



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

MEME KORUYUCU CERRAHİ SONRASI
UYGULANAN ADJUVAN MEME
RADYOTERAPİSİNDE MEME HACMİNİN
RİSK ALTINDAKİ KRİTİK ORGAN
DOZLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. akır NUMANOĞLU



TC.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ KLİNİĞİ

MEME KORUYUCU CERRAHİ SONRASI
UYGULANAN ADJUVAN MEME
RADYOTERAPİSİNDE MEME HACMİNİN
RİSK ALTINDAKİ KRİTİK ORGAN
DOZLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. akır NUMANOĞLU

Tez DanıŐmanı:

Prof. Dr. Berna YILDIRIM

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/ 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecim boyunca bana sonsuz destek veren, yol gösteren, engin bilgisi ve deneyimiyle her adımda rehber olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Berna Yıldırım'a en derin şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini cömertçe paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Tanju Berber, Doç. Dr. Necla Gürdal, Doç. Dr. Selvi Dinçer, Doç. Dr. Binnur Dönmez Yılmaz, Uzm. Dr. Bekir Eren, Uzm. Dr. Halil Akbörü, Uzm. Dr. Özge Kandemir, Uzm. Dr. Mehmet Yalçiner, Uzm. Dr. Ferhan Adatepe ve Uzm. Dr. İlker Doğan'a kalpten teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel analiz sürecindeki değerli katkılarıyla bana büyük destek sağlayan Uzm. Dr. Emre Uysal'a ve kliniğimizden ayrılan Uzm. Dr. Yakup Büyükpolat, Uzm. Dr. Ferdi Aksaray ve Uzm. Dr. Süleyman Altın'a da özel olarak teşekkürlerimi iletirim.

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, başta kardeşim Muhammed Emin Gül olmak üzere İrem Açan, Merve Nur Güven ve tüm asistan arkadaşlarıma minnettarım. Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen kliniğimiz fizik uzmanlarından Koray Erdoğan'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizin fizikçileri, radyoterapi teknisyenleri, sağlık personelleri ile Yeşim Dağcı, Elif Ermiş, Filiz Özdemir ve Kibriye Bulut'a çalışma hayatımız boyunca gösterdikleri özverili iş birliği, destek ve sabırları için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme ve bu süreçte bana sarsılmaz bir destek sunan, sabırla her zaman yanımda olan sevgili eşime yürekten teşekkür ederim.

Çakır Numanoglu

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	v
TABLO DİZİNİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2. ANATOMİ.....	4
2.3. HİSTOLOJİ	4
2.4. PATOLOJİ	5
2.5. MEME KANSERİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.5.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	6
2.5.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	7
2.6. MEME KANSERİNDE KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ	8
2.6.1. Meme Kanserinde Tarama	8
2.6.2. Geleneksel Görüntüleme Yöntemleri.....	9
2.6.2.1. Mamografi.....	9
2.6.2.2. Ultrasonografi:	9
2.6.3. Gelişmiş Görüntüleme Yöntemleri	10
2.6.3.1. Standart Meme MR.....	10
2.6.3.2. Dinamik Kontrastlı Gelişmiş MRI (DCE-MRI)	10
2.6.3.3. Manyetik Rezonans Elastografi (MRE).....	11
2.6.3.4. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI)	11
2.6.3.5. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS).....	11
2.6.4. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri ve Biyopsi Teknikleri.....	12
2.6.4.1. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET-BT.....	12
2.6.4.2. Memeye Özgü Gama Görüntüleme (BSGI- Breast Specific Gamma Imaging) / Moleküler Meme Görüntüleme (MBI).....	13
2.6.4.3. Moleküler Görüntüleme Kılavuzluğunda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB).....	13
2.6.5. Gelişmekte Olan Teknikler:	13
2.6.5.1. Kontrastlı Mamografi (CEM- Contrast-Enhanced Mammography)	13

2.7.	MEME KANSERİNDE EVRELEME	14
2.8.	MEME KORUYUCU CERRAHİ SONRASI ADJUVAN RADYOTERAPİNİN KATKISI	16
2.8.1.	Lokal Nüks Üzerine Etkileri	16
2.8.2.	Sağkalım Üzerine Etkileri (Genel ve Hastalığa Özgü Sağkalım)	17
2.8.3.	Bölgesel Nüks ve Uzak Metastaz Üzerine Etkiler	17
2.8.4.	Tümör Yatağına Boost Dozunun Rolü	19
2.9.	MEME RADYOTERAPİSİNDE DOZ VE FRAKSİYONASYON	20
2.9.1.	Yaygın Kullanılan Hipofraksiyone Radyoterapi (HFRT) Rejimleri	21
2.9.1.1.	Ilımlı Hipofraksiyonasyon	21
2.9.1.1.1.	START A çalışması	21
2.9.1.1.2.	START B çalışması	21
2.9.1.1.3.	Kanada çalışması	21
2.9.1.1.4.	Danimarka çalışması:	22
2.9.1.2.	Ultra-Hipofraksiyonasyon:	22
2.9.1.2.1.	FAST çalışması	22
2.9.1.2.2.	FAST-FORWARD çalışması:	23
2.9.2.	Hipofraksiyone Radyoterapide Eş Zamanlı Entegre Boost (SIB)	23
2.9.2.1.	RTOG 1005 Çalışması	23
2.9.2.2.	IMPORT HIGH Çalışması	24
2.9.2.3.	Freedman ve arkadaşları	25
2.9.2.4.	Formenti ve arkadaşları	25
2.9.2.5.	Chadha ve arkadaşları	26
2.10.	MEME RADYOTERAPİ PLANLAMASI VE DOZ DAĞILIMI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER	26
2.10.1.	Radyoterapi Tekniği	26
2.10.2.	Meme Hacmi	27
2.10.3.	Gelişmiş Görüntüleme Teknikleri	27
2.10.4.	Hasta pozisyonu	27
2.11.	MEME RADYOTERAPİSİNDE RİSK ALTINDAKİ KRİTİK ORGANLAR	28
2.11.1.	Kalp ve Kardiyak Alt Yapılar (LAD, Sol Ventrikül):	28
2.11.2.	Akciğerler (İpsilateral ve Kontralateral)	30
2.11.3.	Kontralateral Meme	31

2.11.4. Brakiyal Pleksus.....	32
2.11.5. Özofagus	33
2.11.6. Spinal Kord	34
2.11.7. Diğer OAR'ler;.....	34
2.12. MEME HACMİNİN RİSK ALTINDAKİ KRİTİK ORGAN (OAR) DOZLARINA ETKİSİ.....	35
2.13. MEME BÜYÜKLÜĞÜNÜN TANIMLANMASI VE ÖLÇÜMÜ	39
2.14. MEME HACMİNİN RADYOTERAPİ PLANI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİ AZALTMAK VE OAR'LERİ KORUMAK İÇİN GELİŞMİŞ SİMÜLASYON VE TEDAVİ STRATEJİLERİ.....	41
2.14.1. Pozisyonlama Teknikleri (Pron, Lateral Dekübitus, İmmobilizasyon Cihazları):	41
2.14.1.1. Pron Pozisyonlama.....	41
2.14.1.2. Lateral Dekübitus Pozisyonu	41
2.14.1.3. İmmobilizasyon Cihazları	41
2.14.2. Solunum Hareketinin Yönetimi (DIBH, 4B-BT Simülasyonu):	42
2.14.2.1. Derin İnspiryumda Nefes Tutma (DIBH)	42
2.14.2.2. Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4B-BT) Simülasyon	42
2.14.3. Modern Radyoterapi Uygulama Teknikleri:	42
2.14.3.1. 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT)	42
2.14.3.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT).....	42
2.14.3.3. Hacimsel Ayarlı Ark Tedavisi (VMAT).....	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	44
3.1. HASTA ÖZELLİKLERİ	44
3.2. SİMÜLASYON ve HAZIRLIK	45
3.2.1. Hedef Hacimler ve Normal Yapılar.....	46
3.1. RADYOTERAPİ PLANLAMASI	48
3.2. İSTATİSTİK	50
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ	73
7. KAYNAKLAR	74

KISALTMALAR

3B-KRT: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi

4B-BT: Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi

ABCSG: Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group, Avusturya Meme ve Kolorektal Kanser Çalışma Grubu

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACS: American Cancer Society, Amerikan Kanser Derneği

ACR: American College of Radiology, Amerikan Radyoloji Koleji

ADC: Apparent Diffusion Coefficient, Görünür Difüzyon Katsayısı

AJCC: American Joint Committee on Cancer, Amerikan Kanser Ortak Komitesi

ALARA: As Low As Reasonably Achievable, Makul Olarak Ulaşılabilir En Düşük

ALND: Aksiller Lenf Nodu Diseksiyonu

ASTRO: American Society for Radiation Oncology, Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği

BSGI: Breast-Specific Gamma Imaging, Memeye Özgü Gama Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CBCT: Cone Beam Computed Tomography, Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

CTV: Clinical Target Volume, Klinik Hedef Hacim

DCE-MRI: Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging, Dinamik Kontrastlı Gelişmiş MRI

DDFS: Distant Disease-Free Survival, Uzak Hastalısız Sağkalım

DEGRO: Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Alman Radyasyon Onkolojisi Derneği

DES: Dietilstilbestrol

DFS: Disease-Free Survival, Hastalısız Sağkalım

HI: Homogeneity Index, Homojenite İndeksi
DIBH: Deep Inspiration Breath Hold, Derin İnspiryumda Nefes Tutma
DKİS: Duktal Karsinoma In Situ
Dmax: Maksimum Doz
Dmean: Ortalama Doz
DOR: Diagnostic Odds Ratio, Tanısal Olasılık Oranı
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
DVH: Dose-Volume Histogram, Doz Hacim Histogramı
DWI: Diffusion-Weighted Imaging, Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Erken Evre Meme Kanseri Çalışmacıları İş Birliği Grubu
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
ER: Östrojen Reseptörü
ESTRO: European Society for Radiotherapy and Oncology, Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği
FB: Free Breathing, Serbest Solunum
FDG: 2-deoksi-2-(18F) fluoro-D-glukoz
FFF-IMRT: Flattening Filter-Free Intensity-Modulated Radiation Therapy, Düzleştirici Filtresiz Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
FFF-VMAT: Flattening Filter-Free Volumetric Modulated Arc Therapy, Düzleştirici Filtresiz Hacimsel Ark Tedavisi
FIF: Field In Field, Alan-İçinde-Alan
FOV: Field of View, Görüntüleme Alanı
fp-IMRT: Forward-Planned Intensity-Modulated Radiation Therapy, İleri Yönlü Planlama Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
fx: Fraksiyon
GLOBOCAN: Global Cancer Observatory, Küresel Kanser Gözlemevi
GTV: Gross Tumor Volume, Gros Tümör Hacmi
HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HFRT: Hipofraksiyone Radyoterapi

HR: Hormon Reseptörü
HRT: Hormon Replasman Tedavisi
IBTR: Ipsilateral Breast Tumor Recurrence, İpsilateral Meme Tümör Nüksü
ICRU: International Commission on Radiation Units and Measurements, Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu
IGRT: Image-Guided Radiation Therapy, Görüntü Kılavuzluğunda Radyoterapi
İHK: İmmünohistokimyasal
ILV: Ipsilateral Lung Volume, İpsilateral Akciğer Hacmi
IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IP-IMRT: Inverse-Planned Intensity-Modulated Radiation Therapy, Tersine Planlı IMRT
IARC: International Agency for Research on Cancer, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
KC: Karaciğer
KFRT: Konvansiyonel Fraksiyonasyon Radyoterapi
LAD: Left Anterior Descending, Sol Ön İnen Koroner Arter
LRN: Loko-rejyonel Nüks
LV: Left Ventricle, Sol Ventrikül
MHD: Mean Heart Dose, Ortalama Kalp Dozu
MKC: Meme Koruyucu Cerrahi
MLD: Mean Lung Dose, Ortalama Akciğer Dozu
NCCN: National Comprehensive Cancer Network, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NCI: National Cancer Institute, Ulusal Kanser Enstitüsü
NRG: Ulusal Radyasyon Onkolojisi Grubu
OAR: Organs At Risk, Risk Altındaki Organlar
OS: Overall Survival, Genel Sağlıkım
PR: Progesteron Reseptörü
PTV: Planning Target Volume, Planlama Hedef Hacmi

RNI: Regional Nodal Irradiation, Bölgesel Lenf Nodu Işınlaması

RT: Radyoterapi

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group, Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu

SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy, Stereotaktik Vücut Radyoterapisi

SIB: Simultaneous Integrated Boost, Eş Zamanlı Entegre Boost

SLNB: Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi

TLV: Total Lung Volume, Toplam Akciğer Hacmi

USPSTF: United States Preventive Services Task Force, ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü

VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy, Hacimsel Ayarlı Ark Tedavisi

WBI: Whole Breast Irradiation, Tüm Meme Işınlaması

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama (22)	6
Tablo 2: Meme Kanserinde Evreleme	14
Tablo 3. Erken Evre Meme Kanserinde Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Adjuvan Radyoterapinin Etkinliğini Gösteren Önemli Randomize Klinik Çalışmaların Özeti ..	18
Tablo 4. Kalp için önerilen doz sınırlamaları.....	29
Tablo 5. Akciğer için önerilen doz sınırlamaları	31
Tablo 6. Kontralateral meme için önerilen doz sınırlamaları	32
Tablo 7. Brakiyal pleksus için önerilen doz sınırlamaları	33
Tablo 8. Özofagus için önerilen doz sınırlamaları.....	33
Tablo 9. Spinal kord için önerilen doz sınırlamaları	34
Tablo 10. Homojenite indekslerinin hesaplama yöntemleri	37
Tablo 11. Çalışma İçin Hastaların Uygunluk ve Dışlanma Kriterleri.....	45
Tablo 12. PTV Meme ve PTV Boost için Değerlendirme Kriterleri.....	48
Tablo 13: Kullanılan Kritik Organ Doz Kısıtlamaları.....	49
Tablo 14. Hastaların (n=61) genel özellikleri	51
Tablo 15. Kadranlara göre tümör yerleşimleri	52
Tablo 16. Tüm hasta grubunda (n=61) PTV _{meme} hacmi ile doz dağılımı ve kritik organ dozlarının korelasyonu	53
Tablo 17. Tüm hasta grubunda (n=61) PTV _{meme} doz metrikleri ile kritik organ dozlarının korelasyonu	55
Tablo 18. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) PTV _{meme} hacmi ve karaciğer dozlarının dağılımı	57
Tablo 19. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) PTV _{meme} hacmi ile Dmean Karaciğer dozları arasındaki korelasyon.....	57
Tablo 20. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) cut off değerine göre Dmean karaciğer dozunun dağılımı.....	58
Tablo 21. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) PTV _{meme} hacmi ile kalp dozları arasındaki korelasyon.....	58
Tablo 22. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) cut off değerine göre kalp dozları arasındaki korelasyon.....	59
Tablo 23. Sol memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=34) PTV _{meme} özellikleri ..	60
Tablo 24. Sol memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=34) PTV _{meme} hacmi ile kalp dozları arasındaki korelasyon	60
Tablo 25. Sol memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=34) cut off değerine göre kalp dozları arasındaki korelasyon.....	61

Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Uygulanan Adjuvan Meme Radyoterapisinde Meme Hacminin Risk Altındaki Kritik Organ Dozları Üzerindeki Etkisi

