozisyonda meme radyoterapisi özellikle meme hacmi büyük hastalarda uygulanabilecek yöntemlerdendir. Hastalar prone pozisyonda memeye özel prone bordlarda sanal simulasyon tekniği ile simule edilir ve planlama yapılır. Prone pozisyonda meme radyoterapisinin özelliği tedavi alanını yani memeyi normal dokulardan izole etmek ve böylece hedef hacimde homojen doz dağılımı sağlanmasıyla beraber akciğer ve kalp dozlarını da minimuma indirmektir. Dezavantaj olarak level I, II aksiller lenf nodlarının daha az doz alması ve bu teknikle sadece seçilmiş hastaların yani pendule memeye sahip, aksilla tutulumu olmayan düşük riskli hastaların tedaviye alınabilmesi gösterilmiştir (54).

#### **2.4.5. Proton Işınlaması**

Proton tedavisi partikül tedavisinin bir çeşidi olup ionize radyasyon kullanan eksternal radyoterapi yöntemidir. Yöntemin en büyük özelliği Bragg peak fenomenine esaslanarak hedef hacimde maksimum dozlara ulaşırken, tedavi alanından uzaklaştıkça dozun keskin şekilde düşmesidir. Dünyada meme kanseri radyoterapisinde proton tedavisi kullanan çok az merkez var ve bu merkezlerin yaptıkları çalışmalarda proton tedavisiyle uygulanan radyoterapilerde hedef hacimlerde maksimum dozlar elde ederken, normal dokuların minimum doz aldığı tespit edilmiştir. Proton tedavisinin diğer eksternal tedavi yöntemleriyle (3BKRT, IMRT, Helical Tomoterapi) karşılaştırılan Moon ve ark. prospektif ve dozimetrik çalışmasında bu tedavi modalitesinin normal dokuları korumada daha üstün olduğu gösterilmiştir (53). Tedavinin dezavantajı maliyetinin yüksek olması ve uzun dönem sonuçlarının daha olmamasıdır.

### **2.5. RADYOTERAPİ TOKSİSİTELERİ**

Radyasyon hasarı direkt veya serbest radikaller ile indirekt etki yaparak hücrelerde hasar oluşmasıyla ortaya çıkar. Radyoterapide temel amaç tümörlü dokuyu tahrip ederken

sağlam dokulara minimal zarar vermektir. Radyoterapiye bağlı yan etkileri akut (radyoterapi sırasında veya tedaviden sonra 4-6 ay zaman diliminde) ve geç (tedaviden 6 ay sonra ortaya çıkan) olarak sınıflandırılır (29).

### **2.5.1. Cilt toksisitesi**

Meme radyoterapisi sırasında oluşan akut yan etkiler çoğunlukla cilt reaksiyonlarına bağlıdır. Ciltte minimal bir eritemden yaş deskuamasyona kadar giden değişiklikler ve bunlara bağlı enfeksiyon gelişimi radyoterapinin artan dozları ile izlenebilir. Yan etkilerde kişinin cilt yapısı, hassasiyeti, vücut yapısı, yaşı, kullanılan ışınların tipi ve enerjileri, radyoterapi alanları etkin rol oynar (30,31). Meme cildinde ve tüm memenin kendisinde özellikle radyoterapiden 6 ay sonra daha bariz hal alan ödem görülmektedir. Bu ödem görünümü areolada daha belirgin olabilir. Çoğunlukla meme başı değişiklikleri 50 Gy'den önce çok fazla izlenmez. Memedeki bu ödem lenfatik akımı etkileyen sebepler; özellikle de aksiller diseksiyonun genişliği, aksillaya radyoterapi uygulanması ve radyoterapi dozuna bağlıdır (31). Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi alan erken evre meme kanserli olgularda orta-ileri derece fibrozis oranları en fazla %10 civarındadır (32).

### **2.5.2. Kalp toksisitesi**

Adjuvan radyoterapiye bağlı kardiyak sekeller önemle üzerinde durulması gereken diğer bir konudur. Akut toksisitede daha çok iletişim ve ritm bozuklukları görülür. Kronik etki kardiomyopati şeklindedir (30,31,33). Meme kanserli hastalarda postoperatif radyoterapi ile kardiyak komplikasyonlar arasında ilişki araştırılırken, iyi ışınlama tekniği kullanılmış seriler göz önüne alınmalıdır; çünkü radyoterapinin başarılı olabilmesi için iyi teknikle ve yeterli dozda verilmesi şarttır. Radyoterapi tekniği açısından günümüzün şartlarına uygun olarak yapılmış olan randomize Stockholm I çalışmasında hastalar modifiye radikal mastektomiden sonra takip veya adjuvan radyoterapi kollarına randomize edilmişler ve kardio-vasküler mortalite incelenmiştir. 16 yıl ortalama takipten sonra, meme kanseri dışındaki ölüm nedenleri bakımından ışınlanan ve ışınlanmayan gruplar arasında bir fark görülmemiş, genel sağkalımda istatistiksel anlamlılık sınırında adjuvan radyoterapi

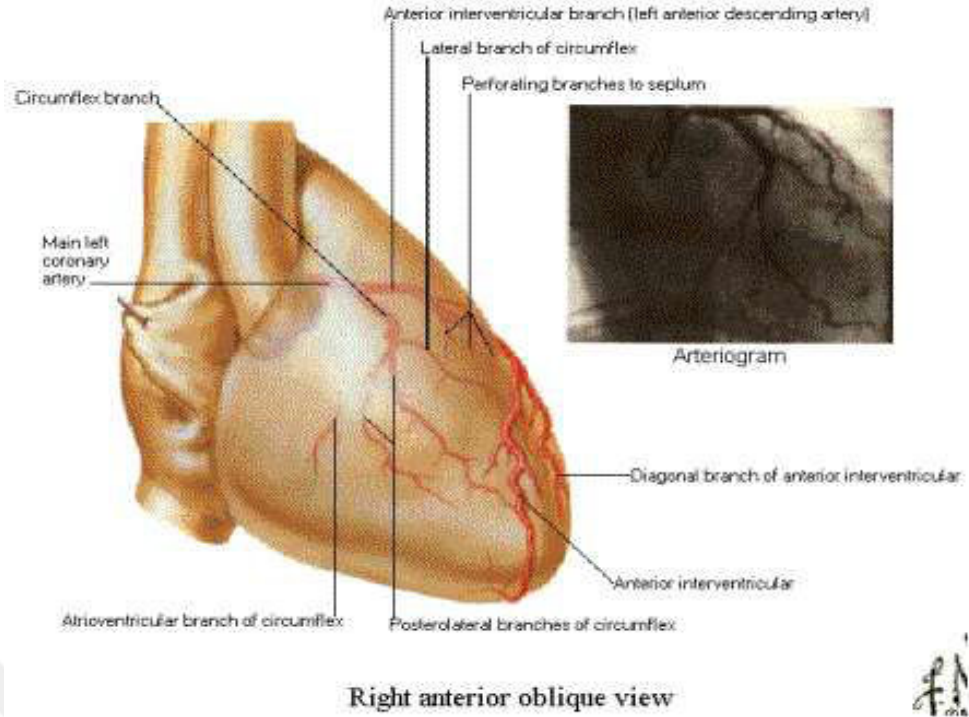
yapılanlarda bir avantaj belirmiştir. Ancak en yüksek miyokard dozunu alan alt grupta (sol tarafı, cobalt-60 ile tanjansiyel ışınlananlar) iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler, hiç ışınlanmamışlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (relatif risk: 3.2 p<0.05). Miyokarda daha az ışın alan hastalarda (toraks duvarı ve mamma interna zinciri elektron ile ışınlanan veya sağ tarafı ışınlanan hastalar) böyle bir artış görülmemiştir (34). Kardiyak toksisite mamma interna radyoterapisine, radyoterapi tekniği ve antrasiklin bazlı kemoterapiye ve trastuzumaba bağlıdır. Yüksek riskli hastalar (70 yaş üzeri, antrasiklin tedavisi almış olanlar, sol taraf ışınlanması yapılanlar) radyoterapi alanına giren kalp volümü ve kalbin aldığı doz açısından daha dikkatli ve yakından izlenmelidir. Cuzick 1949-1979 yılları arasında mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi ve izleme alınan 10 randomize çalışmanın metaanalizinde, kardiyak mortalitenin adjuvan ışınlananlarda arttığını gösterdi. Bu artış sol tarafı ışınlanan ve toplam radyoterapi dozu daha yüksek olan gruplarda daha belirgin durumdaydı (35).

### **Koroner Arterlerin Anatomisi**

Koroner arterler, aorta ile myokard içindeki kapiller yatak arasındaki damar yollarıdır. Sağ ve sol iki büyük koroner arter vardır. Sağ ve sol koroner arterler karşılıklı aort kapak lifletlerinin arkasından çıkarlar. Orifisleri sık olarak valsalva sinüsünün üst 1/3 'ündedir. Aortik kapağın oblik yerleşiminden dolayı sol koroner arterin orifisi daha yukarda ve arkadadır.

### **Sol anterior desendan arter (LAD)**

Sol ana koroner arterden çıkar çıkmaz pulmoner konusun hemen arkasında birinci septal dalını verir. LAD, kalp apexini dolandıktan sonra 1-2 cm ilerliyerek bifurkasyon şeklinde sonlanır. LAD'nin sol ventriküle verdiği yan dallara diagonal arterler adı verilir. Diagonal damarlar süperiordan inferiora doğru isimlendirilir. LAD birçok septal perforotör dallar ile septumun ön 2/3' ünü ve apikal kısmını besler. Diagonal arterler sol ventrikülün anterolateral bölgesini beslerler. İlk üç diagonal arter cerrahi açıdan önemlidir. Diğerleri çok incedir.



**Resim 2:** Sol koroner arteriyel sistemin sağ ön oblik görüntüsü

### 2.5.3. Pulmoner toksisite

Erken evre meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi uygulanan olgularda semptomatik pnömoni, nadiren izlenmektedir. Genellikle derin yerleşimli tümörlerde yüksek enerjili elektron boostlarında alan altındaki akciğerde bu etki daha şiddetli görülmektedir. Fakat bu oran ortalama %2 civarındadır (36). Gagliardi'nin çalışmasında meme kanserinde oluşan pulmoner komplikasyonlar; erken dönem radyasyon pnömonisi ve geç dönem akciğer fibrozisi olarak pek çok çalışmada olduğu gibi rapor edilmiştir (33). Bu çalışmada akciğer doz-volüm histogramları çıkarılması sonrası radyasyon pnömonisi ışınlanan akciğer volümüne bağlı bulunmuştur. 60 yaş üzeri olgularda radyasyon pnömonisi gençlere göre daha fazla izlenmiştir. Periferik lenfatik ışınlama yapılan hastalarda akciğer apeksinde fibrozis hemen her zaman gelişmesine rağmen, pnömoninin semptomatik hale gelmesi %10'dan daha düşük oranlarda (sıklıkla %1-12 arasında) bildirilmektedir (31).

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI**

Çalışmaya, Kasım 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında kliniğimize meme koruyucu cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi için refere edilen hastalar alınmıştır. Çalışmamız 03.07.2012 tarihinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır (Ek-1).

#### **3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

1. 35-70 yaş arası
2. İnvaziv duktal Ca tanılı hastalar
3. Meme koruyucu cerrahi uygulanmış
4. Sol meme kanserli hastalar
5. KPS >70 olan hastalar

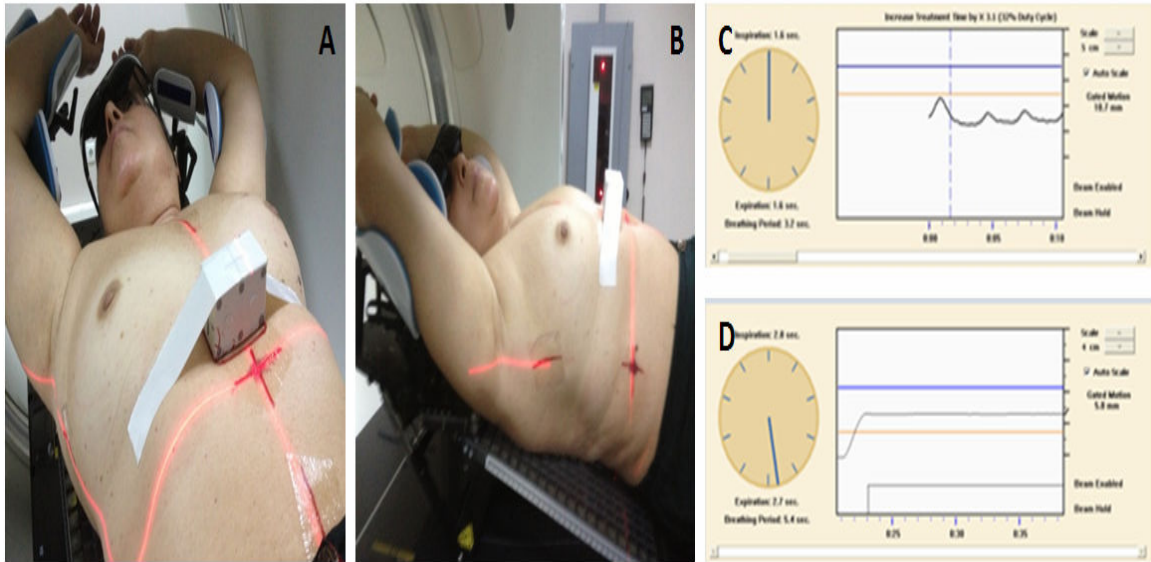
#### **3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri**

1. Metastatik hastalar
2. Daha önce radyoterapi uygulanmış hastalar
3. Sağ meme kanserli hastalar
4. Uyum sağlamayan hastalar
5. Lobular karsinoma tanılı hastalar
6. Kooperasyon bozukluğu ve dil problemi olan hastalar

### **3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ**

Çalışmaya evre I-II sol meme kanserli seçilmiş 14 olgu dahil edildi. Tedavi kararı verilen hastalara tedavi planlaması için çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) öncesi nefes alma ve tutma tekniği öğretildi. Eğitim sonrası, uyumlu hastalar 2 kollu meme borduna kollar baş üstüne kaldırılarak, SKLN ışınlanan hastalarda boyun ters yöne döndürülerek supin