ÖZET

Amaç: Meme koruyucu cerrahi uygulanan erken evre meme kanserinde adjuvan radyoterapi, meme kanseri tedavisinin temel taşlarından biridir. Meme kanseri radyoterapisinde temel amaç, hedef hacim olarak tanımlanan meme dokusu, göğüs duvarı ve/veya bölgesel lenf nodlarına radyoterapi uygularken çevredeki sağlıklı dokuları ve kritik risk altındaki organları maksimum düzeyde korumaktır. Bu çalışmanın amacı, meme koruyucu cerrahi sonrası VMAT ile radyoterapi alan hastalarda, meme hacminin doz homojenitesini ve kritik organ dozlarını olumsuz yönde etkilemeye başladığı bir eşik hacim değeri saptamak ve bu eşik hacim değerinin risk altındaki organ (OAR) dozları ile doz homojenitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2020-2024 yılları arasında SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde erken evre meme kanseri nedeniyle tüm memeye 40 Gy/15fx ve SIB tekniği ile tümör yatağına 48 Gy / 15 fx hipofraksiyone meme radyoterapisi uygulanan 61 hastanın dozimetrik verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: PTV_{meme} hacim büyüklüğünün, PTV_{meme} 'nin D2%, D98%, D50%, Dmax ve HI ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. D98% ile HI arasında güçlü negatif korelasyon ($r=-0,926$, $p<0,001$), tüm kalp doz metrikleri (MHD, V8Gy, V16Gy, V20Gy) ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Genel hasta kohortunda yapılan analizlerde, PTV_{meme} hacmi ile ipsilateral akciğer V4Gy ($r=0,451$, $p<0,001$), özofagus Dmax ($r=0,312$, $p=0,015$) ve Dmean ($r=0,363$, $p=0,004$) ile spinal kord Dmax ($r=0,318$, $p=0,013$) arasında anlamlı pozitif korelasyon, karşı memenin Dmean ile anlamlı negatif korelasyon ($r=-0,278$, $p=0,030$) tespit edilmiştir. Alt grup analizinde ise PTV_{meme} hacmi ≥ 1200 cc olan hastalarda sağ memeye radyoterapi uygulananlarda karaciğerin ortalama dozunda (Dmean), sol memeye

radyoterapi uygulananlarda ise kalp ortalama dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,015$).

Sonuç: D98 ile HI ve kalp dozimetrik parametreleri arasında negatif ilişki saptanmıştır. PTV_{meme} hacmi arttıkça ipsilateral akciğer V4, özofagus ve spinal kordda doğru orantılı doz artışı görülürken; karşı memede ise ters orantılı ilişki saptanmıştır. Meme hacmi 1200 cc'nin üzerinde olması sağ meme kanserlerinde karaciğer, sol meme kanserlerinde ise kalp dozunun artmasına neden olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Meme koruyucu cerrahi, adjuvan radyoterapi, kritik organ dozları



The Effect of Breast Volume on Critical Organ at Risk Doses in Adjuvant Breast Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery

ABSTRACT

Aim: Adjuvant radiotherapy is a cornerstone of breast cancer treatment for patients with early-stage disease who have undergone breast-conserving surgery. The primary goal in breast cancer radiotherapy is to deliver radiation to the target volume—defined as the breast tissue, chest wall, and/or regional lymph nodes—while maximally sparing the surrounding healthy tissues and critical organs at risk. The purpose of this study is to determine a threshold breast volume for patients receiving radiotherapy with VMAT after breast-conserving surgery, at which dose homogeneity and critical organ doses begin to be adversely affected, and to evaluate the effects of this threshold value on organ at risk (OAR) doses and dose homogeneity.

Materials and Methods: The dosimetric data of 61 patients who underwent hypofractionated breast radiotherapy for early-stage breast cancer at the Radiation Oncology Clinic of the University of Health Sciences (UHS) Prof. Dr. Cemil Tascioglu City Hospital between 2020 and 2024 were analyzed in a retrospective study. The treatment consisted of 40 Gy in 15 fractions (fx) to the whole breast and a simultaneous integrated boost (SIB) of 48 Gy in 15 fx to the tumor bed.

Results: No statistically significant relationship was found between the breast PTV (Planning Target Volume) size and the breast PTV's D2%, D98%, D50%, Dmax, and Homogeneity Index (HI). A strong negative correlation was identified between D98% and HI ($r=-0,926$, $p<0,001$), and D98% also showed a significant negative correlation with all heart dose metrics (Mean Heart Dose- MHD, V8Gy, V16Gy, V20Gy) ($p<0,05$). In the analysis of the overall patient cohort, a significant positive correlation was found between the breast PTV volume and the ipsilateral lung V4Gy ($r=0,451$, $p<0,001$), esophagus Dmax ($r=0,312$, $p=0,015$) and Dmean ($r=0,363$, $p=0,004$), and spinal cord Dmax ($r=0,318$, $p=0,013$). A significant negative correlation was detected between the breast PTV volume and the contralateral breast's Dmean ($r=-0,278$,

p=0,030). In the subgroup analysis of patients with a breast PTV volume ≥ 1200 cc, a statistically significant increase was found in the mean liver dose (Dmean) for those who received radiotherapy to the right breast, and in the mean heart dose for those who received radiotherapy to the left breast (p=0,04 and p=0,015, respectively).

Conclusion: A negative correlation was found between D98% and the Homogeneity Index (HI), as well as with cardiac dosimetric parameters. As the breast PTV volume increases, a directly proportional dose increase is seen in the ipsilateral lung V4, esophagus, and spinal cord, whereas an inverse relationship was found for the contralateral breast. A breast volume exceeding 1200 cc leads to an increased liver dose in right-sided breast cancers and an increased heart dose in left-sided breast cancers.

Keywords: Breast conserving surgery, adjuvan radiotherapy, organ at risk doses

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1). Tedavi yaklaşımları multidisipliner olup cerrahi, radyoterapi (RT), kemoterapi, hormonoterapi ve hedefe yönelik tedavileri içermektedir. Meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan erken evre meme kanserinde, adjuvan radyoterapi meme kanseri tedavisinin temel taşlarından biridir (2). Literatürde çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve meta-analizde, MKC sonrası uygulanan tüm meme ışınlamasının (Whole Breast Irradiation - WBI) ipsilateral meme nüksü riskini belirgin şekilde azalttığı ve bazı hasta alt gruplarında sağkalım oranlarını iyileştirdiği kanıtlanmıştır (2,3). Bu nedenle kılavuzlarda, MKC uygulanan hastalarda adjuvan RT standart bir tedavi bileşeni olarak önerilmektedir (4).

Meme kanseri radyoterapisinde temel amaç, hedef hacim olarak tanımlanan meme dokusu, göğüs duvarı ve/veya bölgesel lenf nodlarına (aksiller, supraklavikular, internal mammarian) uygun ve homojen bir radyasyon dozu verirken, çevredeki sağlıklı dokuları ve risk altındaki kritik organları (Organs at Risk - OARs) maksimum düzeyde korumaktır (5). Meme kanseri radyoterapisinde başlıca kritik organlar kalp ve özellikle sol ön inen koroner arter (LAD), akciğerler, kontralateral meme, özofagus, spinal kord, karaciğer ve brakial pleksustur (5). Kritik organların maruz kaldığı istenmeyen dozlar, tedaviye bağlı erken ve geç toksisitelerle sonuçlanabilmektedir (6). Sol taraflı meme kanseri radyoterapisinde kalp ve LAD'nin aldığı doz, radyasyona bağlı kardiyak hastalıklar (örn. koroner arter hastalığı, perikardit, kardiyomiopati, kapak hastalıkları) ve majör koroner olaylar riskini artırabilmektedir (7). Ipsilateral akciğerin doz alması, radyasyon pnömonisi ve ilerleyen dönemde pulmoner fibrozis riskini beraberinde getirebilir (8). Kontralateral memeye ulaşan saçılan radyasyon dozu özellikle hasta genç yaşta (<40 yaş) ise uzun dönemde ikincil kontralateral meme kanseri gelişme riskini artırabilmektedir (9).

Adjuvan RT'nin sağkalım üzerindeki olumlu etkileri ile OAR toksisitesine bağlı potansiyel morbidite ve mortalite riski arasında hassas bir denge kurulması gerekmektedir. Özellikle erken evre meme kanseri hastalarının uzun yaşam beklentileri göz önüne alındığında, kalp ve akciğer gibi kritik organların korunması ve

ikincil kanser riskinin azaltılması büyük önem taşımaktadır (2,10). Meme hacmi gibi hastaya özgü faktörlerin bu dengeyi nasıl etkilediğinin anlaşılması, optimal tedavi planlaması için kritik bir unsurdur. Memenin şekli ve büyüklüğündeki farklılıklar radyoterapi planlamasını önemli ölçüde etkileyebilmektedir. Literatürde 'büyük meme' tanımı konusunda bir standardizasyon bulunmamakla beraber meme boyutunu tanımlama yöntemleri, sütyen kap ölçüsünden, alanlar arası ayırım mesafesinden, Klinik Hedef Hacim (CTV) veya Planlama Hedef Hacminin (PTV) BT tabanlı hacimsel ölçümlerine kadar değişmektedir (11).

Meme hacminin birçok çalışmada radyasyon doz homojenitesinin sağlanmasında önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Özellikle büyük memelerde doz homojenliğinin azalmasının, tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyebileceği gösterilmiştir. Çalışmalarda büyük hacimli memelerde, doz homojenitesindeki bozulmanın yanı sıra tedavi süresince ve sonrasında artmış meme ağrısı ve suboptimal kozmetik sonuçlar gibi yan etkilerin görülme riskinin de arttığı bildirilmiştir. Radyoterapi sırasında gelişebilecek yan etkilerin insidansı ve şiddeti, tedavi planındaki doz homojenitesiyle doğrudan ilişkili olduğundan planlamada optimal doz homojenliğinin temin edilmesi kritik öneme sahiptir (12–14).

Geçmişte meme radyoterapisi ağırlıklı olarak konformal radyoterapi teknikleriyle uygulanırken tedavi cihazları ve planlama sistemlerindeki gelişmeler günümüzde Volümetrik Modüle Ark Tedavisi (VMAT) ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) gibi ileri tekniklerin daha sık tercih edilmesine olanak sağlamıştır. Üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) ile karşılaştırıldığında IMRT ve VMAT gibi ileri teknikler, hedef hacim uygunluğunu ve doz homojenitesini artırma potansiyeline sahiptir. Bu durum, başta kalp ve akciğerler olmak üzere OAR'lerin daha etkin korunmasına olanak tanıyabilirken; diğer yandan komşu dokulara yayılan düşük doz radyasyon miktarında bir artışa neden olabilme riskini de beraberinde getirmektedir (15).

Bu çalışmanın amacı, meme koruyucu cerrahi sonrası VMAT ile radyoterapi alan hastalarda, meme hacminin doz homojenitesini ve kritik organ dozlarını olumsuz yönde etkilemeye başladığı bir eşik değeri saptamak ve bu eşik değerin OAR dozları ile doz homojenitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Meme kanseri, küresel ölçekte kadın sağlığını tehdit eden başlıca malignitelerde birinci sırada yer almakta ve önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. GLOBOCAN 2022 verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 2,3 milyon yeni meme kanseri vakası teşhis edilmiş olup; bu sayı tüm yeni kanser vakalarının %11,6'sına denk gelmektedir. Dünya genelinde yaşam boyu meme kanseri gelişme riski yaklaşık her 8 kadından 1'i olarak tahmin edilmekle birlikte bu oranın Bölge ve İnsani Gelişme Endeksi'ne (HDI) göre önemli farklılıklar sergilediği görülmektedir. Mortalite bakımından değerlendirildiğinde ise GLOBOCAN 2022 verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 670,000 kadın meme kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu durum, meme kanserini kansere bağlı genel mortalite nedenleri arasında 4. sıraya, kadınlar arasındaki kanser ölümlerinde ise birinci sıraya yerleştirmektedir (1). Türkiye'de ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 2020 yılında tüm yaş grupları ve her iki cinsiyet dahil yeni meme kanseri tanısı alan hasta sayısı 24,175 olup bu rakam tüm kanser vakalarının %10,3'ünü oluşturmaktadır. Aynı yıl içerisinde meme kanseri nedeniyle ölen hasta sayısı ise 7,161 olarak kaydedilmiş olup, bu da tüm kanser ölümleri içinde %5,7'lik bir oranı temsil etmektedir. Bu veriler, meme kanserinin Türkiye'deki sağlık sistemi üzerindeki önemli etkisini ve ölüm oranlarını ortaya koymaktadır (16).

Meme kanserinin küresel yaygınlığının yanı sıra insidansındaki artış eğilimi de dikkat çekicidir. Bu artış, özellikle yaşam tarzlarının Batılılaştığı (örneğin; üreme alışkanlıklarındaki değişiklikler, beslenme, obezite, fiziksel inaktivite) geçiş sürecindeki ülkelerde daha belirgindir (17). Yüksek gelirli ülkelerde yıllık insidans artış hızları daha stabildir (yıllık <%0,5) ancak Afrika'nın bazı bölgeleri gibi gelişmekte olan bölgelerde artış hızları (yıllık >%5) çok daha dikkat çekicidir (18). IARC (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı) projeksiyonları, küresel meme kanseri yükünün gelecekte önemli ölçüde artacağını öngörmektedir. 2040/2050 yılına kadar yıllık yeni vaka sayısının 3 milyonu, ölüm sayısının ise 1 milyonu aşabileceği tahmin edilmektedir (1).

2.2. ANATOMİ

Meme dokusu, pektoralis majör ve serratus anterior kaslarının üzerindeki derin pektoral fasyada, sternum ile orta aksiller hat arasında ve genellikle 2. ile 6. kostalar seviyesinde bulunur. Meme, yüzeysel pektoral fasya ile sarılıdır ve Cooper ligamentleri (fibröz septalar) ile desteklenir. Yapısında kan damarları, sinirler, lenfatikler ve yağ dokusu barındırır. Arteriyel kanlanması başlıca internal torasik ve lateral torasik arterlerden; venöz drenajı ise internal torasik, aksiller ve posterior interkostal venlerden sağlanır. Memenin lenfatik drenajı, lenfi tek yönlü bir akımla aksiller, internal mammaryan ve supraklaviküler lenf düğümlerine taşır. Lenfatik mimarinin bu dağılımı, sentinel lenf nodu biyopsisi ve radyoterapi planlamasında belirleyici bir faktördür (19).

2.3. HİSTOLOJİ

Meme dokusu temel olarak glandüler epitel (duktuslar ve lobüller) ve destekleyici stromadan oluşur. Glandüler sistem yaklaşık 15-20 lob içerir. Her bir lob ise terminal duktalobüler ünitelerden (TDLU) meydana gelen daha küçük yapılar olan lobüllere ayrılır. Memenin temel fonksiyonel ve histolojik birimi olan TDLU'lar, içte lüminal epitel hücreleri ve dışta kontraktil mioepitelyal hücreler ile çevrili duktus ve alveollerden oluşur. Benign ya da malign patolojilerin çoğunluğu bu bölgelerden köken almaktadır (20).