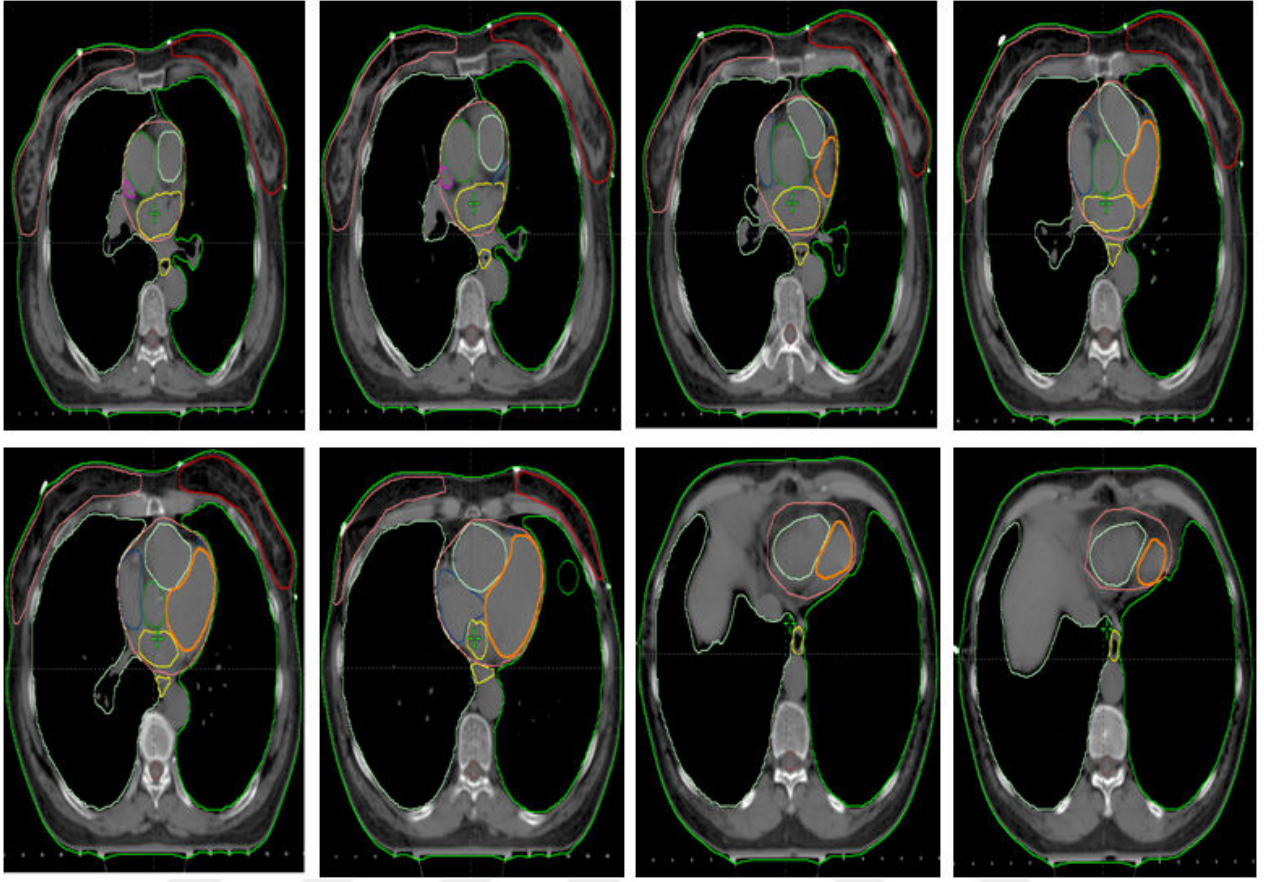
pozisyonda yatırıldı ve sternumun bittiği yere ksifoid kemiğin üzerine infrared reflektif markırlı özel kutu yerleştirildi. Her hastaya meme bordunda tedaviye uygun pozisyon verdikten sonra nefes tutma skalasını görebildiği 3 boyutlu video gözlüğü (Vuzix marka) ile nefes tutma eğitimi verildi. Eğitim sonrası her hastanın nefesini tuttuğu andaki seviye ve bu seviyenin 2 mm aşağısı ve yukarısında olacak şekilde nefes tutma aralığı belirlendi. Bu aralık hastaya gösterilerek BT çekimi ve tedavi sırasında da aynı aralık içinde nefesini tutması öğretildi. Hastanın medial ve lateral alan kenarlarına radyoopak belirleyiciler yerleştirildi ve istenilen nefes aralığı sağlandıktan sonra Varian video-based Real-time Position Management sistemi kullanılarak görsel (3 boyutlu video gözlüğü) ve işitsel kılavuz eşliğinde, bilgisayarlı tomografi (BT, GE marka Lightspeed 16) cihazında derin nefes tutma sırasında ve ardından serbest solunumda BT simülasyonu yapıldı (Resim 3).



**Resim 3:** BT simülasyonu

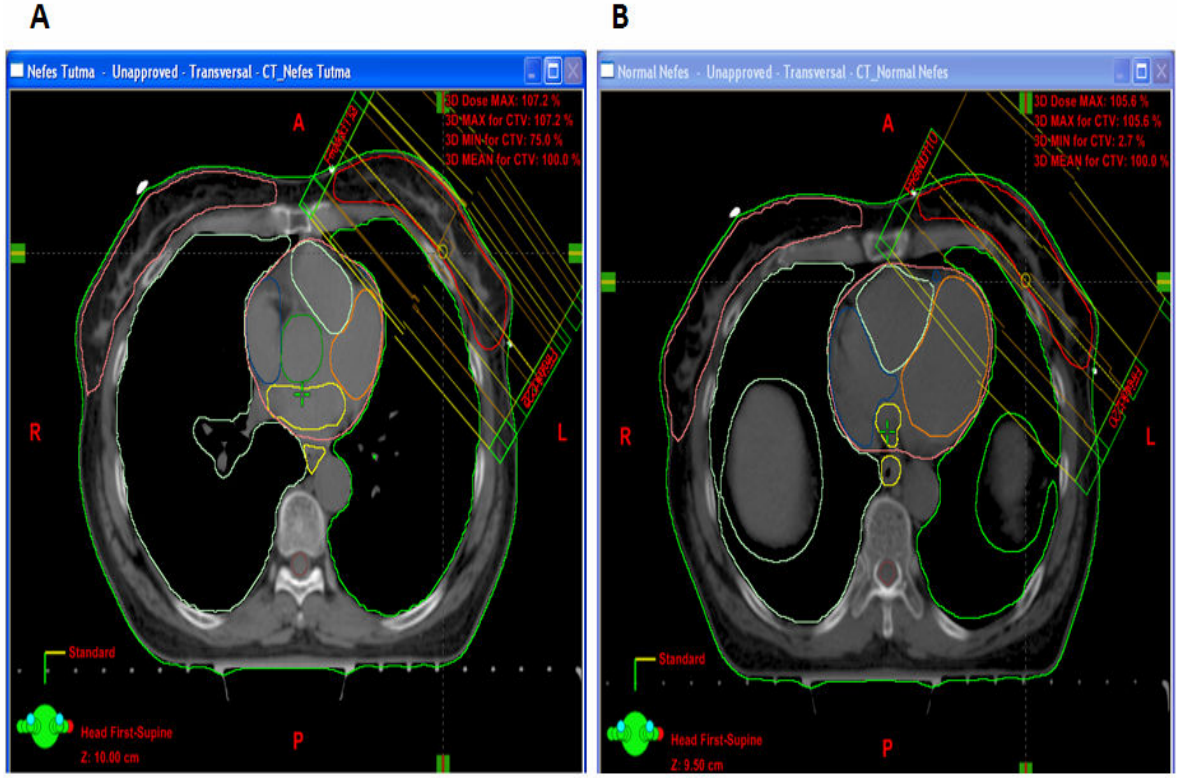
Simülasyon sonrası 2 set halinde 2,5 mm'lik kesit kalınlığında elde edilen görüntüler planlama sistemine (Eclips Version 8.6) aktarıldı ve aynı doktor tarafından her hasta için tüm tomografi kesitlerinde RTOG meme atlası eşliğinde hedef doku (meme, tümör yatağı, SKLN), normal dokular (karşı meme, akciğer, kalp, LAD, sağ atrium, sol atrium, sağ ventrikül, sol ventrikül, medulla) tanımlandı. Kardiyak völümler Feng. M ve ark'ları (37) tarafından düzenlenmiş kardiyak atlas eşliğinde çizildi (Resim 4).