Meme dokusunun gelişimi, embriyolojik dönemde başlar, pubertede duktal dallanma ve TDLU oluşumu ile hızlanır. Russo ve ark., dinlenme halindeki erişkin memesinde farklılaşma derecelerine göre Lobül Tip 1 (en az farklılaşmış), Tip 2 ve Tip 3 (daha farklılaşmış) yapılarını tanımlamıştır. Memenin tam farklılaşması ve fonksiyonel olgunluğa erişmesi ise gebelik ve laktasyon dönemlerinde (Lobül Tip 4) gerçekleşir (21). Meme kanseri patogenezinde memenin bu histolojik yapısı ve farklılaşma derecesi kritik rol oynar. Kanserlerin çoğunluğunun TDLU'lardan, özellikle de proliferatif aktivitesi yüksek ve hormonal etkilere daha açık olan, az farklılaşmış Lobül Tip 1 yapılarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Erken yaşta tam süreli gebeliğin, memede daha farklılaşmış lobüler yapıların (Lobül Tip 3) oranını artırarak kansere karşı koruyucu bir etki sağladığı bilinmektedir (21). Ayrıca, meme kanserlerinin heterojen yapısının, farklı gelişim aşamalarındaki meme kök veya progenitör hücrelerinden köken alabileceği öne sürülmüştür. Benign proliferatif

lezyonlar genellikle hem lüminal hem de miyoepitelyal hücre proliferasyonunu içerirken, invaziv kanserlerin büyük bir kısmı lüminal hücre fenotipini sergiler (19).

2.4. PATOLOJİ

Meme kanserleri başlıca karsinoma in situ (non-invaziv) ve invaziv karsinom olarak ikiye ayrılır. İnvaziv karsinomlar arasında en yaygın olanı, vakaların %70-80'ini oluşturan invaziv duktal karsinomdur. Daha nadir olarak invaziv lobüler karsinom görülür ve invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %8'ini temsil eder. Özellikle hormon replasman tedavisi uygulanan kadınlarda daha sık tespit edilir. Bu alt tipte, invaziv duktal karsinoma kiyasla östrojen reseptörü (ER) pozitifliğine daha fazla rastlanmaktadır. Ayrıca diğer meme kanseri alt tiplerine göre bilateralite veya multisentrisite görülme eğilimi de daha yüksektir (22).

Bazal membranı geçmemiş, invazyon yapmayan malign epitel hücrelerinin çoğalmasıyla karakterize olan duruma Duktal Karsinoma In Situ (DKİS) denir. DKİS'nin aksiller lenf nodlarına metastaz yapma riski %1-2 oranındadır. DKİS tanısı alan her üç hastadan yaklaşık birinde, takip eden 10 yıl içerisinde invaziv kanser gelişme riski bulunmaktadır (22). Bunların dışında daha az sıklıkla görülen miks duktal/lobüler, tübüler, müsinoz, medüller ve papiller karsinomlar gibi alt tipler de mevcuttur (22).

Meme kanserinin sınıflandırılmasında histopatolojik özelliklerin yanında moleküler gen ekspresyon profilleri de büyük önem taşımaktadır. Moleküler sınıflandırma hastalığın prognozu, tedavi stratejisinin belirlenmesi ve tedaviye alınacak yanıtın öngörülmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. ER, progesteron reseptörü (PR), HER2 ve Ki-67 gibi belirteçler kullanılarak meme kanserleri 3 temel alt gruba ayrılır. Tümörün hormon reseptörü (HR) pozitif kabul edilmesi için, immünohistokimyasal (İHK) boyamada ER ve PR'nin en az %1 oranında pozitif olması gerekir. HER2 pozitif olarak kabul edilmesi için ise immünohistokimyasal olarak hücre zarında 3+ seviyesinde boyanma veya floresan/kromojenik in situ hibridizasyon yöntemleriyle gen amplifikasyonunun doğrulanması şarttır. ER ve PR reseptörlerinin pozitif olduğu "lüminal alt grup", meme kanserleri içinde en sık karşılaşılan tiptir. Bu grup, hücre çoğalmasını gösteren Ki-67'nin boyanma seviyesine

göre kendi içinde Luminal A ve Luminal B olarak ikiye ayrılır. Luminal A genellikle düşük gradeli tümörlerden oluşan ve daha iyi bir prognoza sahipken, Luminal B grubunda HER2 pozitifliği de görülebildiğinden daha yüksek gradeli ve görece daha kötü bir prognoza sahiptir (22).

"HER2 zengin alt grup" HER2 ekspresyonu pozitif olup çoğunlukla ER ve PR negatifliği ile beraberdir ve tüm vakaların yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Triple (üçlü) negatif alt grup ise hem ER ve PR hem de HER2'nin negatif olduğu tiptir. Tüm gruplar arasında en kötü prognoza sahip olan bu alt tipin, BRCA1/2 gen mutasyonları ile ilişkili olabileceği de bilinmektedir. Östrojen ekspresyonu %1 ila %10 gibi düşük seviyelerde olan tümörlerin klinik davranış olarak üçlü negatif tümörlere benzediği düşünülmektedir (22).

Tablo 1. Meme Kanserinde Moleküler Sınıflama (22)

Moleküler alt grup	ER/PR	HER2B	Ki67
Luminal A	+	-	<%14
Luminal B	+	+/-	>%14
HER2B	-	+	Düşük/Yüksek
Triple Negatif	-	-	Düşük/Yüksek

2.5. MEME KANSERİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Meme kanseri risk faktörleri, hastalığın gelişme olasılığını önemli ölçüde etkileyen çok sayıda genetik, hormonal, yaşam tarzı ve üreme gibi çok sayıda unsuru kapsar. Bu unsurlar değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olarak 2 grupta incelenebilir.

2.5.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- **Cinsiyet:** Vakaların büyük çoğunluğu kadınlarda görülür (23).
- **Yaş:** Risk yaşla birlikte önemli ölçüde artar, global olarak vakaların çoğu 50 yaşından sonra teşhis edilir (24).
- **Genetik Yatkınlık ve Aile Öyküsü:** Ailede meme kanseri öyküsü (özellikle birinci derece akrabalarda, erken yaşta başlangıç, bilateral hastalık, over kanseri) riski önemli ölçüde artırır. Aynı zamanda BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1 gibi yüksek penetranslı genlerdeki kalıtsal mutasyonlar yüksek risk taşımaktadır (25,26). Aşkenaz Yahudi kökenli bireylerde belirli gen

mutasyonlarının daha sık görülmesi nedeniyle meme kanseri görülme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (25).

- **Üreme Faktörleri (Endojen Hormon Maruziyeti):**
 - Erken Menarş ($\leq 11-12$ yaş): Riski artırır (Rölatif risk (RR) $\sim 1,1-1,9$) (27).
 - Geç Menopoz (≥ 55 yaş): Riski artırır (RR $\sim 1,1-1,9$) (27).
 - Doğurganlık ve İlk Doğum Yaşı: Hiç doğum yapmamış olmak (nulliparite) riski artırır. İlk tam süreli gebeliğin 30-35 yaşından sonra olması riski artırır. Çok sayıda doğum yapmak meme kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (27).
 - Emzirme: Özellikle uzun süreli emzirme koruyucu etki gösterir (27).
- **Meme Yoğunluğu:** Mamografide yüksek meme yoğunluğu riski artırır (27).
- **Kişisel Öykü:** Daha önce meme kanseri geçirmiş olmak veya bazı benign meme hastalıkları (atipik hiperplazi, LCIS gibi) riski artırır (27).
- **İrk/Etnisite:** İnsidans ve mortalite açısından farklılıklar mevcuttur (örn. ABD'de Beyaz kadınlarda daha yüksek insidans, Siyah kadınlarda daha yüksek mortalite) (27).

2.5.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

- **Eksojen Hormon Kullanımı:**
 - Kombine Östrojen-Progestojen Hormon Replasman Tedavisi (HRT): Özellikle uzun süreli (>5 yıl) kullanım riski artırır (27).
 - Oral Kontraseptifler (Kombine): Mevcut/yakın zamanda kullanım riski hafifçe artırır (27).
 - Diethylstilbestrol (DES) Maruziyeti: İntrauterin maruziyet veya annenin kullanımı riski artırır (27).
- **Alkol Tüketimi:** Riski artırdığına dair kanıtlar mevcuttur (RR $\sim 1,10$). Etkisi doz bağımlıdır ve güvenli eşik değeri tanımlanmamıştır (27).
- **Obezite/Vücut Yağlılığı:** Postmenopozal obezite riski artırır. Premenopozal obezite koruyucu olabilir (26).
- **İyonize Radyasyon Maruziyeti:** Özellikle genç yaşta göğüs bölgesine radyoterapi öyküsü (örn. Hodgkin lenfoma tedavisi) riski önemli ölçüde artırır. Meme kanseri radyoterapisi sırasında karşı memenin aldığı radyasyon dozu, özellikle 40 yaş altı kadınlar için bir risk faktörüdür (9).

2.6. MEME KANSERİNDE KULLANILAN TANI YÖNTEMLERİ

Meme kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri, hastalığın teşhis edildiği evredir. Lokalize evrede yakalandığında, 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %99'un üzerinde olup; bölgesel lenf nodlarına yayıldığında bu oran %87'ye, uzak organ metastazı yaptığında ise dramatik bir şekilde %32'ye düşmektedir (28). Benzer şekilde, tanı anında tümör boyutu küçük olan (T1 tümör, çapı 2 cm'den küçük) hastalarda 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %85 iken daha büyük tümörlerle (T3 tümör) başvuran hastalarda bu oran %60'ın altına inmektedir (28). Bu veriler, erken tanının hayatta kalma oranlarını ne denli olumlu etkilediğini ve dolayısıyla tanı yöntemlerinin geliştirilmesinin ve etkin kullanımının hayati önem taşıdığını göstermektedir.

Erken tanı, sadece sağkalım oranlarını artırmakla kalmaz aynı zamanda hastaların daha uzun ve üretken yaşamlar sürmesine olanak tanır. Genellikle daha az invaziv ve daha kısa süreli tedavi seçenekleri sunarak hem hastanın yaşam kalitesini iyileştirir hem de sağlık sistemi üzerindeki yükü ve tedavi maliyetlerini azaltır. Hastaların iş gücüne daha erken dönmesiyle bireysel ve toplumsal ekonomik kayıplar da minimize edilir. Böylece etkili erken tanı programları sayesinde sadece tıbbi faydalar sağlanmakla kalmayıp, aynı zamanda önemli uzun vadeli sosyoekonomik kazanımlar da sunulabilmektedir.

2.6.1. Meme Kanserinde Tarama

Meme kanseri tarama kılavuzları, hastalığın erken evrede saptanarak mortalitenin azaltılmasında kilit bir rol oynamaktadır. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF), 2024 yılında meme kanseri tarama önerilerini güncelleyerek, ortalama risk grubundaki kadınların 50 yaş yerine 40 yaşından itibaren her iki yılda bir mamografi ile taranmaya başlamasını tavsiye etmiştir. Bu önemli değişikliğin ardındaki temel nedenlerden biri, özellikle 40'lı yaşlarında meme kanseri tanısı alan ve genellikle daha agresif tümörlere sahip olma olasılığı daha yüksek olan bazı demografik gruplarda hastalığın erken teşhisinin önemine dair artan farkındalıktır. USPSTF'nin bu yeni duruşu, Amerikan Kanseri Derneği (ACS) ve Amerikan Radyoloji Koleji (ACR) gibi diğer önde gelen kuruluşların önerileriyle daha uyumlu bir hale gelmiştir. Bu kuruluşların çoğu, kadınların 40 yaşında taramaya başlamasını veya bu seçeneğin kendilerine sunulmasını önermektedir (29).

2.6.2. Geleneksel Görüntüleme Yöntemleri

2.6.2.1.Mamografi

Mamografi, memenin düşük dozda iyonlaştırıcı X-ışınları kullanılarak görüntülediği bir radyolojik incelemedir. Tarama mamografisi, semptomlar ortaya çıkmadan kanserin erken belirtilerini saptamayı hedeflerken tanısal mamografi mevcut bir bulgunun detaylı değerlendirilmesine olanak tanır. Mamografinin duyarlılığı %75-90, özgüllüğü %90-95 aralığında bildirilmektedir. Mamografi, meme kanserine bağlı ölüm oranlarını azalttığı kanıtlanmış tek tarama yöntemidir ve bu nedenle yaygın olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda uygun maliyetli ve erişilebilir tarama yöntemleri arasındadır. Mamografinin en önemli limitasyonlarından biri her ne kadar meme kanseri taramalarında düşük dozda olsa da iyonlaştırıcı radyasyon kullanılıyor olmasıdır. Diğer bir önemli kısıtlılık, meme yoğunluğu arttıkça yöntemin duyarlılığının azalıyor olmasıdır. Genç kadınlarda meme dokusu genellikle daha yoğun olması, mamografinin doğruluğunun bu yaş grubunda daha düşük olabilmesine ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmesine neden olabilir (28).

2.6.2.2.Ultrasonografi:

Meme ultrasonografisi, yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanılarak meme dokusunun kesitsel görüntülerinin elde edildiği non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografinin meme lezyonlarını saptamadaki duyarlılığı %80-89, özgüllüğü ise %34-88 arasında değişmektedir. Ultrasonografi, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi, yaygın olarak erişilebilir olması, göreceli olarak düşük maliyetli olması ve gerçek zamanlı görüntüleme sağlaması gibi önemli avantajlara sahiptir. Hasta uyumu genellikle iyidir. Özellikle yoğun meme dokusuna sahip kadınlarda mamografiye tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanıldığında, mamografide tespit edilemeyen kanserlerin saptanmasına yardımcı olabilir. Kistik ve solid kitlelerin ayırt edilmesinde oldukça etkilidir. Şüpheli lezyonlardan iğne biyopsisi alınması sırasında rehberlik amacıyla da sıklıkla kullanılır. Klinisyenin tecrübesine göre başarı oranının değişmesi ve meme kanserinin erken bir bulgusu olabilen mikrokalsifikasyonları saptamada mamografiye göre yetersiz kalabilmesi ultrasonografinin en önemli kısıtlamaları olarak göze çarpmaktadır (28).

2.6.3. Gelişmiş Görüntüleme Yöntemleri

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI), meme kanseri tanısında, özellikle belirli klinik senaryolarda ve yüksek riskli bireylerin taranmasında önemli rol oynayan gelişmiş bir görüntüleme yöntemidir. Standart meme MRI'ya ek olarak, doku hakkında daha fazla fonksiyonel bilgi sağlayan çeşitli özel MRI teknikleri de mevcuttur (28).

2.6.3.1. Standart Meme MR

Meme MRI, iyonlaştırıcı radyasyon kullanmadan, güçlü bir manyetik alan ve radyo dalgaları aracılığıyla memenin detaylı kesitsel görüntülerini oluşturan bir tekniktir. Genellikle tümörlerin daha iyi görüntülenebilmesi için intravenöz gadolinyum bazlı bir kontrast madde enjeksiyonu ile uygulanmaktadır. Uygulanan kontrast maddenin tümörlerde artmış anjiyogenez ve damar geçirgenliği nedeniyle normal dokuya göre daha fazla birikmesine ve bu da lezyonların saptanmasının kolaylaşmasına neden olur. Meme MRI'nın kanser saptamadaki duyarlılığı oldukça yüksektir ve genellikle %75-100 arasında bildirilmektedir. Özgüllüğü ise %83-98,4 aralığındadır. Meme MRI'nın en önemli avantajı, özellikle mamografi ve ultrasonda görünmeyen veya saptanması zor olan kanserleri (özellikle invaziv lobüler karsinom gibi bazı tipleri) tespit etmedeki yüksek duyarlılığının olmasıdır. İyonlaştırıcı radyasyon içermemesi, genç ve yüksek riskli kadınlarda tekrarlayan taramalar için önemli bir avantajdır. Tümör boyutu, yaygınlığı (multifokalite/multisentrisite) ve göğüs duvarı invazyonunu değerlendirmede mamografi ve ultrasona göre daha üstün yönlerindedir. Aynı zamanda meme dokusunun yoğunluğundan etkilenmemektedir (28).

2.6.3.2. Dinamik Kontrastlı Gelişmiş MRI (DCE-MRI)

Dinamik kontrastlı gelişmiş MRI, standart meme MRI'nın bir uzantısı olup, mekanizması intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası memenin belirli bir bölgesinden seri görüntüler alınarak kontrast maddenin zamansal tutulum (enhancement) ve yıkanma (washout) kinetiğinin analiz edilmesine dayanmaktadır. Bu kinetik paternler sayesinde, dokunun vaskülarizasyonu ve perfüzyonu hakkında bilgi sağlanır. Malign tümörler genellikle artmış anjiyogenez ve artmış damar geçirgenliği nedeniyle kontrast maddeyi hızlı ve yoğun bir şekilde tutma (erken fazda hızlı kontrastlanma) ve ardından hızlı bir şekilde yıkama (washout paterni) eğilimindedir.

Literatürde DCE-MRI'nin duyarlılığı %89-99, özgüllüğü %37-86 oranında bildirilmektedir (28).

2.6.3.3. Manyetik Rezonans Elastografi (MRE)

Manyetik rezonans elastografi, dokuların mekanik özelliklerini, özellikle sertliğini (viskoelastikyetini) non-invaziv olarak ölçen bir MRI tekniğidir. İnceleme sırasında memeye dışarıdan düşük frekanslı mekanik titreşimler uygulanır. Bu titreşimlerin doku içinde yayılmasıyla oluşan dalgalar MRI ile tespit edilir ve özel yazılımlar aracılığıyla doku sertliğini gösteren kantitatif haritalar (elastogramlar) oluşturulur. Meme kanserleri, genellikle artmış hüresellik, kollajen birikimi ve proteoglikan içeriği nedeniyle çevre normal meme dokusuna ve çoğu benign lezyona göre daha serttir. MRE'nin duyarlılığı %90-100 gibi yüksek oranlarda bildirilirken, özgüllüğü %37-80 gibi daha geniş bir aralıkta ve potansiyel olarak daha düşük bulunmuştur (28).

2.6.3.4. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DWI)

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, doku içindeki su moleküllerinin termal hareketine (Brown hareketi) dayalı difüzyonunu ölçen bir MRI tekniğidir. Malign tümörlerde artmış hüresellik nedeniyle su moleküllerinin serbest hareketi kısıtlanır. Bu kısıtlanmış difüzyon, DWI görüntülerinde yüksek sinyal yoğunluğu olarak ve kantitatif bir parametre olan Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) haritalarında düşük ADC değerleri olarak kendini gösterir. DWI'nın meme lezyonlarını saptamadaki duyarlılığı yaklaşık %83, özgüllüğü ise yaklaşık %84 olarak bildirilmektedir (28).

2.6.3.5. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

Manyetik rezonans spektroskopisi, belirli bir doku hacmindeki spesifik metabolitlerin konsantrasyonlarını non-invaziv olarak ölçerek dokunun kimyasal profili hakkında bilgi sağlayan bir MRI tekniğidir. Meme MRS'de genellikle hücre membran sentezi ve yıkımının bir göstergesi olan toplam kolin (tCho) içeren bileşiklerin seviyeleri ölçülür. Malign tümörlerde artmış hücre proliferasyonu ve membran döngüsü nedeniyle kolin seviyeleri genellikle normal meme dokusuna ve benign lezyonlara göre daha yüksektir. MRS'nin duyarlılığı %93, özgüllüğü %70 oranında bildirilmektedir (28).

2.6.4. Nükleer Tıp Görüntüleme Yöntemleri ve Biyopsi Teknikleri

Radyoaktif maddelerin kullanılarak organ ve dokuların fonksiyonel ve metabolik özelliklerinin görüntülediği yöntemlerdir (28).

2.6.4.1. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve PET-BT

Pozitron emisyon tomografisi, vücuda düşük miktarda radyoaktif bir izleyici enjekte edilerek bu izleyicinin vücuttaki dağılımının ve birikiminin üç boyutlu olarak görüntülediği bir nükleer tıp tekniğidir. Meme kanserinde en sık kullanılan PET radyonüklit madde, glukoz analogu olan 2-deoksi-2-(18F) fluoro-D-glukozdur (18F-FDG). Kanser hücreleri, normal hücrelere göre genellikle daha yüksek bir metabolik aktiviteye ve dolayısıyla daha fazla glukoz tüketimine sahiptir. Bu nedenle 18F-FDG, kanser hücrelerinde normal dokuya göre daha fazla birikir ve bu birikim PET tarayıcıları tarafından saptanarak tümörlerin yeri ve aktivitesi hakkında bilgi vermesine neden olur. PET-BT ise, PET'in sağladığı fonksiyonel ve metabolik bilgiyi, Bilgisayarlı Tomografi'nin (BT) sağladığı detaylı anatomik bilgiyle birleştiren hibrit bir görüntüleme yöntemidir. Bu sayede PET'te saptanan FDG tutulumunun vücuttaki tam lokalizasyonu daha doğru bir şekilde belirlenebilmesi sağlanır. Literatürde PET-BT'nin meme kanseri lezyonlarını saptamadaki duyarlılığı %90-100, özgüllüğü ise %75-90 aralığında bildirilmektedir. Aynı zamanda PET-BT non-invaziv bir yöntemdir ve tüm vücudu tarayabilme özelliği sayesinde uzak organ metastazlarını saptamada oldukça değerlidir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tümör metabolizmasındaki değişiklikleri göstererek erken dönemde bilgi sağlayabilir. Nükslerin saptanmasında da önemli bir rol oynar. Ancak PET-BT'nin çeşitli limitasyonları vardır. Uzaysal çözünürlüğünün sınırlı olması nedeniyle genellikle 8 mm'den küçük tümörleri saptamada yetersiz kalabilmesi, inflamatuvar durumlar veya enfeksiyonlar da FDG tutulumuna neden olabileceğinden yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmesi bu limitasyonlar arasında sayılabilir. Ayrıca hastanın kan şekeri düzeyi de FDG tutulumunu etkileyebilir. PET-BT'nin meme kanserindeki başlıca kullanım alanları; ilk evreleme (özellikle uzak metastaz şüphesi olan veya lokal ileri evre hastalığı olan hastalarda), tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve şüpheli nükslerin saptanmasıdır. Birincil meme tümörünün tanısında rutin olarak kullanılması genellikle önerilmez ancak diğer görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı veya çelişkili sonuçlar verdiği seçilmiş vakalarda faydalı olabilir (28).

2.6.4.2. Memeye Özgü Gama Görüntüleme (BSGI- Breast Specific Gamma Imaging) / Moleküler Meme Görüntüleme (MBI)

Memeye Özgü Gama Görüntüleme, hastaya damar yoluyla düşük dozda radyoaktif bir madde (genellikle Technetium-99m Sestamibi) enjekte edildikten sonra, bu maddenin meme dokusundaki dağılımının özel bir gama kamera kullanılarak görüntülediği bir nükleer tıp tekniğidir. Tc-99m Sestamibi, mitokondriyal membran potansiyeline bağlı olarak hücre içine girer ve kanser hücrelerinde artmış mitokondriyal aktivite ve kan akımı nedeniyle normal meme dokusuna göre daha fazla birikir (28).

2.6.4.3. Moleküler Görüntüleme Kılavuzluğunda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Sentinel lenf nodu biyopsisi, erken evre meme kanserinde kanserin bölgesel lenf nodlarındaki yaygınlığını belirlemek için uygulanan minimal invaziv bir cerrahi evreleme prosedürüdür. Sentinel lenf nodu primer odaktan yayılan kanser hücrelerinin ilk karşılaşacağı ve tutulum göstereceği lenf nodları olarak kabul edilmektedir. SLNB sırasında, cerrah genellikle ameliyattan önce veya ameliyat sırasında tümör bölgesine veya çevresine radyoaktif bir izotop (örneğin Teknesyum-99m sülfür kolloid) ve/veya mavi bir boya (örneğin isosülfan mavisi) enjekte eder. Bu maddeler lenf yollarıyla sentinel lenf nodlarına ulaşır. Ameliyat sırasında gama prob ve/veya gözle bu sentinel nodları çıkarılır ve patolojik incelemeye gönderilerek kanser hücresi içerip içermediği değerlendirilir. Literatürde SLNB'nin aksiller metastazı saptamadaki duyarlılığı %90,5, özgüllüğü ise %85,7 olarak bildirilmektedir (28).

2.6.5. Gelişmekte Olan Teknikler:

2.6.5.1. Kontrastlı Mamografi (CEM- Contrast-Enhanced Mammography)

Kontrastlı mamografi, standart dijital mamografi tekniğini, intravenöz iyotlu bir kontrast madde enjeksiyonu ile birleştiren bir görüntüleme yöntemidir. Kontrast madde enjeksiyonundan kısa bir süre sonra, meme standart mamografi pozisyonlarında sıkıştırılırken düşük ve yüksek enerjili iki farklı X-ışını demeti kullanılarak görüntüler elde edilir (dual-enerji tekniği). Bu iki görüntü daha sonra dijital olarak işlenerek normal meme dokusunun ve kemik gibi yapıların sinyalinin baskılandığı, sadece kontrast maddenin tutulduğu alanların belirginleştirildiği bir "rekombine" veya "subtraksiyon" görüntüsü oluşturulur. Meme kanseri dokusunda genellikle artmış neovaskülarizasyon ve artmış damar geçirgenliği olduğundan,

kontrast madde bu bölgelerde daha fazla birikir ve rekombine görüntülerde kontrast tutan alanlar olarak izlenir. Bu sayede, özellikle yoğun meme dokusunda mamografinin maskeleyen etkisinin üstesinden gelinerek lezyonların saptanabilirliği artırılır. CEM'nin meme kanserini saptamadaki duyarlılığı çeşitli çalışmalarda %89 ile %97,7 arasında, özgüllüğü ise %50 ile %89 arasında rapor edilmiştir. Meme MRI ile karşılaştırıldığında, CEM'nin benzer duyarlılık (%96 vs %97) ve benzer özgüllük (%77 vs %77) gösterdiği ancak MRI'nın tanısal olasılık oranının (Diagnostic Odds Ratio - DOR) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (28).

2.7. MEME KANSERİNDE EVRELEME

Meme kanserinin evrelemesi, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından belirlenen Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılarak yapılır. Bu evreleme, hastalığın klinik ve patolojik bulgulara göre yapılmaktadır (30).

Tablo 2: Meme Kanserinde Evreleme

Primer tümör (T)
Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor
T0: Primer tümör bulgusu yok
Tis: Karsinoma in-situ Tis (DCIS): Duktal karsinoma in-situ Tis (Paget): Meme başının Paget hastalığı; altta yatan invaziv karsinom veya DCIS olmadan Paget hastalığı
T1: Tümör çapı ≤ 2 cm T1mi: $\leq 0,1$ cm (mikroinvaziv tümör) T1a: $>0,1$ cm, $\leq 0,5$ cm T1b: $>0,5$ cm, ≤ 1 cm T1c: >1 cm, ≤ 2 cm
T2: Tümör çapı >2 cm, ≤ 5 cm
T3: Tümör çapı >5 cm
T4: Herhangi bir boyutta tümör; T4a: Göğüs duvarına invazyon (Sadece pektoral kasa invazyon yeterli değildir) T4b: Ciltte ülserasyon ve/veya ipsilateral makroskopik satellit nodül ve/veya ödem (peau d'orange görünümü dahildir; ancak inflamatuvar karsinom kriterleri karşılanmamalı) T4c: (T4a + T4b) T4d: İnflamatuvar meme kanseri
Bölgesel lenf nodları (N)
cNx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
cN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok (klinik ve radyolojik olarak)
cN1: İpsilateral hareketli aksillar level-I ve II lenf nodlarında metastaz

cN1mi: Mikrometastaz (~ 200 hücre, 0,2mm < LN <2mm)
cN2 cN2a: İpsilateral fikse aksillar level-I ve II lenf nodları cN2b: İpsilateral internal mammaryan lenf nodu metastazı (İpsilateral aksiller lenf nodu metastazı olmadan)
cN3 cN3a: İpsilateral infraklaviküler lenf nodu metastazı cN3b: ipsilateral internal mammaryan ve aksiller lenf nodu metastazının birlikteliği cN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
pNx: Bölgesel lenf nodlar değerlendirilemiyor
pN0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya sadece izole tümör hücresi (İTH) var pN0 (i+): İzole tümör hücrelerinin varlığı (Bölgesel lenf nodlarında histolojik olarak <2mm malign hücre kümelenmesi mevcut) pN0 (mol+): İTH yok fakat Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile pozitif moleküler bulgular mevcut
pN1 pN1mi: Mikrometastaz (~ 200 hücre, 0,2mm < LN < 2 mm) pN1a: En az biri 2 mm'den büyük olmak üzere, 1-3 aksiller lenf noduna metastaz pN1b: Klinik olarak tespit edilememiş fakat SLNB ile tespit edilmiş internal mammaryan lenf nodu metastazı (İTH hariç) pN1c: pN1a + pN1b
pN2 pN2a: 4-9 aksiller lenf nodu metastazı (En az bir tümör depoziti >2 mm) pN2b: Klinik olarak tespit edilmiş internal mammaryan lenf nodu metastazı (aksiller lenf nodu tutulumu olmadan)
pN3 pN3a: ≥10 aksiller lenf nodu metastazı (En az bir tümör depoziti >2 mm) ya da infraklaviküler lenf nodu metastazı pN3b: cN2b varlığında (görüntüleme internal mammaryan lenf nodu metastazı) varlığında pN1a veya pN2a hastalık ya da pN1b varlığında pN2a hastalık pN3c: İpsilateral supraklaviküler lenf nodu metastazı
Uzak metastaz (M)
Mx: Klinik veya radyolojik olarak uzak metastaz durumu bilinmiyor
M0: Uzak metastazın klinik veya radyolojik bulgusu yok cM0(i+): Metastaz bulguları veya semptomu olmayan bir hastada, uzak metastazın klinik veya radyolojik kanıtı yoktur; fakat bölgesel olmayan nodal dokularda, kemik iliğinde veya kanda 0,2 mm'den büyük olmayan depozitlerin ya da tümör hücrelerinin varlığı gösterilir (moleküler teknikler vasıtasıyla ya da mikroskopik olarak)
cM1: Klinik veya radyolojik yöntemlerle tespit edilmiş uzak metastaz varlığı
pM1: Uzak organlarda histolojik olarak kanıtlanmış herhangi bir metastaz vardır ya da bölgesel olmayan lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük metastaz varlığı

2.8. MEME KORUYUCU CERRAHİ SONRASI ADJUVAN RADYOTERAPİNİN KATKISI

2.8.1. Lokal Nüks Üzerine Etkileri

Meme koruyucu cerrahi uygulanan erken evre meme kanserinde, adjuvan radyoterapi meme kanseri tedavisinin temel taşlarından biridir. Tedavinin birincil hedefi, rezidü kalmış olabilecek mikroskopik hastalığı yok ederek loko-rejyonel nüks (LRN) riskini düşürmek ve sağkalım oranlarını artırmaktır (2).