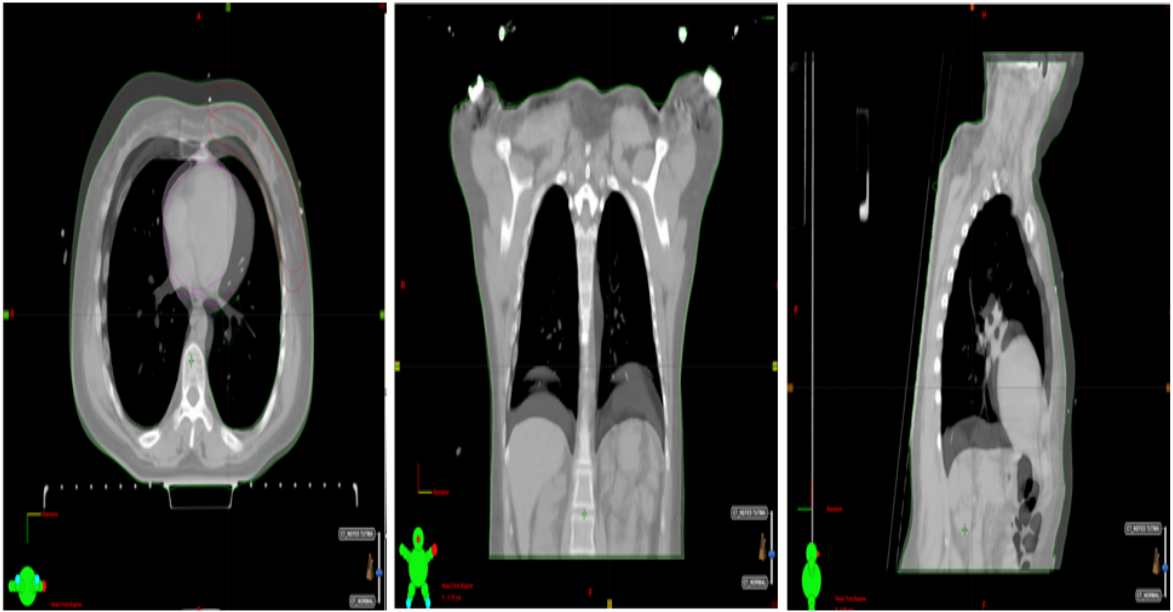


**Resim 4:** Çalışmamızda değerlendirilen hastalardan birinin kardiyak volüm çizimleri.

Normal dokular belirlendikten ve CTV 0,3 cm ciltten çekildikten sonra serbest inspiryum ve nefes tutma tekniğiyle çekilen tomograflerin her ikisinin tedavi planları aynı radyofizik uzmanı tarafından her iki BT setinde tanjansiyel alanlarda “field and field” tekniği ile yapıldı. (Resim 5).

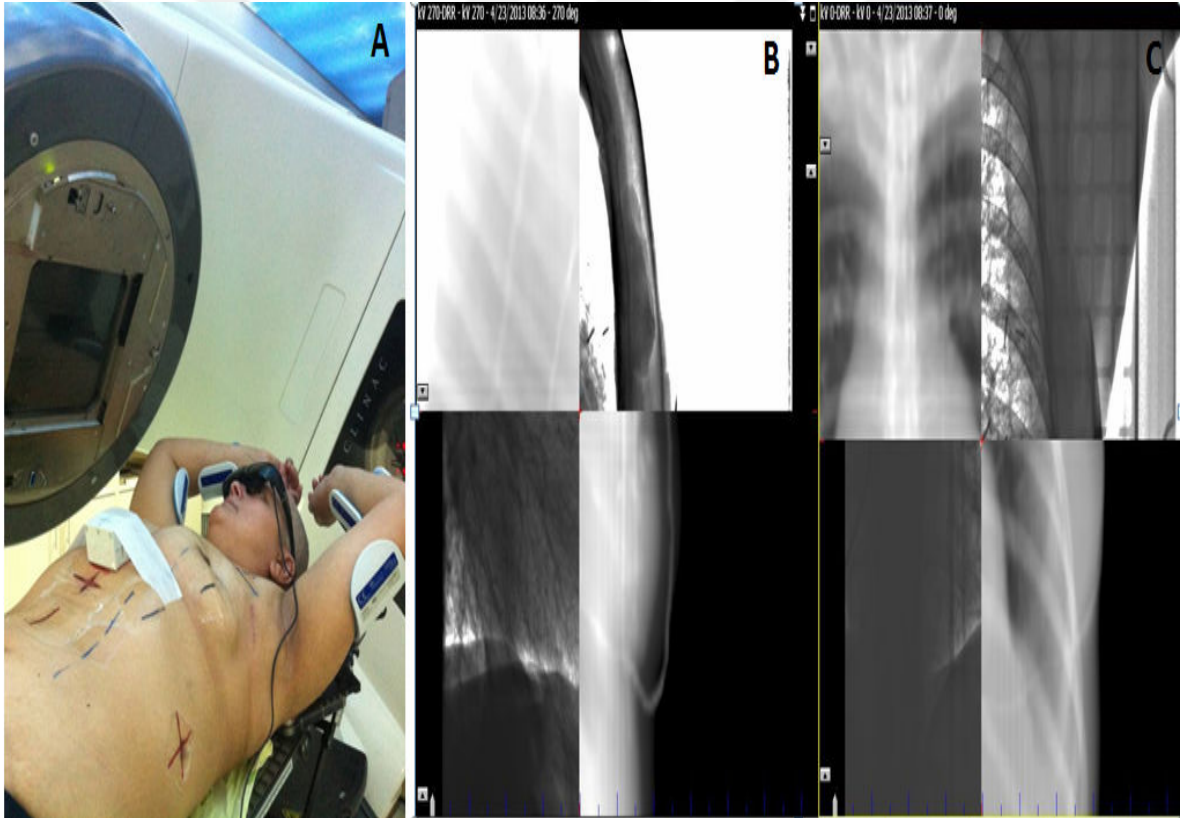


**Resim 5:** A - Derin inspiryumda nefes tutma sırasında. B - Serbest inspiryumda.



**Resim 6:** Serbest inspiryum ve nefes tutma tekniği arasındaki fark

Planlama sonucunda her iki BT setinde klinik hedef hacim ve normal dokuların aldığı dozlar doz volüm histogramlarında değerlendirildi ve karşılaştırıldı. Aynı doktor tarafından onaylanan tedavi planı BT ile entegre linear akselerator cihazına (Varian Clinac DHX) aktarıldı. Hastalar her gün tedavi pozisyonunda yatırıldıktan sonra ksifoidin 2 cm altına, kameraya perpendikuler infrared reflektif markırlı özel kutu yerleştirildi ve görsel-işitsel kılavuz eşliğinde Varian video-based RPM sistemi kullanılarak derin inspiryum fazında radyoterapi uygulandı. Her tedavi öncesi, nefes tutma aralığının planlama öncesindeki referans aralığı ile aynı olması sağlanarak, kV ortogonal alan görüntüleri alındı. Bu görüntüler DRR görüntüleri ile karşılaştırılarak set-up doğruluğu kontrol edildi ve hastalar tedaviye alındı (Resim 7).