Erken Evre Meme Kanseri Çalışmacıları İşbirliği Grubu'nun (EBCTCG) 2011 yılında yayınladığı ve 17 randomize çalışmadan toplamda 10,801 meme kanserinden oluşan verilerin incelendiği meta-analizde, RT uygulanmayan hastalarda 10 yıllık nüks (lokal bölgesel/uzak) oranının %35 olduğu, RT uygulanan hastalarda ise bu oranın %19,3'e düştüğü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,00001$) gösterilmiştir (2). 2005 tarihli EBCTCG çalışmasında ise 5 yıllık lokal nüks riskinin, RT ile istatistiksel açıdan anlamlı olarak ($p=0,0002$) %26'dan %7'ye azaldığı rapor edilmiştir (3). Ulusal Cerrahi Adjuvan Meme ve Bağırsak Projesi (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project- NSABP) B-06 çalışmasında ise tümör boyutu 4 cm veya daha küçük olan hastalarda MKC ve aksiller lenf nodu diseksiyonunu, meme radyoterapisi ile birlikte veya radyoterapi olmaksızın, modifiye radikal mastektomi uygulanan hastalar ile karşılaştırılmıştır (31). 20 yıllık takip sonuçlarına göre sadece MKC uygulanan kolda ipsilateral meme tümör nüks (IBTR) oranı %39,2 iken, MKC sonrası RT uygulanan kolda bu oran %14,3'e düşmüştür ($p<0,001$). Bu çalışma, MKC + RT uygulanan meme kanserinin, mastektomi uygulananlara eşdeğer bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmesinde ve meme koruyucu tedavinin standartlaşmasında kilit rol oynamıştır (31).

Diğer birçok önemli randomize kontrollü çalışma da benzer bulgular ortaya koymuştur:

- **CALGB 9343 çalışmasında** (70 yaş ve üzeri, T1N0, ER pozitif hastalar), tamoksifen alan gruba RT'nin eklenmesiyle 10 yıllık lokal nüks %10'dan %2'ye düşmüştür ($p<0,001$) (32).

- **PRIME II çalışmasında** (65 yaş ve üzeri, tümör <3 cm, N0, ER pozitif hastalar), endokrin tedavi alan gruba RT'nin eklenmesiyle 10 yıllık lokal nüks %9,5'ten %0,9'a gerilemiştir (p<0,001) (33).
- **PMH Toronto çalışmasında** (≥50 yaş, T1-T2 hastalar), tamoksifen alan gruba RT'nin eklenmesiyle 8 yıllık lokal nüks %17,6'dan %3,5'e düşmüştür (p <0,001) (34).
- **ABC SG çalışmasında** (tümör <3 cm, grade I-II, hormon reseptör pozitif hastalar), endokrin tedavi alan gruba RT'nin eklenmesiyle 5 yıllık lokal nüks %6,1'den %2,1'e inmiştir (p =0,002) (35).

2.8.2. Sağkalım Üzerine Etkileri (Genel ve Hastalığa Özgü Sağkalım)

EBCTCG 2011 meta-analizi, radyoterapinin 15 yıllık meme kanserine bağlı ölüm riskini %25,2'den %21,4'e düşürdüğünü (mutlak azalma %3,8, p=0,00005) ortaya koymuştur (2). Bu, yaklaşık olarak her önlenen dört nükse karşılık bir meme kanseri ölümünün önlendiği anlamına gelmektedir ve lokal kontrolün sağkalım üzerindeki dolaylı etkisini desteklemektedir.

NSABP B-06 çalışmasının 20 yıllık takip sonuçlarında ise lumpektomi + RT, sadece lumpektomi ve total mastektomi kolları arasında genel sağkalım (OS), hastalıksız sağkalım (DFS) veya uzak hastalıksız sağkalım (DDFS) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (31). Ancak aynı çalışmanın daha önceki bir analizinde, radyoterapinin meme kanserine bağlı ölümlerde marjinal olarak anlamlı bir azalma ile ilişkilendirildiği not edilmiştir (36).

2.8.3. Bölgesel Nüks ve Uzak Metastaz Üzerine Etkiler

EBCTCG 2011 meta-analizi radyoterapinin 10 yıl içinde herhangi bir nüks (lokal, bölgesel veya uzak) veya ölüm riskini %46,7'den %34,9'a düşürdüğünü ve bu sayede hastalıksız sağkalımda %11,8'lik bir mutlak iyileşme sağladığını göstermiştir (2). Bu bulgular, radyoterapinin lokal ve bölgesel kontrolü sağlayarak dolaylı yoldan uzak metastazı engelleme potansiyelini destekler niteliktedir.

Tablo 3. Erken Evre Meme Kanserinde Meme Koruyucu Cerrahi Sonrası Adjuvan Radyoterapinin Etkinliğini Gösteren Önemli Randomize Klinik Çalışmaların Özeti

Çalışma	Hasta Sayısı (N)	Takip Süresi (Yıl)	Temel Hasta Özellikleri	Tedavi Kolları	Lokal Nüks Oranları (RT'li vs RT'siz)	Meme Kanserine Özgü Sağkalım (RT'li vs RT'siz)	Genel Sağkalım (RT'li vs RT'siz)	P Değeri (Lokal Nüks)
EBCTCG Meta-analizi (2011)	10,801	10 (nüks), 15 (ölüm)	MKC geçirmiş hastalar	RT vs No RT	%19,3 vs %35	%21,4 vs %25,2 (15-yıl ölüm)	Veri yok	<0,00001 (nüks)
NSABP B-06 (Fisher et al., 2002)	1,851	20	Tümör ≤4 cm	Lumpektomi+RT vs Lumpektomi	%14,3 vs %39,2	Anlamli fark yok	Anlamli fark yok	<0,001
CALGB 9343 (Hughes et al., 2013)	636	10	≥70 yaş, T1N0, ER+	Tamoksifen+RT vs Tamoksifen	%2 vs %10	Anlamli fark yok	Anlamli fark yok	<0,001
PRIME II (Kunkler et al., 2023)	1,326	10	≥65 yaş, Tümör <3 cm, N0, ER+	Endokrin Tedavi+RT vs Endokrin Tedavi	%0,9 vs %9,5	Anlamli fark yok	Anlamli fark yok	<0,001
PMH Toronto (Fyles et al., 2004)	769	8	≥50 yaş, T1-T2	Tamoksifen+RT vs Tamoksifen	%3,5 vs %17,6	Veri yok	Veri yok	<0,001
ABCSG (Potter et al., 2007)	869	5	Tümör <3 cm, Grade I-II, HR+	Endokrin Tedavi+RT vs Endokrin Tedavi	%2,1 vs %6,1	Veri yok	Veri yok	0,002

*NSABP B-06 çalışmasında ayrıca mastektomi kolu da bulunmaktadır. Tabloda sadece lumpektomi kolları karşılaştırılmıştır. İMTN: İpsilateral Meme Tümörü Nüksü.

2.8.4. Tümör Yatağına Boost Dozunun Rolü

Lokal nükslerin büyük bir kısmı tümör yatağında meydana geldiği için tüm meme ışınlamasına ilaveten bu bölgeye hedeflenmiş ek bir radyasyon dozu ("boost") verilmesinin lokal kontrolü daha da artırabileceği gösterilmiştir (37). Bu konudaki en kapsamlı randomize çalışma EORTC 22881-10882 çalışmasıdır (38). Evre I ve II olup MKC uygulanan 5,318 hastadan oluşan randomize çalışmada, hastalara 50 Gy tüm meme radyoterapisi sonrasında ± 16 Gy boost dozunun etkinliği araştırılmıştır. Medyan 10,8 yıllık takibi olan çalışmada boost tedavisi uygulanan grupta 10 yıllık kümülatif lokal nüks insidansı %6,2 saptanırken, boost uygulanmayan grupta bu oran %10,2 olarak bulunmuştur (HR 0,59; $p < 0,0001$). Bu etki tüm yaş gruplarında tespit edilmiş olup lokal nüks riskindeki mutlak azalma özellikle 40 yaş ve altındaki hastalarda daha belirgin saptanmıştır (%23,9'dan %13,5'e düşüş; $p=0,0014$). Takiplerde, boost uygulanan hastalarda salvaj mastektomi oranı %41 azaltmış olup; çalışmanın sağkalım analizlerinde on yıllık genel sağkalım oranları her iki kolda benzer saptanmıştır. Boost tedavisi, şiddetli meme fibrozis oranını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırmıştır (10 yılda %4,4 vs %1,6; $p < 0,0001$) (38). Çalışmanın uzun dönem sonuçlarında (20 yıllık) genç yaşın, yüksek gradeli invaziv tümörün ve eşlik eden DKİS varlığının lokal nüksü artıran önemli risk faktörleri olduğunu ve boost dozunun sistemik tedaviye göre ayarlandıktan sonra bile 5 yıldan sonra lokal kontrol üzerindeki pozitif etkisinin devam ettiğini göstermiştir (39).

Klinik uygulamada boost dozu özellikle genç yaş, yüksek gradeli tümör, pozitif cerrahi sınır veya yaygın intraduktal komponent gibi lokal nüks için yüksek risk faktörleri taşıyan hastalarda lokal kontrolü iyileştirmek için güncel kılavuzlarda standart bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (40). Boost tedavisinin lokal kontrolü belirgin şekilde artırması fakat sağkalım açısından fayda göstermemesi ve fibrozis riskini yükseltmesi nedeniyle boost uygulama kararında hasta tercihleri, bireysel nüks risk faktörleri, beklenen yaşam süresi ve potansiyel yan etkiler gibi unsurları dikkate alarak "risk-fayda" değerlendirmesi yapmak gerekmektedir.

2.9. MEME RADYOTERAPİSİNDE DOZ VE FRAKSİYONASYON

Geleneksel olarak kullanılan konvansiyonel fraksiyonasyon şemaları 5–6 hafta süren, günde 1,8–2 Gray (Gy) dozlarla toplamda 45–50 Gy radyoterapi uygulanan rejimlerdir. Bu uzun süreli tedavi protokolleri, hasta uyumunu ve tedaviye erişimi olumsuz yönde etkileyebilmekte; ayrıca sağlık sisteminde kaynak kullanımını artırmaktadır. Bundan dolayı son yıllarda meme kanseri radyoterapisinde hipofraksiyone tedavi protokolleri öne çıkmıştır. Hipofraksiyone radyoterapi (HFRT) genel prensip olarak geleneksel fraksiyonasyon şemalarına kıyasla günlük daha yüksek radyasyon dozlarının (örneğin 2,66-3 Gy) daha az sayıda fraksiyonda uygulanması şeklinde özetlenebilir (41).

Bu yaklaşım hem tedavi süresini kısaltmakta hem de meme dokusunun radyobiyojik özelliğiyle uyum sağlamaktadır. Meme kanserinin düşük alfa/beta oranına sahip olması (~4 Gy), geç etkiler açısından konvansiyonel fraksiyonasyona göre hipofraksiyonasyonu radyobiyojik olarak daha avantajlı hale getirmektedir (42). Hipofraksiyone radyoterapinin etkinliği ve güvenliği, başta Birleşik Krallık'ta yürütülen START A (42) ve START B (43) randomize kontrollü çalışmaları ile kanıtlanmıştır. START B çalışmasında, 15 fraksiyonda 40 Gy'lik rejim ile 25 fraksiyonda 50 Gy'lik standart tedavi karşılaştırılmış ve 10 yıllık takipte lokal nüks oranlarının benzer olduğu, geç dönem toksisite oranlarının ise hipofraksiyone kolda daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde Kanada'da yürütülen çalışmada da (42,5 Gy / 16 fraksiyon) kozmetik sonuçların ve lokal kontrol oranlarının konvansiyonel şemalara eşdeğer olduğu gösterilmiştir (44).

Meme kanseri tedavisinde HFRT'nin giderek daha fazla benimsenmesinin başlıca nedenleri arasında hasta konforunu artırması (daha az hastane ziyareti ve tedavi süresinin kısalması) ve kaynakların daha etkin kullanılmasını sağlaması (maliyetin düşmesi ve tedavi kapasitesinin artması) yer almaktadır. Günümüzde uluslararası rehberler, hipofraksiyone radyoterapiyi erken evre meme kanseri hastalarında standart tedavi yaklaşımı olarak önermektedir (40).

2.9.1. Yaygın Kullanılan Hipofraksiyone Radyoterapi (HFRT) Rejimleri

2.9.1.1. İlimli Hipofraksiyonasyon

2.9.1.1.1. START A çalışması

Birleşik Krallık'taki 17 merkezde yürütülen START A çalışmasında, erken evre meme kanseri tanısı almış (pT1-3a pN0-1 M0) ve primer cerrahi uygulanmış hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastalar üç farklı radyoterapi fraksiyonasyon koluna randomize edilmiştir. Tüm grupların tedavisi 5 haftada tamamlanacak şekilde standart grupta 2 Gy / 25 fraksiyonda toplam 50 Gy uygulanırken, diğer gruplar 3,2 Gy / 13 fraksiyonda toplam 41,6 Gy ve 3 Gy / 13 fraksiyonda toplam 39 Gy radyoterapi uygulanmıştır (42). Çalışma sonuçlarına göre hipofraksiyone radyoterapi rejimlerinin standart kola kıyasla benzer lokal-bölgesel tümör kontrolü ve kabul edilebilir toksisite profili sunduğu gösterilmiştir. 39 Gy uygulanan kolda daha düşük toksisite görülürken lokal-bölgesel nüks oranlarında hafif bir artış eğilimi saptanmıştır (42).

2.9.1.1.2. START B çalışması

İngiltere'de yürütülen eş değer etkinlik çalışması olan START B'de erken evre meme kanseri hastalarında standart olarak uygulanan 50 Gy/25 fraksiyonluk tedavi şemasını, 40 Gy/15 fraksiyonluk bir hipofraksiyonasyon rejimiyle karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarında 40 Gy/15 fraksiyonluk rejimin, lokal-bölgesel tümör nüks oranları ve geç normal doku yan etkileri açısından standart tedaviye göre non-inferior olduğu, bazı geç yan etkiler bakımından daha iyi sonuçlar verdiğini gösterilmiştir (43).

2.9.1.1.3. Kanada çalışması

Hipofraksiyonasyon alanındaki bir diğer önemli çalışma, Kanada'da yürütülmüştür. Çalışmada erken evre meme kanseri tanısı nedeniyle lumpektomi uygulanan hastalarda konvansiyonel 50 Gy/25 fraksiyonluk tedavi ile 42,5 Gy/16 fraksiyonluk rejim karşılaştırılmıştır. Çalışmanın 10 yıllık takip sonuçlarında göre hipofraksiyone rejimin lokal nüks oranları ve kozmetik sonuçları non inferior ve geç normal doku toksisite oranları açısından ise konvansiyonel tedaviye benzer olduğunu ortaya konulmuştur (45).

2.9.1.1.4.Danimarka çalışması:

Danimarka Meme Kanseri Grubu'nun (DBCG-HYPO) 2009-2014 yılları arasında yürüttüğü çalışmada, MKC uygulanmış 40 yaş üstü, DKİS (%13) veya erken evre (pT1-2 N0-1 (mic) M0) meme kanseri tanılı 1,854 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar, 3 haftada 40 Gy/15 fraksiyon ve 5 haftada 50 Gy/25 fraksiyon olarak iki kola randomize edilmiştir. Hastaların yaklaşık dörtte birine (%23) boost tedavisi uygulanmış ve bu boost dozu büyük oranda (%85) 10 Gy olarak seçilmiştir. İnvaziv kanserli hastaların %40'ı kemoterapi uygulanırken, DKİS hastalarının %35'i endokrin tedavi uygulanmıştır. Üç yıllık takip sonunda her iki tedavi kolunda da meme fibrozis oranları benzer bulunmuştur (Hipofraksiyone kol %9, Konvansiyonel kol %11,8, $p>0,05$). Dokuz yıllık takip sonuçlarına göre hem DKİS hem de invaziv kanser için lokal ve bölgesel hastalık kontrolü açısından iki kol arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Hipofraksiyone %3, Konvansiyonel %3,3, $p>0,05$). Ancak kozmetik sonuçlar açısından hipofraksiyone kolun, konvansiyonel kola göre biraz daha iyi olduğu (%80'e karşılık %75 mükemmel/iyi sonuç), toksisite oranlarının ise benzer ya da daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (46).

2.9.1.2.Ultra-Hipofraksiyonasyon: Tedavinin 5 fraksiyonda tamamlandığı rejimlerdir.

2.9.1.2.1.FAST çalışması

FAST çalışması, beş haftalık 50 Gy/25 fraksiyonluk geleneksel tedavi şemasını, beş haftaya yayılan ancak haftada bir uygulanan 30 Gy / 5 fraksiyon ve 28,5 Gy / 5 fraksiyonluk rejimlerle karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre özellikle haftada bir uygulanan 28,5 Gy/5 fraksiyonluk rejimin, normal doku yan etkileri açısından standart rejimle kıyaslanabilir düzeyde olduğunu göstermiştir. Buna karşılık fraksiyon başına çok yüksek dozların (örneğin, 6 Gy/fx) haftada bir gibi daha seyrek bir uygulamada bile toksisiteyi artırabileceğini göstermiştir. FAST çalışmasından elde edilen bu kritik bulgu, FAST-FORWARD çalışmasının tasarımına doğrudan yön vermiştir. Bu yeni çalışmada tedavi, haftalık seanslar yerine günlük uygulamalarla toplam bir haftada tamamlanacak şekilde planlanmıştır (47).

2.9.1.2.2.FAST-FORWARD çalışması:

İngiltere'de yürütülen ve önemli sonuçlar ortaya koyan FAST-FORWARD çalışmasında ultra hipofraksiyonasyon rejimleri değerlendirilmiştir. Çalışmada erken evre meme kanseri tanısı almış 4000'den fazla hasta randomize edilerek; standart olarak kabul edilen 40 Gy/15 fraksiyonluk (3 hafta süren) tedavi rejimi, bir haftada tamamlanan 27 Gy/5 fraksiyon ve 26 Gy/5 fraksiyonluk ultra hipofraksiyone rejimlerle karşılaştırılmıştır. Beş yıllık takip sonuçları incelendiğinde, 26 Gy/5 fraksiyon uygulanan ultra hipofraksiyone rejimin, lokal tümör kontrolü açısından standart rejime göre non-inferior olduğu ve normal doku yan etkileri bakımından da benzer bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Buna karşın 27 Gy / 5 fraksiyonluk rejimde normal doku yan etkilerinin istatistiksel olarak daha yüksek oranda gözlemlendiği belirtilmiştir (p=0,0003) (48).

2.9.2.Hipofraksiyone Radyoterapide Eş Zamanlı Entegre Boost (SIB)

Tüm meme ışınlaması (WBI) ile tümör yatağına ek dozun aynı tedavi seanslarında eş zamanlı olarak verilmesi prensibine dayanmaktadır. SIB tekniği ile toplam tedavi süresinin daha da kısalmasına olanak tanınmaktadır.

2.9.2.1.RTOG 1005 Çalışması

RTOG 1005 Faz 3 çalışması bir non-inferiorite çalışması olup, lumpektomi sonrası aynı taraflı meme içi tümör nüksü (IBTR) açısından yüksek riskli kabul edilen erken evre (0-II) meme kanseri hastalarında, hipofraksiyone SIB tedavisinin, konvansiyonel tüm meme ışınlaması (C-WBI) sonrası sıralı (sekansiyel) boost tedavisi karşılaştırılmıştır. Kontrol kolundaki (Kol I) hastalara C-WBI; 50 Gy/25 fraksiyon veya 42,7 Gy/16 fraksiyon ardından tümör yatağına 6 fraksiyonda 12 Gy veya 7 fraksiyonda 14 Gy ardışık boost tedavisi uygulanmıştır. Araştırma kolundaki (Kol II) hastalara ise H-WBI; 40 Gy/15 fraksiyon ve tümör yatağına eş zamanlı olarak 15 fraksiyonda 8 Gy uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçları, 5 ve 7 yıllık IBTR oranlarının kontrol kolunda sırasıyla %2 ve %2,2, araştırma kolunda ise sırasıyla %1,9 ve %2,6 tespit edilmiştir. H-WBI+SIB kolunun standart tedavi koluna kıyasla IBTR açısından

non-inferior olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Hazard ratio [HR]: 1,32; %90 Güven Aralığı [GA]: 0,84-2,05; p=0,039). Aynı zamanda tedaviye bağlı grade 3 veya üzeri yan etki oranları her iki kolda da düşük düzeyde kalmış (Kol I'de %3,3, Kol II'de %3,5; p=0,79) olup, hekim tarafından değerlendirilen 3 yıllık "mükemmel/iyi" kozmetik sonuçlar da benzer oranlarda (%86 Kol I, %84 Kol II; p=0,61) elde edilmiştir (49).

2.9.2.2.IMPORT HIGH Çalışması

Birleşik Krallık Faz 3 çalışması olan IMPORT HIGH, invaziv karsinom tanısı almış (pT1-3p N0-3a M0) ve meme koruyucu cerrahi uygulanmış kadınlarda farklı radyoterapi ve tümör yatağına boost şemaları karşılaştırılmıştır. Hastalar üç tedavi koluna ayrılmıştır: Birinci grupta (Kontrol Kolu) tüm memeye 40 Gy/15 fx (fraksiyon) radyoterapi ve ardından tümör yatağına 16 Gy/ 8 fx sıralı foton boost uygulanmıştır. İkinci grupta (Test Kolu 1), tüm memeye 36 Gy/15 fx, kısmi memeye 40 Gy/15 fx ve tümör yatağına 48 Gy/ 15 fx eş zamanlı foton SIB uygulanırken; üçüncü grupta (Test Kolu 2) tüm meme ve kısmi memeye Test Kolu 1 ile aynı şema uygulanırken, tümör yatağına 15 fraksiyonda 53 Gy eş zamanlı foton SIB uygulanmıştır (50). Çalışmanın ortalama takip süresi 74 ay olup, beş yıllık IBTR insidansı her üç kolda sırasıyla %1,9, %2 ve %3,2 olarak bulunmuştur. Test Kolu 1 (48 Gy SIB), IBTR açısından kontrol koluna kıyasla non-inferior sonuçlar verirken (mutlak fark %0,1), Test Kolu 2 (53 Gy SIB) bu non-inferiorite kriterini karşılayamamıştır. Tedavi kolları yan etkiler açısından incelendiğinde, klinisyen tarafından bildirilen orta veya belirgin meme sertleşmesinin 5 yıllık kümülatif insidansı her üç kolda %11,5, %10,6 ve %15,5 olarak saptanmıştır. 48 Gy SIB grubunda yan etki oranları kontrol grubuyla benzer veya daha düşükken (p=0,40), 53 Gy SIB grubunda meme sertleşmesi riskinde artış gözlenmiştir (p=0,015). Sonuç olarak, IMPORT HIGH çalışması, erken evre meme kanserinde hipofraksiyone tüm meme ışınlanmasıyla birlikte uygulanan 48 Gy SIB tedavisinin, standart sıralı boost tedavisine kıyasla 5 yıllık lokal tümör kontrolü açısından non-inferior olduğunu ve benzer veya daha iyi tolere edilebildiğini göstermiştir. Boost dozunun 53 Gy'ye yükseltilmesi ek bir lokal kontrol faydası sağlamamış, aksine meme sertleşmesi riskini artırmıştır. Çalışma, 3 haftada tamamlanan 48 Gy SIB tedavisinin, uygun hastalarda tedavi süresini kısaltan etkili ve güvenli bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

2.9.2.3.Freedman ve arkadaşları

Çalışmaya 75 hasta dahil edilmiş olup erken evre meme kanserinde SIB tekniğinin toksisite oranları araştırılmıştır. Tek kollu düzenlenen çalışmada tüm meme, 45 Gy / 20 fx (2,25 Gy/fx) uygulanırken, tümör yatağına eş zamanlı olarak 56 Gy / 20 fx (2,8 Gy/fx) radyoterapi uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda 9 hastada cilt toksisitesi gözlenmezken, grade 1 toksisite 49 hastada (%65) ve grade 2 toksisite 17 hastada (%23) gözlenmiştir. Hastaların hiçbirinde \geq grade 3 cilt toksisitesi görülmemiştir. Ancak maksimum cilt toksisitesinin meme büyüklüğüne göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Buna göre küçük meme hacmi 32, 34A, B ve 36A olan hastaların (n=12) tamamında yalnız grade 1 toksisite görülürken; orta büyüklükteki 34C, 36B, C, 38A, B, C kup olan hastalarda (n=35) %6 grade 0, %80 grade 1 ve %14 grade 2; büyük hacimli hastalarda (D cup bedenler veya 40 ve üzeri bedenler) (n=23) ise %4 grade 0, %48 grade 1 ve %48 grade 2 oranlarında toksisite gözlenmiştir. Radyoterapi tamamlandıktan sonra 6 hafta içinde tüm grade 2 toksisiteler düzelmiştir. Medyan 54 aylık takip süresi sonunda 5 yıllık lokal nüks oranı %1,4 olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 32. ayda hasta veya hekim tarafından bildirilen kozmetik skorlarda anlamlı bir fark saptanmamıştır (51).

2.9.2.4.Formenti ve arkadaşları

IMRT kullanarak hipofraksiyonasyon ve eş zamanlı boost uygulanan çalışmada tüm memeye 40,5 Gy/15 fx ve tümör yatağına 48 Gy/15 fx radyoterapi uygulanmıştır. Tedavi edilen 91 hastanın sonuçları medyan 12 aylık bir takip süresiyle bildirilmiştir. Başlıca akut toksisite, %67 oranında geri dönüşümlü grade 1-2 dermatit olmuştur. Hiçbir hastada toksisite nedeniyle tedaviye ara verilmemiştir. Akut grade 3 toksisite sadece iki hastada görülmüştür (dermatit ve yorgunluk). Geç grade 3 toksisite görülmemiştir. Geç fibrozis, hastaların %48'inde grade 1, %3'ünde ise grade 2 olarak rapor edilmiştir. Grade 1 pigmentasyon değişikliği %70 oranında saptanmıştır. Meme ağrısı, vakaların %8'inde grade 1, %2'sinde ise grade 2 düzeyindeydi. Cilt telenjektazileri ise %3 grade 1 ve %2 grade 2 olarak gözlenmiştir (52).

2.9.2.5.Chadha ve arkadaşları

Çalışmada erken evre meme kanseri hastalarına tüm memeye 40,5 Gy/15 fx ve tümör yatağına 48 Gy/ 15 fx SIB tekniği ile radyoterapi uygulanmıştır. 24 aylık takip süresi ile çalışmaya katılan 105 hastanın sonuçlarına göre hiçbir hastada akut grade 3-4 toksisite veya geç yumuşak doku toksisitesi raporlanmamıştır. Aynı zamanda kozmezis üzerinde anlamlı bir olumsuz etki bildirilmemiştir (53).

Literatürde yer alan tüm bu çalışmalar, SIB tekniğinin, meme kanseri radyoterapisinde daha kısa tedavi süreleriyle hem güvenli hem de etkili bir şekilde uygulanabileceğine dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Dolayısıyla güncel kılavuzlarda hipofraksiyone radyoterapi, birçok meme kanseri hastası için standart bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir (30). Bu tedavinin güvenli bir şekilde uygulanabilmesi ise titiz bir planlama sürecine ve OAR'ler için belirlenen doz kısıtlamalarına bağlı kalmaya dayanır. Literatürde yaygın olarak kullanılan hipofraksiyone tedavi rejimleri için kritik organlar için temel doz kısıtlamaları belirlenmiştir. Bu kısıtlamalar, ESTRO, eviQ ve DEGRO gibi uluslararası kılavuzların yanı sıra START, Kanada, FAST-Forward, RTOG 1005 ve DBCG HYPO gibi öncü çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır (42,45,46,48,49,54,55).

2.10. MEME RADYOTERAPİ PLANLAMASI VE DOZ DAĞILIMI İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Radyoterapi tedavisi planlarken doz dağılımının optimizasyonu hem tedavinin başarısını artırmak hem de yan etkileri en aza indirmek için kritik bir öneme sahiptir. Özellikle doz dağılımında meme hacmi önemli bir faktördür. Güncel çalışmalar, tedavi başarısının meme hacmi, seçilen tedavi tekniği ve hasta pozisyonu gibi faktörlerin bir bütün olarak ele alınması gerektiğini göstermektedir. Aynı zamanda bu faktörler, hedef alana ideal dozu uygularken sağlıklı dokuları koruma hedefine ulaşmada belirleyici rol oynamaktadır (13,56,57).

2.10.1. Radyoterapi Tekniği

Meme radyoterapisinde IMRT gibi modern teknikler, doz dağılımı konusunda önemli avantajlar sunmaktadır. Araştırmalar, IMRT'nin geleneksel yöntemlere kıyasla çok daha homojen ve hedefe yönelik bir doz dağılımı sağladığını ortaya koymaktadır. IMRT'nin en temel üstünlüğü, memenin anatomik yapısına uyum sağlayarak yüksek

uyumlu (konformal) doz uygulamasına imkân tanınmasıdır. Bu sayede akciğerler ve özellikle sol meme tedavilerinde kalp gibi hayati organların korunması açısından kritik öneme sahiptir (58).

2.10.2. Meme Hacmi

Literatüre göre özellikle büyük memeli hastalarda, geniş doku hacimlerinin istenmeyen yüksek dozlara maruz kalma riski arttığından, lokal radyasyon toksisiteleri daha sık görülmektedir. Bu nedenle her hastanın tedavi planlamasının kişiye özel olarak dikkatle yapılması önem taşımaktadır (11,59). Meme boyutu ile doz dağılımı arasındaki bu karmaşık ilişki, radyasyon dozunun homojenliğini bozarak bazı bölgelerin yetersiz veya aşırı doz almasına yol açabilir (60,61). Büyük meme hacmine sahip kadınlarda daha sık cilt toksisitesi bildirilmesi (11), bu tür olumsuz etkileri en aza indirmek için hassas dozimetrik değerlendirmelerin şart olduğunu göstermektedir (62).