**Resim 7:** A. Setup B. AP ve lateral port değerlendirme

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta özelliklerinin dağılım istatistikleri incelenmiş, kategorik veriler yüzde (%), kantitatif veriler ise ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak bildirilmiştir. Her iki plan arasındaki dozimetrik farklılıklar normal dağılımlı değerler için çift kuyruklu eşleştirilmiş t Test, diğerleri için çift kuyruklu non-parametrik testler (simetrik ve asimetric parametreler için sırasıyla Wilcoxon Signed-Rank Test ve Sign Test) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11.0 for Windows, Amerika” yazılımı kullanılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi kliniğine 01.11.2012-30.04.2013 tarihleri arasında başvuran meme koruyucu cerrahi takiben adjuvan radyoterapi uygulanan 14 meme kanseri tanılı hasta alınmıştır. Hastaların medyan yaşı 51 (35-67)'dir. Hastaların tümü sol meme kanseri olup, cerrahi sonrası patolojik evrelemeleri: 10 hasta evre I, 4 hasta evre II ile uyumludur. Evre I meme kanserinde sadece sol meme, evre II de sol meme ve ipsilateral supraklaviküler lenf nodları tedavi alanına dahil edilmiştir. Olguların hepsine tüm memeye 2 Gy/50 Gy, supraklaviküler lenf nodlarına 2Gy/46Gy, ek doz olarak da postop tümör yatağına 10-16 Gy doz tanımlandı. Fakat çalışma verilerinin homojen olması için tüm doz-völüm histogramları primer alandan (50Gy) değerlendirilerek hesaplandı.

### 4.1. DVH ANALİZLERİ

Risk altındaki organ dozlarında istenilen sınırlar sağlandıktan sonra hedef volüm sınırları değerlendirildi. Daha önce belirttiğimiz kriterler doğrultusunda her iki yöntem karşılaştırıldı. Nefes tutma tekniği serbest solunumda yapılan eksternal radyoterapide CTV, CTV ortalama, CTVmaks, Dmaks, Dmaks% parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). CTV ortalama nefes tutmada %101,5 iken serbest inspiryumda %101,7 bulundu. CTV%95 her iki yöntemde de klinik kabul kriterlerimizin üzerinde olup, derin nefes tutma ve serbest inspiryumda %99 (p=0,542) olarak bulundu.

**Tablo 1:** Hedef volüm doz dağılımı karşılaştırılması

	Serbest Nefes	Nefes tutma	p
<b>CTV Hacim, cc</b>	1002,57 ± 750,59	992,91 ± 761,06	0,955
<b>CTV ortalama, Gy</b>	50,85 ± 0,40	50,76 ± 0,62	0,527
<b>CTV min, Gy</b>	29,62 ± 10,13	31,29 ± 10,68	0,687
<b>CTV %95, Gy</b>	47,84 ± 0,53	47,95 ± 0,92	0,542
<b>D maks, Gy</b>	54,90 ± 0,57	54,67 ± 0,81	0,217
<b>D maks%</b>	1,09 ± 0,01	1,08 ± 0,03	0,184

Olguların tümünde risk altındaki organlar ve hedef volüm sınırları belirlenen kriterler çerçevesinde karşılaştırıldı. Risk altındaki organların aldığı ortalama ve en yüksek dozlar karşılaştırıldı. Tüm risk altındaki organ dozları klinik kabul kriterleri içindeydi. Derin nefes tutma tekniği ile yapılan radyoterapi planlarında serbest solunumla karşılaştırıldığında kalbin ortalama ve maksimum dozlarında, 20Gy ve 40 Gy alan kalp volümlerinde istatistiksel anlamlı azalma izlendi (Tablo 4). Sol ve sağ ventrikül maksimum dozları derin nefes tutma tekniğinde anlamlı olarak düşük saptanırken, ventriküllerin ortalama dozlarında anlamlılığa ulaşmayan azalma izlendi. Derin nefes tutma tekniği ile sol anterior desendan arter ortalama dozunda istatistiksel anlamlı %38'lik azalma izlenirken ( $15,7 \pm 9,8$  Gy'e karşın  $9,8 \pm 7,9$ ,  $p=0,006$ ), maksimum dozunda % 22,4'lük düşüşle anlamlılığa doğru eğilim ( $40,62 \pm 14,92$ Gy' e karşın  $31,51 \pm 17,65$ ,  $p=0,058$ ) izlendi (Tablo 2).

**Tablo 2:** Kalp boşlukları, tüm kalp ve sol anterior desendan arter dozları

	Serbest Nefes	Nefes tutma	p
<b>KALP</b>			
Ortalama, Gy	3,53 ± 1,81	2,54 ± 1,43	0,016
Maks, Gy	46,03 ± 8,39	39,59 ± 13,19	0,022
Min, Gy	0,47 ± 0,20	0,52 ± 0,20	0,254
Hacim, cc	700,0 ± 162,2	661,9 ± 179,2	0,365
V20Gy, %	4,25 ± 3,39	2,28 ± 2,44	0,014
V40Gy, %	2,23 ± 2,44	0,90 ± 1,20	0,009
<b>LAD</b>			
Ortalama, Gy	15,7 ± 9,8	9,8 ± 7,9	0,006
Maks, Gy	40,62 ± 14,92	31,51 ± 17,65	0,058
Min, Gy	1,46 ± 0,37	1,40 ± 0,51	0,649
<b>SOL VENTRİKÜL</b>			
Ortalama, Gy	5,20 ± 3,31	3,46 ± 2,38	0,092
Maks, Gy	44,35 ± 8,72	34,34 ± 15,20	0,027
Min, Gy	0,86 ± 0,29	0,77 ± 0,27	0,254
<b>SAĞ VENTRİKÜL</b>			
Ortalama, Gy	3,00 ± 2,21	2,13 ± 1,15	0,057
Maks, Gy	27,68 ± 18,92	16,74 ± 18,01	0,006
Min, Gy	0,85 ± 0,43	0,73 ± 0,32	0,424
<b>SOL ATRİYUM</b>			
Ortalama, Gy	1,06 ± 0,38	0,95 ± 0,31	0,1
Maks, Gy	5,65 ± 11,32	2,25 ± 1,00	0,092
Min, Gy	0,62 ± 0,26	0,68 ± 0,31	0,774
<b>SAĞ ATRİYUM</b>			
Ortalama, Gy	0,93 ± 0,30	0,85 ± 0,27	0,203
Maks, Gy	1,74 ± 0,69	1,47 ± 0,42	0,069
Min, Gy	0,58 ± 0,20	0,54 ± 0,17	0,726

Sol akciğer ve karşı meme DVH'leri karşılaştırıldığında derin nefes tutma tekniğinde ipsilateral akciğer hacminde anlamlı artış izlenmesiyle birlikte akciğerin ortalama ve V20Gy dozlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca karşı memenin aldığı ortalama, maksimum, V2Gy dozlarında her iki teknik arasında anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 3).