2.10.3. Gelişmiş Görüntüleme Teknikleri

Modern tedavi planlama yazılımlarının kullanıma girmesi, klinisyenlere doz homojenliğini daha etkin bir şekilde değerlendirme ve tedavi planlarını bu doğrultuda optimize etme imkânı sunmaktadır. 4B bilgisayarlı tomografi (4B-BT) gibi teknolojilerin entegrasyonu, solunuma bağlı anatomik değişimleri dikkate alarak hedef belirleme hassasiyetini artırmış ve bu da tedavi seansları boyunca tutarlılığın sağlanmasında önemli bir adım olmuştur (63). Tedavi süresince hedeflerin doğru ve tutarlı bir şekilde belirlenmesi, uygulanan dozun kesinliğini en üst düzeye çıkarmak için hayati öneme sahiptir (64). Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (IGRT), dozun hedef hacimlere daha iyi uyum sağlamasına olanak tanıyarak tümöre daha yüksek dozların güvenle uygulanmasını ve komşu sağlıklı dokuların daha etkin korunmasını sağlamaktadır (65).

2.10.4. Hasta pozisyonu

Tedavi sürecinin başarısında, hasta konumlandırmasının doğruluğu büyük bir öneme sahiptir. Bazı çalışmalarda yüzüstü pozisyonda yapılan tedavilerin, hem tedavi hassasiyetini artırdığı hem de kritik organların radyasyon maruziyetini düşürdüğü gösterilmiştir (57). Bu avantajları sayesinde belirli hasta grupları için tercih edilen bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (66). Bu tür yaklaşımların benimsenmesi, gerek

dozimetrik verilerin kalitesinde gerekse hastaların bildirdiği klinik sonuçlarda kayda değer iyileşmeler sağlayabilmektedir (56).

2.11. MEME RADYOTERAPİSİNDE RİSK ALTINDAKİ KRİTİK ORGANLAR

Radyoterapi tedavi planlamasında, hedef hacme (meme/göğüs duvarı ± bölgesel lenf nodları) tedavi edici doz verilirken, çevresindeki sağlıklı dokuların korunması esastır. HFRT'de kullanılan daha yüksek fraksiyon dozları, özellikle düşük α/β oranına sahip geç yanıt veren normal dokularda, OAR doz limitleri aşıldığında geç toksisite riskini potansiyel olarak daha fazla görülmesine neden olabilir. Bu nedenle HFRT'nin güvenliğini sağlamak ve uzun dönem morbiditeyi (örn. kardiyak olaylar, pnömoni, pleksopati, ikincil kanserler) en aza indirmek için kritik organların doz kısıtlamalarına bağlı kalmak büyük öneme sahiptir. Spesifik kısıtlamaların yanı sıra, ALARA (As Low As Reasonably Achievable - Makul Olarak Ulaşılabilir En Düşük) prensibini de göz önünde tutmak olası yan etkiler için tüm OAR'lerde önemlidir (67). Meme radyoterapisindeki başlıca OAR'ler kalp (LAD, ventriküller gibi alt yapıları), akciğerler (ipsilateral ve kontralateral), kontralateral meme, brakiyal pleksus, özofagus, spinal kord, karaciğer ve tiroittir (68).

2.11.1. Kalp ve Kardiyak Alt Yapılar (LAD, Sol Ventrikül):

Kardiyak toksisite, özellikle sol taraflı meme kanseri radyoterapisinde, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati ve perikardiyal hastalık gibi potansiyel olarak uzun dönemli komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle önemlidir. Bu toksisitenin gelişme riski kalbin maruz kaldığı radyasyon dozu, doza maruz kalan kalp hacminin büyüklüğü ve hastanın mevcut kardiyak risk faktörleri gibi etmenlerle doğru orantılı olarak artış göstermektedir (69). Son yıllarda çalışmalarda özellikle LAD ve sol ventrikül (LV) gibi spesifik kardiyak alt yapıların maruz kaldığı radyasyon dozuna (bilhassa Dmax veya V23Gy LV, V30Gy LAD) yönelik artan bir hassasiyet gösterilmesi önerilmektedir. Bu eğilimin temelinde, IMRT/VMAT veya SIB gibi modern konformal radyoterapi tekniklerinin, ortalama kalp dozu (MHD) düşük tutulsa dahi, bu tekniklerin uygulanmasında kritik alt yapılarda lokalize yüksek doz (sıcak noktalar) bölgeleri oluşturabilme potansiyeli yatmaktadır (70). Hatta bazı çalışmalarda bu alt yapılara ulaşan pik dozların, koroner olaylar veya sol ventrikül disfonksiyonu

gibi spesifik toksisiteyi öngörmede MHD'den daha güvenilir bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (70,71). Darby ve ark. yaptığı gibi öncül çalışmalar MHD'ye odaklanmakta ve MHD ile kardiyak risk arasında doğrusal bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (7). Çalışmada MHD'deki her 1 Gy artış, majör koroner olay riskini %7,4 oranında artırdığı gösterilmiş ancak bu risk artışı için belirgin bir eşik değeri bulunamamıştır. Ayrıca bu risk artışının, radyoterapi tedavisinden sonraki ilk beş yıl içinde başlamakta ve en az 20 yıl boyunca devam ettiği belirtilmektedir (7). BACCARAT ve Saiki ve ark. yürüttüğü daha güncel iki ayrı çalışmada, MHD değerleri düşük (<2 Gy) olsa bile LAD'nin maruz kaldığı dozun koroner olaylar ve kalsifikasyonla, LV'nin maruz kaldığı dozun ise ventrikül disfonksiyonuyla spesifik bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (72,73). Bu çalışmalara göre mevcut bulgular, LAD aterosklerozu veya LV fibrozisi/remodelling gibi belirli hasar mekanizmalarının, lokalize yüksek dozlar tarafından tetiklenebileceği görüşünü desteklemektedir.

Bu gelişen anlayışın bir yansıması olarak, ESTRO/eviQ DEGRO, DBCG HYPO, RTOG 1005 ve FAST-FORWARD gibi önemli klinik çalışmalar ve bu çalışmalara dayanan kılavuzlar, kardiyak alt yapılara yönelik doz kısıtlamalarını kılavuzlarına dahil etmiştir (Tablo 4). Dolayısıyla, özellikle HFRT uygulanan meme kanseri olgularında sadece ortalama kalp dozuna dikkat edilmesi, potansiyel kardiyak riskin mevcut olduğundan daha düşük tahmin edilmesine yol açabilir.

Tablo 4. Kalp için önerilen doz sınırlamaları

ASTRO (2018 WBI Kılavuzu) (4)	Kalbe giden dozu en aza indirmeyi önermektedir. Spesifik sayısal kısıtlamalar sunmamaktadır		
ESTRO/eviQ (54)	HFRT (40Gy/15fx,42,5Gy/16fx)	V20Gy <%5 MHD <4 Gy	
	Ultra-HFRT (26Gy/5fx)	V7Gy <%5 V1,5Gy <%30	
DEGRO (55)	MHD <2,5 Gy		
	DmeanLV <3Gy	V5GyLV %17	V23GyLV <%5
	DmeanLAD <10 Gy		V30GyLAD <%2
DBCG HYPO (40Gy/15fx) (74)	V17Gy ≤%10		V35Gy ≤%5
	DmaxLAD ≤17 Gy		

RTOG 1005 (40/15 + 48/15 SIB) (49)	MHD \leq 3,2 Gy	
	V8Gy \leq %35 (Sol)	V16Gy \leq %5 (Sol)
FAST-Forward (40,05 Gy/15 fx) (48)	V10Gy $<$ %10	V5Gy $<$ %40
FAST-Forward (26 Gy/5 fx) (48)	V7,5Gy $<$ %5	V3,8Gy $<$ %40

2.11.2. Akciğerler (İpsilateral ve Kontralateral)

Radyoterapiye bağlı akciğer toksisiteleri, akut dönemde radyasyon pnömonisi ve geç dönemde fibrozis olarak ortaya çıkabilir. Bu toksisitelerin gelişme riski, akciğerin V20Gy (20 Gy ve üzeri doz alan hacmi) ve ortalama akciğer dozu (MLD) gibi doz-hacim parametreleriyle yakından ilişkilidir. Ayrıca, bölgesel lenf nodlarının radyoterapi alanına dahil edilmesi ve hastada önceden var olan akciğer hastalıkları da toksisite riskini artıran önemli faktörler arasındadır (75).

Hipofraksiyone radyoterapide kullanılan akciğer doz kısıtlamaları değerlendirildiğinde, MLD kritik bir parametre olarak değerini korusa da güncel çalışmalar ve eviQ gibi kılavuzlar, geleneksel V20Gy metriğinin yanı sıra daha düşük doz-hacim eşiklerine (örneğin V4, V5, V8, V16, V17) giderek daha fazla önem verilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (54). Bu yaklaşım, modern radyoterapi tekniklerinde gözlenen düşük doz radyasyon dağılımının sınırlama ihtiyacını ve akciğer dokusunun, fraksiyon başına düşen daha yüksek dozlara karşı artmış olabilecek hassasiyetini yansıtmaktadır.

Konvansiyonel fraksiyonasyone tedavilerde V20Gy ve MLD, pnömoni riski için yerleşik ve kabul görmüş öngörücüler olarak kabul edilir (76). Ancak HFRT’de fraksiyon başına daha yüksek radyasyon uygulanması, akciğerin düşük α/β oranına (yaklaşık 3 Gy) sahip olması göz önüne alındığında, düşük dozların biyolojik etkisini potansiyel olarak artırabilmektedir (76). HFRT ile sıklıkla daha iyi hedef hacim kapsamı sağlamak ve risk altındaki organları daha etkin korumak amacıyla başvuru alan IMRT/VMAT gibi ileri teknikler, akciğerin daha geniş hacimlerinin düşük doz radyasyona maruz kalmasına yol açabilir (77). Bu nedenlerle, yalnızca V20Gy değerine odaklanan geleneksel kısıtlamalar, klinik olarak anlamlı olabilecek düşük doz etkilerini yeterince yansıtmayabilir. FAST-Forward ve RTOG 1005 gibi çalışmalar ve

eviQ gibi güncel protokoller, HFRT rejimlerinde akciğer güvenliğini sağlamak adına daha düşük V4,V8,V16 Gy gibi eşiklerin daha kritik bir rol oynadığını öne sürerek tedavi planlamalarında bu parametrelerin kullanılması önerilmektedir (48,49,54) (Tablo 5).

Tablo 5. Akciğer için önerilen doz sınırlamaları

ESTRO/eviQ (54)	İpsilateral Akciğer (HFRT (≥ 15 fx))	V16Gy <%15 V4Gy <%50
	İpsilateral AC Ultra-HFRT (5 fx)	V8Gy <%15
	Kontralateral Akciğer	V5Gy <%10
DBCg HYPO (40Gy/15fx) (74)	İpsilateral Akciğer	V17Gy \leq %25
RTOG 1005 (40/15 + 48/15 SIB) (49)	İpsilateral Akciğer	V16Gy \leq %15 V8Gy \leq %35 V4Gy \leq %50
	Kontralateral Akciğer	V4Gy \leq %10
Konvansiyonel radyoterapi (15)	V20Gy <%20-35	MLD <10-15 Gy

2.11.3. Kontralateral Meme

Kontralateral memenin maruz kaldığı radyasyon dozunun en aza indirilmesi, özellikle genç hastalarda ilerleyen dönemde ikincil meme kanseri gelişme riskini azaltmak bakımından büyük önem taşımaktadır. WECARE çalışması bu riskin 1-4 Gy'in üzerindeki doz seviyelerinde belirgin bir şekilde arttığını göstermektedir (9). Çalışmada 40 yaşından önce radyoterapi uygulanan kadınlarda, kontralateral memenin belirli bir kadranına 1 Gy'den fazla absorbe radyasyon doz alanların, radyasyona maruz kalmamış kadınlara göre kanser gelişme riskinin 2,5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Otörler bu bulgunun riskin sadece belli bir eşik değerinde ortaya çıkmadığı, aynı zamanda doza bağımlı olduğunu da işaret ettiğini ifade etmektedir (9). Genç meme dokusu, hücrelerin aktif olarak çoğaldığı ve farklılaştığı bir dönemde olduğu için radyasyonun karsinojenik etkilerine karşı daha hassastır. 40 yaş ve üzerinde tedavi edilen kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı

gözlenmemiştir. Risk, neredeyse tamamen <40 yaş daha genç hasta popülasyonunda belirgindir (9). Kontralateral meme için önerilen doz sınırlamaları Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Kontralateral meme için önerilen doz sınırlamaları

ESTRO/eviQ (54)	Zorunlu Dmean <1,5 Gy Optimal Dmean <0,5 Gy
RTOG 1005 (40/15 + 48/15 SIB) (49)	Dmax ≤ 2,4 Gy

2.11.4. Brakiyal Pleksus

Radyasyon kaynaklı brakiyal pleksopati (RIBP), etkilenen ekstremitede ağrı, parestezi ve progresif motor fonksiyon kaybı ile karakterize edilen nörolojik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (78). Bölgesel lenf nodu ışınlanmasını kapsayan radyoterapi protokollerinde, RIBP insidansının, 3B-KRT ile tedavi edilen hastalarda yaklaşık %1,6 düzeyinde olduğu, IMRT uygulamasında ise bu oranın yaklaşık %0,4 seviyesinde olduğu bildirilmektedir (78).

Brakiyal pleksusun, yaklaşık 3 Gy olarak kabul edilen düşük α/β oranına sahip olması, bu anatomik yapının fraksiyon başına uygulanan radyasyon dozuna karşı yüksek bir duyarlılık sergilemesine neden olmaktadır. Konvansiyonel fraksiyonasyon rejimlerinde brakiyal pleksus için tolere edilebilir maksimum dozun (Dmax), 2 Gy eşdeğer doz (EQD2) cinsinden çoğunlukla 60–66 Gy bandında sınırlandırılmaktadır (79). Hipofraksiyone radyoterapi uygulamalarında, brakiyal pleksusun bahsi geçen fraksiyonasyon duyarlılığı nedeniyle, doku toleransını aşmamak ve spesifik Dmax kısıtlamalarının tanımlanması gereklidir. HFRT protokollerinde, brakiyal pleksusa ait Dmax değerinin 40-42 Gy aralığında hedeflendiği bazı klinik çalışmalarda rapor edilmiştir. Bu doz seviyelerinin, konvansiyonel fraksiyonasyondaki yaklaşık 60 Gy EQD2 tolerans limitini aşmayacak şekilde EQD2 modellemeleri aracılığıyla türetildiği değerlendirilmektedir (80). Tablo 7’de brakiyal pleksus için önerilen doz kısıtlamaları verilmiştir.