**Tablo 3:** Sol akciğer ve karşı meme DVH'leri

	Serbest Nefes	Nefes tutma	p
<b>Sol akciğer</b>			
<b>Hacim, cc</b>	1327,06 ± 371,73	1733,81 ± 383,48	0,001
<b>Ortalama, Gy</b>	9,16 ± 3,88	8,38 ± 2,87	0,514
<b>V5Gy, %</b>	23,61 ± 11,54	22,55 ± 9,61	0,807
<b>V20Gy, %</b>	15,59 ± 8,91	14,34 ± 6,08	0,807
<b>V30Gy, %</b>	13,38 ± 8,20	11,80 ± 5,09	0,774
<b>Karşı meme</b>			
<b>Ortalama, Gy</b>	0,66 ± 0,30	0,57 ± 0,20	0,267
<b>Maks, Gy</b>	15,65 ± 16,75	5,69 ± 3,45	0,087
<b>Min, Gy</b>	0,11 ± 0,09	0,09 ± 0,04	0,581
<b>V2Gy, %</b>	2,43 ± 2,21	1,84 ± 1,80	0,552



## 5. TARTIŞMA

Meme koruyucu cerrahi uygulanmış erken evre meme kanserli hastalarda adjuvan radyoterapi uzun dönem lokal kontrol ve sağkalım avantajı sağlamaktadır (22,38). Yapılan çalışmalarda postoperatif radyoterapinin bu hasta popülasyonunda lokal kontrolü arttırdığı gösterilmiştir (54,55). Bu nedenle postoperatif meme ışınlaması, günümüzde meme koruyucu cerrahi uygulanmış hastaların standart tedavisinin bir parçasıdır.

Radyoterapi sağkalım ve lokal kontrolü artırmakla birlikte, radyoterapinin geç yan etkileri bu hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir (12). Geç yan etkiler içinde kardiyak komplikasyonlar hem görülme sıklığı, hem de klinik sonuçları itibari ile önem arz etmektedir (34). Özellikle koroner arter hastalığı riski radyoterapi alan meme kanserli hastalarda uzun dönemde belirgin ölçüde artmaktadır. 1970-1986 yılları arasında radyoterapi uygulanan 4414 meme kanserli hastanın 10 yıllık uzun dönem takiplerinde, internal mamaria lenf nodlarına radyasyon almış olan hastalarda genel popülasyon oranları ile karşılaştırıldığında myokard infarktüsü (HR:1,7), kalp yetmezliği (HR:2,7) ve kalp kapak hastalığı (HR:3,2) riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (44). Harris ve ark, 1977-1994 yılları arasında radyoterapi alan evre I-II meme kanserli 961 hastanın uzun dönem takiplerinde, tedaviden 20 yıl sonra sol meme ışınlamasında sağ taraflı olanlara kıyasla koroner arter hastalığı (%25'e karşın %10), miyokard infarktüsü (%15'e karşın %5) ve kardiyak ölüm oranları (%6,4 vs.%3,6) daha yüksek saptamıştır (45). Jagsi ve ark, 1984-2000 yılları arasında radyoterapi alan evre I-II meme kanserli 800 hastada kardiyak olaylar değerlendirmiştir. İskemik kardiyak olay sıklığı bu hasta popülasyonu için beklenenden daha düşük saptanmasına rağmen, sol taraflı meme ışınlaması geç dönem kardiyak riskini anlamlı ölçüde artırmıştır (46). Marhin ve ark, retrospektif çalışmada 1984-2000 yılları arasında sağ (n=3666) ve sol (3781) meme kanseri nedeniyle adjuvan radyoterapi alan hastalarda kardiyak ölüm oranları karşılaştırılmıştır. 7,9 yıl izlem süresi sonunda yaş (60 yaş ve üstü) ve fraksiyon dozunun (2 Gy ve üstü) kardiyak ölüm riskini değiştirmedigi saptanmıştır (47).

Radyoterapinin yanı sıra uygulanan kemoterapötik ajanlar özellikle alkilleyici ajanlar, antrasiklinler ve trastuzumab uzun dönem kardiyak yan etki riskini kümülatif olarak artırmaktadır (6,7). Doksorubisin (45 mg/m<sup>2</sup>) ve siklofosfamid (500 mg/m<sup>2</sup>) verilen 299 meme kanserli hastanın dahil edildiği tek merkezli randomize çalışmada radyoterapi alan hastaların subgrup analizinde kemoterapi kür sayısının kardiyak olaylar üzerine etkisi araştırılmıştır. 6 yıllık takipte 10 kür kemoterapi uygulanan hastalarda kardiyovasküler olaylarda başlangıç riske göre anlamlı bir artış görülmüştür (48). Son yıllarda erken evre meme kanserlerinde de kullanılmaya başlanan trastuzumabın kardiyotoksisite oranı %3-%7 iken, kemoterötik ajanlarla kombine edilmesi durumunda bu oran %27'ye kadar yükseltmektedir. Sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonunda azalma trastuzumabın en önemli geç yan etkisidir. Kardiyotoksisite oranı yüksek olan bu tedavi modalitelerin radyoterapi ile kombine edilmesi kardiyak toksisite riskini artırmaktadır. Bu da uzun dönem sağkalıma sahip erken evre meme kanserli hastalarda tedaviye bağlı morbidite ve mortalite oranlarını yükseltmektedir (52).

Radyoterapi planlamasında amaç, bir taraftan tüm meme dokusunda hedeflenene yakın doz dağılımı elde etmek, diğer taraftan normal dokuların aldığı dozu olabildiğince düşürerek geç toksisiteyi azaltmaktır. Kalp, koroner arter ve akciğerlerin ışınlanmasına sekonder geç yan etkileri azaltmak için kullanılan yöntemlerden birisi tedavi sırasında derin nefes tutma tekniğidir. Kalp dozlarında derin nefes tutma tekniği ile izlenen düşüş ön planda solunum hareketleri ile birlikte kalbin yer değiştirmesine bağlı olabilir. Perikard diyaframa sıkı şekilde bağlı olduğu için kalp derin inspiyumda diyaframla birlikte aşağıya doğru itilmektedir. Ayrıca derin inspiyumda göğüs ön-arka çapının artması ile birlikte kalp, göğüs kafesinde daha horizontal pozisyon almakta ve özellikle sol meme kanserli hastalarda radyoterapi alanından uzaklaşmaktadır.

Çalışmamızda, derin nefes tutma tekniği ile radyoterapi hem görsel, hem de işitsel kılavuz eşliğinde uygulanmıştır. Kombine kılavuz kullanımı hata oranının azaltılması, tedavi kalitesini artırılması, setup-tedavi sürelerinin kısaltılması açısından önemlidir. Literatürde meme kanserli hastalarda kombine kılavuz eşliğinde nefes tutma tekniği kullanılarak 2011 yılına kadar yapılmış olan tek çalışma Vikström ve ark'nın çalışmasıdır (39). Çalışmamızda, bu çalışmadan farklı olarak sadece sol taraflı meme kanseri olan vakalar dahil edilmiştir. Ayrıca, adı geçen çalışmada (39) derin inspiyumda RPM

sistemiyle ölçülen gating amplitüd 2 mm, çalışmamızda ise amplitüd aralığı 5mm olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda iki teknik arasında hedef doku dozları parametreleri açısından anlamlı fark saptanmamış olup konuyla ilgili yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur.

Literatürde, derin nefes tutma tekniğinin kardiyak volüm üzerine etkileri net olarak belirtilmemiştir. Normalde derin inspiryumla akciğer basınçlarının artmasına sekonder kardiyak yapıların kompresyonu ve kardiyak volümün küçülmesi beklenmektedir. Vikström ve ark. tarafından yapılan çalışmada (39) kardiyak volümde derin inspiryumda istatistiksel anlamlı artış izlenmekle birlikte, başka bir çalışmada verilerimizle uyumlu olacak şekilde kardiyak volümde iki teknik arasında anlamlı fark bulunamamıştır (41).

Çalışmamızda kalbin ortalama ve maksimum dozunda, 20 ve 30 Gy doz alan volümlerinde derin inspiryumda nefes tutma tekniği ile belirgin azalma izlendi. Kalbin ortalama dozunda %39, kalbin maksimum dozunda %16, 20 Gy alan volümde %46 40 Gy alan volümde %59,6'lık azalma izlendi. Sonuçlarımız, konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumlu olmakla birlikte, derin inspiryumda nefes tutma tekniğinin uygulanması ile izlenen doz düşüşleri, çalışma popülasyonlarındaki farklılıklara bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Stranzl ve ark, 26 olguluk seride (4 hasta sağ meme kanseri) derin inspiryumda nefes tutma tekniği ile kalbin ortalama dozunun 1,3 Gy, maksimum dozu 27 Gy, kalbin V20Gy %0,3, V30Gy %0,2 olarak bulmuşlar (40). Çalışmada sağ meme kanserli hastalardan elde edilen verilerin de değerlendirilmesi dozların daha düşük saptanmasına neden olmuş olabilir. Borst ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, 19 hastanın verileri değerlendirilmiş olup, kalbin ortalama dozu 1,7 Gy, maksimum dozu 37,2 Gy bulunmuştur. Bu çalışmada da 19 hastanın altısının göğüs duvarı ışınlanması olmasına rağmen kalp dozları daha düşük bulunmuştur (42).

Sol ventrikul kalbin tanjansiyel alana dahil olan ve radyasyona maruz kalan en önemli kısmıdır. Derin inspiryumda nefes tutarken tanjansiyel alandan kısmen uzaklaşması nedeniyle bu teknikten en çok fayda gören kalp volümüdür. Literatür eşliğinde değerlendirdiğimizde Borst ve ark'nın (42) çalışmasında derin inspiryumda sol ventrikul ortalama dozu 2,4 Gy, maksimum dozu 35,9 Gy olarak saptanmışken, bizim çalışmada ise sol ventrikulün ortalama doz değeri 3,46 Gy, maksimum dozu 34,34 Gy olarak bulunmuştur. Araştırmamızda sadece sol ventrikul dozları değil, ayrıca sağ ventrikul ve

atriumların aldığı dozlar da değerlendirilmiştir. Bu yapıların aldığı dozlar açısından iki teknik arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Literatür taramasında, tüm kalp boşluklarının aldığı dozları değerlendiren tek bir çalışma bulunmuş olup, bu çalışmada kalp odacıklarının doz ve volümlerinde solunum siklüsü boyunca (serbest solunum, derin inspiryum ve ekspiryum sonu) anlamlı fark saptanmamıştır (43).

Sol anterior desendan arter hem kalbin en çok gelişmiş ve en geniş miyokard alanını besleyen epikardial damarı olması, hem de sol ve anteriorda yerleşmesi itibari ile diğer koroner arterlerden daha fazla önem arz etmektedir. Radyoterapiye sekonder geç dönem koroner arter hastalığı gelişmesi durumunda LAD tutulumu önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Çalışmamızda derin nefes tutma tekniği ile LAD ortalama dozunda istatistiksel anlamlı %38'lik azalma izlenirken, LAD maksimum dozunda % 22,4'lük düşüşle anlamlılığa doğru eğilim izlenmiştir. LAD dozlarındaki azalma ön planda LAD'nin derin inspiryumda kalple birlikte RT alanından uzaklaşması ile açıklanabilir. LAD ve diğer koroner arterlerin proksimal kısımlarının derin inspiryumda posteriora doğru yer değiştirmesi de doz düşüşüne neden olabilir. Ayrıca, nefes verme sırasında LAD'nin tortiozitesi (kıvrımlılık, eğrilik) artmakta, derin inspiryumda ise LAD düzleşmektedir (49,50). Tortiozite arttıkça tomografik kesitlerde işaretlenen alanlar daha geniş olmaktadır. Bu da LAD'nin tomografi kesitlerinde farklı konturlanmasına ve volumetrik hacminin değişmesine neden olur. Sonuçlarımız, Vikström ve ark. tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile uyumlu olmakla birlikte (39), bu çalışmada hem serbest inspiryum hem de derin nefes tutma sırasında hesaplanan LAD ortalama ve maksimum dozları çalışmamızda saptanan değerlere oranla belirgin olarak düşüktür. Çalışmamızda sadece sol taraflı meme kanseri hastaları değerlendirilirken, adı geçen çalışmaya sağ meme kanserli hastalar da dahil edilmiştir. Çalışmalar arasında LAD dozları açısından izlenen bu uyumsuzluk çalışma popülasyonlarındaki farktan, seçilen hastaların anatomik yapılarından ve volüm tanımlamalarından (kontrastsız tomografi çekilmesi, radyolog yardımı) kaynaklanmış olabilir. Verilerin yetersiz olması nedeni ile LAD tolerans dozu ile ilgili eşik değer verilememekle birlikte otörlerin ortak görüşü LAD dozlarının olabildiğince düşürülmesi yönündedir.

Derin nefes tutma tekniğinde ipsilateral akciğer hacminde anlamlı artış izlenmekle birlikte akciğerin ortalama ve V20 Gy dozlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Derin

inspiryumda tanjansiyel alana giren akciğer volümü ve akciğer absölüt dozunda artış izlenmektedir. Buna rağmen, total akciğer volümündeki artış miktarının daha fazla olması nedeni ile akciğerin aldığı rölafif doz düşmektedir. Çalışmamızda ipsilateral akciğer ortalama dozu 8,38 Gy, akciğerin 20 Gy alan volümü %14,34 olarak bulunmuştur. Vikström ve ark'nın çalışmasında derin inspiryumda ipsilateral akciğerin ortalama dozu 5,9 Gy, 20 Gy alan volümü %10 olarak saptanmıştır (81). Bu çalışma ile karşılaştırıldığında hesapladığımız ipsilateral akciğer ortalama dozu ve 20 Gy alan volümünün daha yüksek olmasının nedenleri hastaların derin inspiryumdaki akciğer hacminin artışının daha az olmasına bağılı olabilir.

Konuyla ilgili yapılan çalışmaları irdelediğimizde bazı çalışmalarda karşı memenin bu tekniğe bağılı daha yüksek doz almasıyla ilgili verilerin olması nedeniyle çalışmamızda karşı meme dozlarını da değerlendirdik. Karşı memenin aldığı ortalama, maksimum, V2Gy dozlarında iki teknik arasında anlamlı fark saptanmadı. Vikström.J ve ark. ve Stranz ve ark'nın yaptığı çalışmalarda da karşı meme dozlarında anlamlı fark bulunmamıştır (39,40). Yalnız Pederson ve ark'nın yaptığı çalışmada karşı meme dozlarında anlamlı artış saptanmıştır (51). Bu sonuç ön planda, bizim çalışmadan farklı olarak yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinin kullanılmasına bağılı olabilir.

## 6. SONUÇ

Meme kanseri tedavisinde radyoterapi yerini sağlamlaştırırken, memede uygun doz dağılımını sağlamak ve risk altındaki komşu organların aldığı dozun azaltmak için çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Derin inspiryumda nefes tutma tekniği bu tekniklerden en önemlisidir. Çalışmamızda 14 sol meme kanserli hastaya aynı teknikle yapılan planlama sonrası klinik hedef volüm ve normal doku dozları değerlendirildi. Çalışmamızda derin inspiryumda nefes tutma tekniği ile klinik hedef volüm dozlarında azalma olmadan, kalp ve LAD dozlarında anlamlı düşüş izlendi. Derin nefes tutma tekniğiyle uygulanan radyoterapi, uzun dönem sağkalıma sahip erken evre sol meme kanserli hastalarda uzun dönem kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak için günlük pratikte hem teknik hem ekonomik açıdan uygulanabilecek ideal yöntemlerden biridir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.38
2. Baring CC, Squires TS, Tang T. Cancer Statistics 1993. *CA Cancer J Clin.* 1993; 43: 4- 26.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı: Kadınlarda gorulen kanser vakalarının gorulduğu organa gore dağılımlı, 1995.
4. Silvenberg E, Lubera J: Cancer statistics 1987.C.A. *Cancer J Clin* 1987;37:19.
5. Dincer M., Meme koruyucu cerrahi ve mastektomi sonrası adjuvan radyoterapi. Meme Kanseri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları No: 3, İstanbul; 1997 s.262.
6. Clarke M, Collins R, Darby S et al.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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; 366:2087–2106
7. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Vou^te PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J. Clin Oncol* 2001; 19: 191–1968.
8. 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* 2007; 82(3): 294–300
9. Giordano SH, Kuo Y-F, Freeman JL et al. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:419–424
10. Dogan N, Cuttino L, Lloyd R et al. Arthur optimized dose coverage of regional lymph nodes in breast cancer: the role of intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1238–1250
11. Perez C, Brady L. Principales and Practice of Radiation Oncology, 4 th edition, Raven-Lipincott;2004
12. Gagliardi G, Lax İngmar, Soderstrom S, Gynes G. Prediction of excess rsik of longterm cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 1998;46:63-71.

13. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T: Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiationtherapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiatio col Biol Phys*. 1992;22:887-896.
14. De Vita, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 4th edition, Philadelphia:JB Lipincott; 2000.
15. Topuz E, Aydinler A, Dincer M. *Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevi*. 2003 Syf:1.
16. Topuz E, Aydinler A, Dincer M. *Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevi*. 2003 Syf:6-8.
17. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA et al:A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J.Am Coll Surg*; 1998;186:416-422
18. Fisher B, Redmond C, Fisher ER: Ten year results of randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiotherapy.*N.Eng.J.Med*; 1985;312:674.
19. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, et al. Consensus Conference on Breast Conservation. *J Am Coll Surg* 2006;203(2):198-207.
20. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-3827.
21. National Cancer Institute. PDQ Treatment Health Professionals.
22. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing totalmastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233–41.
23. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227–32
24. Aslay I, Kemikler G, Meme kanseri radyoterapi tekniğinin gelişimi. *Meme Kanseri, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları No: 3, İstanbul 1997;s.314-316.*
25. Merchant TE, Mc Cormick B: Prone position breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:197.
26. Cross MA, Elson HR, Aron BS: Breast conservation Radiation therapy technique for women with large breasts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:199.
27. Leonard C, Harlow CL, Coffin C: Use of ultrasound to guide radiation boost planning following lumpectomy for carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol BiolPhys*1993;27:1193, 53- Merchant TE, Mc Cormick B: Prone position breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:197.



28. Topuz E, Aydiner A, Dincer M. Meme Kanseri. Nobel Tıp Kitabevi. 2003;Syf:349-350.
29. Rubin P, Special issue: Late effects of normal tissues LENT Consensus conference; including RTOG/EORTG SOMA scales, San Francisco, California. *Int.J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;31:1035-1360.
30. De Vita, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 4th edition, Philadelphia:JB Lipincott; 2000.
31. Perez C, Brady L. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th edition, Raven- Lipincott;2004
32. Bedwinek J, Perez C, Kramer E et al: Irradiation as the primary management of stage I and II adenocarcinoma of the breast. *Cancer Clin Trials* 1980;3:1-16.
33. Gagliardi G, Lax Ingmar, Soderstrom S, Gynes G. Prediction of excess risk of longterm cardiac mortality after radiotherapy of stage I breast cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 1998;46:63-71.
34. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T: Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiationtherapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22:887-896.
35. 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;12:447-53.
36. Schmidt-Ulrich R, Wazer DE, Tercilla O et al: Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:733-738
37. Mary Feng, Jean M. Moran, Todd Koelling, Amer Chughtai et al. Development And Validation of a heart Atlas To Study Cardiac Exposure To Radiation Following Treatment For Breast Cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2011 Vol. 79, No. 1, pp. 10–18,
38. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993;328:1587-1591.
39. Johan Vikström, Mari H. B. Hjelstuen, Ingvil Mjaaland & Kjell Ivar Dybvik et al. Cardiac and pulmonary dose reduction for tangentially irradiated breast cancer, utilizing deep inspiration breath-hold with audio-visual guidance, without compromising target coverage *Acta Oncologica*, 2011; 50: 42–50
40. Heidi Stranzl, Brigitte Zurl. Postoperative Irradiation of Left-Sided Breast Cancer Patients and Cardiac Toxicity, Does Deep Inspiration Breath-Hold (DIBH) Technique Protect the Heart *Strahlenther Onkol* 2008;184:354–8

41. Henrik D. Nissena, Ane L. Appelt. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology* ,2013;106:28–32
42. Gerben R. Borst, Jan-Jakob Sonke, Suzanne Den Hollander, Anja Betgen, Peter Remeijer, Aline Van Giersbergen, Nicola S. Russell, Paula H. M. Elkhuzen, Ph.D.Harry Bartelink and Corine Van Vliet-Vroegindeweij. Clinical results of image-guided deep inspiration breath hold breast irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*,2010;78: 1345–1351
43. Evrim Kadriye Tezcanli, Evren Ozan Goksel ,Erdem Yildiz, Melahat Garipagaoglu, Oznur Senkesen ,Halil Kucucuk, Kazim Meric, Sengoz, Isik Aslay. Does radiotherapy planning without breath control compensate intra-fraction heart and its compartments' movement? *Breast Cancer Res Treat* , 2011;126:85–92
44. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365–375
45. Harris EE, Correa C, Hwang WT, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breastconservation treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4100–4106
46. Jagsi R, Griffith KA, Koelling T, et al. Rates of myocardial infarctionand coronary artery disease and risk factors in patients treated with radiation therapy for early-stage breast cancer. *Cancer* 2007;109:650–657
47. Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:483–489.
48. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, et al. Cardiac effects of adjuvandoxorubicin and radiation therapy in breast cancerpatients. *J Clin Oncol* 1998;16:3493–3501
49. Shechter G, Resar JR, McVeigh ER. Displacement and velocity of the coronary arteries: cardiac and respiratory motion. *IEEE Trans Med Imaging* 2006;25(3):369–75.
50. McLeish K, Hill DL, Atkinson D, Blackall JM, Razavi R. A study of the motion and deformation of the heart due to respiration. *IEEE Trans Med Imaging* 2002;21(9):1142
51. Pedersen AN, Korreman S, Nyström H, et al. Breathing adapted radiotherapy of breast cancer: reduction of cardiac and pulmonary doses using voluntary inspiration breath-hold. *Radiother Oncol* 2004;72:53–60.

52. Sandra Geiger, Veronika Lange, Patricia Suhl, Volker Heinemann and Hans-Joachim Stemmler. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anti-Cancer Drugs* 2010,; 21:578–590.
53. Moon SH, Shin KH, Kim TH, Yoon M, Park S, Lee DH, Kim JW, Kim DW, Park SY, Cho KH. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol.* 2009;90:66-73.
54. Chen JL, Cheng JC, Kuo SH, Chan HM. Prone breast forward intensity-modulated radiotherapy for Asian women with early left breastcancer: factors for cardiac sparing and clinical outcomes. *J Radiat Res.* 2013.
55. Esther Fung, Julia Hendry. External beam radiotherapy techniques used in breast cancer treatment to reduce cardiac exposure. *Radiography* ,2013;19: 73-78