Tablo 7. Brakiyal pleksus için önerilen doz sınırlamaları

ESTRO/eviQ (54)	Dmax ≤ 45 Gy EQD2 (ideal ≤ 40 Gy) (Konvansiyonel RT)
Purswani ve ark (40,5/15 + SIB) (80)	Dmax < 42 Gy
SBRT Kısıtlamaları (54)	Dmax $\sim 20,3$ Gy (3 fx) veya $\sim 25,3$ Gy (5 fx)
Derleme/Meta-analiz (79)	HFRT dozları 34-40 Gy (2,2-2,5 Gy/fx) ile risk $< 1\%$ iken, 15-20 fx'te $> 50-52$ Gy ile risk önemli ölçüde artar (Gy EQD2 başına 1,11 kat artar).

2.11.5. Özofagus

Özofagusun özellikle bölgesel lenf nodu ışınlamalarında OAR olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Radyoterapiye bağlı en sık karşılaşılan özofagus toksisitesi, ağrı ve disfaji ile karakterize olan özofajittir (81). Özofajit gelişme riski, özofagusun maruz kaldığı radyasyonun doz-hacim parametreleriyle yakından ilişkili olup nodal RT uygulanan hastalarda sık görülen bir yan etkidir (81). Konvansiyonel fraksiyonasyon rejimlerinde özofagus toleransı için belirlenen dozimetrik kısıtlamalar, genellikle Dmean veya Dmax gibi parametrelere dayanmaktadır. Buna karşın, Ji ve ark. çalışması 43,5 Gy/15 fraksiyonluk radyoterapi şeması uygulanan hastalarda, \geq grade 2 özofajit gelişimi açısından en güçlü prediktif değerin, 30 Gy ve 35 Gy alan mutlak özofagus hacimleri (AV30Gy, AV35Gy) olduğunu saptamışlardır (81). Bu bulgu, HFRT uygulamalarında, özofagusun orta-yüksek doz aralığına (30-35 Gy) maruz kalan hacminin de toksisite gelişimi açısından belirleyici olabileceğine işaret etmektedir. HFRT çalışmalarında özofagus için önerilen doz kısıtlamaları Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Özofagus için önerilen doz sınırlamaları

Ji ve ark (43,5 Gy/15fx) (81)	AV30 $< 2,39$ mL	AV35 $< 0,71$ mL
Dhouib ve ark (42,5 Gy/16fx) (82)	Dmax ≤ 38 Gy	Dmean ≤ 8 Gy
	V17 $\leq 19\%$	V30 $\leq 9\%$
Lee ve ark (40Gy/15fx) (83)	Dmax < 12 Gy	

2.11.6. Spinal Kord

Radyoterapiye bağılı miyelopati, nadir görülmesine karşın geri dönüşümsüz ve ciddi nörolojik sekellere yol açabilen önemli bir geç dönem komplikasyonudur. Spinal kordun düşük α/β değerine (yaklaşık 0,87-3 Gy) sahip olması nedeniyle miyelopati riski fraksiyon başına uygulanan doza karşı oldukça hassastır. Yalnızca WBI yapılan vakalarda spinal kordun aldığı doz genellikle düşük seviyelerde kalsa da bölgesel lenf nodu radyoterapisi veya karmaşık doz dağılımı gerektiren ileri tedavi teknikleri uygulandığında spinal kord dozunun titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir (84). Bu yüksek fraksiyonasyon duyarlılığı, HFRT protokollerinde spinal kord için belirlenecek Dmax kısıtlamalarının, konvansiyonel tedavide kabul edilen 45-50 Gy'lik doz limitlerinden belirgin şekilde daha düşük olmasını gerektirir. Nitekim, bölgesel lenf nodu ışınlanmasını da kapsayan 15 fraksiyonluk HFRT rejimlerinde, spinal kord için Dmax değerlerinin 30-40 Gy aralığında hedeflendiği çeşitli protokollerde gözlemlenmektedir (85). HFRT çalışmalarında spinal kord için önerilen doz kısıtlamaları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Spinal kord için önerilen doz sınırlamaları

ESTRO/eviQ (54)	Dmax \leq 45 Gy EQD2 (ideal \leq 40 Gy) (Konvansiyonel RT)
Purswani ve ark (40,5/15 + SIB) (80)	Dmax \leq 37,5 Gy
HARVEST çalışması (40/15 RNI) (85)	Dmax <40 Gy
SBRT Kısıtlamaları (86)	Dmax \sim 20,3 Gy (3fx), \sim 25,3 Gy (5fx)

2.11.7. Diğer OAR'ler;

Tiroid: Özellikle nodal RT, hipotiroidi açısından risk taşımaktadır. Literatürde HFRT/VMAT kullanan çalışmalar sınırlı sayıda mevcut bu çalışmalarda Dmean < 3 Gy veya V20Gy < %46 gibi doz kısıtlamaları önerilmiştir (87).

Cilt: Dermatit sık karşılaşılan ancak kolayca yönetilebilen akut yan etkilerdendir. Buna karşın, fibrozis ve telenjiektazi gibi geç etkilerin ortaya çıkma potansiyeli de bulunmaktadır. Mevcut kılavuzlarda cilde yönelik spesifik doz kısıtlamalarına nadiren

rastlanırken odak noktasının klinik yönetim olduğu görülmektedir. Bu bağlamda, bir Normal Doku Komplikasyon Olasılığı (NTCP) modelinde, cildin V20Gy değeri (yani 20 Gy veya üzeri doza maruz kalan cilt hacmi) ile akut toksisite arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir (88).

2.12. MEME HACMİNİN RİSK ALTINDAKİ KRİTİK ORGAN (OAR) DOZLARINA ETKİSİ

Meme hacmi, radyoterapi planlaması ve uygulamasında dikkate alınması gereken önemli hastaya özgü bir faktördür (11). Klinik çalışmalarda "büyük meme" kavramını tanımlayan evrensel kabul görmüş standart bir yöntem tanımı yoktur. Çalışmalarda kullanılan sütyen kap ölçüsü, alanlar arası ayırım mesafesi veya BT tabanlı CTV / PTV ölçümleri gibi çeşitli şekillerde tanımlanmıştır (11). "Büyük meme" için ortak bir tanımın eksikliği, meme hacminin tedavi sonuçları üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların birbirleriyle karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu durum, elde edilen bulguların genellenebilirliğini kısıtlanmasına neden olup araştırmalarda kullanılması için daha tutarlı ve standartlaştırılmış ölçüm yöntemlerine duyulan ihtiyacı açıkça ortaya koymaktadır. Farklı çalışmaların meme boyutunu sınıflandırmak için değişken 'kesim noktaları' (cut-off) (örneğin; sütyen ölçüsü, ayırım mesafesi, CTV hacmi) benimsemesi, meta-analizlerin yapılmasını ve sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını zorlaştıran temel bir etkidir (11).

Meme hacmi büyük olan olguların radyoterapi tedavisinde homojen bir doz dağılımına ulaşmak zor olabilmektedir. Bu durum kalp, akciğer veya karşı meme gibi organların istenmeyen dozlara maruz kalma riskini beraberinde getirebilmektedir (11,89,90). Homojenitenin değerlendirilmesinde Homojenite İndeksi (HI) kullanılmaktadır (91). HI, hedef hacim içindeki radyasyon dozunun ne kadar eşit dağıldığını sayısal olarak temsil eden bir parametre olup hedef hacme verilen maksimum ve minimum dozlar arasındaki ilişkiyi ifade etmektedir. HI değerlerinin yorumlanması, kullanılan spesifik formüle göre değişmektedir. Buna göre oran tabanlı formüller için 1'e yakın, fark tabanlı formüller için 0'a yakın değerler daha homojen bir doz dağılımına işaret eder. HI hesaplaması için tipik olarak PTV veya spesifik bir değerlendirme PTV'si (PTV-eval) kullanılır. Literatürde en sık kullanılan HI hesaplama yöntemlerinden biri ICRU-83'te belirtilen $(D2-D98)/D50 \times 100$ formülüdür (5) (Tablo 10). Ratoso ve ark. çalışmasında meme hacmi büyük olan olgularda, hedef

hacimde homojen doz dağılımının olmamasının potansiyel olarak ipsilateral akciğer ve tüm kalbe daha yüksek ortalama dozlara yol açabileceğini göstermiştir (11). Çalışmada yüksek vücut kitle indeksi ve büyük meme hacmi gibi hastaya bağlı faktörlerin, \geq grade 2 dermatit gelişme riskini artırdığı sonucuna ulaşılmıştır (11). Ayrıca başka bir çalışmada da büyük veya sarkık memelerdeki cilt kıvrımlarının, kendiliğinden bolus etkisi yaratarak yüzey dozunu artırabileceği ve cilt toksisitesini şiddetlendirebileceğini göstermiştir (92). Prabhakar ve ark.'nın yaptığı çalışmada BT tabanlı radyoterapi tedavi planlamasında meme dozu heterojenliğini ve meme parametreleri incelenmiştir. ICRU 50 kılavuzlarına göre tek dilim, üç dilim ve çok dilimli planlama karşılaştırılarak meme kanserinde teğetsel alan tekniği ile tedavi planlaması için gereken dilim sayısı değerlendirilmiştir. İzosentrik teğetsel alan meme radyoterapisi uygulanan altmış kadın bu çalışmaya dahil edilmiş olup çalışmanın sonuçlarında büyük memeli hastaların standart teğetsel alan radyoterapisi ile daha fazla doz heterojenliğine sahip olma eğiliminde olduğu ve çoğu vakanın meme kanseri için çok dilimli planlama gerektirdiğini göstermiştir (89). Araştırmacılar, toplam doz inhomojenite tanımını PTV_{meme} içerisinde $<95\% \rightarrow 107\%$ dozların varlığı olarak tanımlamıştır. Radyoterapi tedavisi için 629 cc ve 1,231 cc'lik PTV_{meme} hacmi için gerçekleştirdikleri BT tabanlı planlamalarda, hedef dokudaki doz hacimleri $<95\%$ için 9% , $>107\%$ için 20% olarak ölçülmüştür. Bu sonuç, artan meme hacmiyle birlikte doz inhomojenitesinin de önemli ölçüde arttığını ortaya koymaktadır. Dolayısıyla bu çalışma, büyük meme hacimli olguların standart radyoterapi teknikleri uygulandığında doz homojensizliğine daha yatkın olduğunu sonucuna varılmıştır (89).

Monte Carlo çalışmasında meme hacim değişikliğinin kritik organlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmada tedavi doz hesaplamaları, öncelikle 10×16 cm²'lik standart bir alan boyutu temel alınarak yapılmıştır. Daha sonra, büyük bir memede oluşan saçılımın çevresel organ dozları üzerindeki etkisini daha detaylı değerlendirebilmek amacıyla, bu standart alana ek olarak 12×20 cm²'lik daha geniş bir tedavi alanı da kullanılarak organ dozları yeniden belirlenmiştir. Bu ikinci senaryoyu simüle etmek için, başlangıçta 168,50 cm³ hacminde küçük bir memeyi temsil eden fantomun meme boyutu, ortalama büyük bir meme boyutunu (1354,4 cm³) yansıtabilecek şekilde artırılmıştır. Buna göre çevre organların maruz kaldığı dozların, memenin büyüklüğüne, kullanılan tedavi alanı boyutlarına ve organların birincil radyasyon

demetine olan yakınlığına bağlı olarak 2,32 cGy (santigray) ile 161,41 cGy arasında değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Meme hacmi büyük olan olgularda tedavi hacminde %50'lik artışın, kritik organlardaki ortalama dozda %85,2'e varan artışa neden olabileceği gözlemlenmiştir. Meme ve tedavi alanı boyutlarındaki artışın kalp, akciğer ve karşı meme gibi çevre organlara ulaşan saçılma dozlarını arttığı sonucuna varılmıştır (93).

Bu tür dozimetrik zorlukların üstesinden gelmek ve doz homojenitesini önemli ölçüde iyileştirmek amacıyla, günümüzde 3B-KRT ve IMRT/VMAT gibi ileri planlama ve tedavi teknikleri yaygın olarak kullanılarak daha homojen tedavi planları elde edilmeye çalışılmaktadır (11).

Tablo 10. Homojenite indekslerinin hesaplama yöntemleri

Formül Adı/Tanımı	Matematiksel Formül	İdeal Değer	Yorum
RTOG HI	I_{max}/R_I	1	1'e yakın değerler daha iyi homojeniteyi gösterir. ≤ 2 kabul edilebilir.
HI = D5/D95 (UI)	D5/D95	1	1'e yakın değerler daha iyi homojeniteyi gösterir. Homojenite azaldıkça artar.
HI = (D2-D98)/D50	$(D2-D98)/D50 \times 100$	0	0'a yakın değerler daha iyi homojeniteyi gösterir. Homojenite azaldıkça artar.
HI = (D5-D95)/Dp	$(D5-D95)/D_p \times 100$	0	0'a yakın değerler daha iyi homojeniteyi gösterir.
Doz Homojenite İndeksi (DHI)	$D_{\geq 95\%}(PTV)/D_{\geq 5\%}(PTV)$	1	Daha yüksek değerler daha iyi homojeniteyi gösterir.

D98: İncelenen hacmin %98'inin aldığı minimum dozu belirtir. Bu metrik, özellikle PTV'nin yeterli dozu alıp almadığını kontrol etmek için kritik öneme sahiptir. Düşük

bir D98 değeri, tümörün önemli bir kısmının hedeflenen dozun altında kaldığı ve bu durumun tedavi başarısızlığına yol açabileceği anlamına gelebilmektedir (5).

D50 (Medyan doz): İncelenen hacmin %50'sinin aldığı dozu ifade eder. Genellikle hedeflenen hacimdeki ortalama doza yakın bir değerdir ve hedeflenen dozun ne kadar homojen bir şekilde dağıldığına dair genel bir fikir verir. İdeal plan için hedeflenen tümör hacmi için D50'nin planlanan reçete dozuna mümkün olduğunca yakın olması istenir (5).

D2: İncelenen hacmin en yüksek dozu alan %2'lik kısmının aldığı dozu gösterir. Bu değer, "sıcak nokta" olarak da adlandırılan aşırı yüksek doz alan bölgeleri temsil eder. Hedef hacim içinde bir miktar yüksek doz kabul edilebilirken, özellikle sağlıklı ve risk altındaki organlar için D2 değeri büyük önem taşır. Yüksek bir D2 değeri, o organda ciddi yan etki riskinin artması anlamına da gelebilir (5).

Meme Radyoterapisinde HI'yi Etkileyen Faktörler;

Tedavi Tekniği: Radyoterapi tekniği seçimi HI üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Segmental alanlar kullanan teknikler, standart iki teğetsel alan tekniğine kıyasla daha homojen doz dağılımları sağlamaktadır. Çalışmalarda IMRT ve Düzleştirici Filtresiz IMRT (FFF-IMRT), VMAT ve FFF-VMAT'a kıyasla daha iyi HI değerleri göstermiştir. IMRT, ışın yoğunluğunu ayarlayarak ve çoklu şekilli alanlar kullanarak doğal olarak üstün konformalite ve daha homojen doz dağılımı sunabilmektedir (91).

Meme Hacmi: Meme hacmi ile HI arasında doğrudan bir ilişkisi gösterilmiştir. Meme hacmi arttıkça HI değerleri bozulma eğilimindedir. Bu durum inhomojen doz dağılımına işaret edebilir. Özellikle meme hacmi yüksek olan olgularda istenen homojen doz dağılımını elde etmek amacıyla IMRT önerilmektedir (91)

Reçete Edilen Doz: PTV'ye tanımlanan dozu ifade eder. Bazı çalışmalar, reçete edilen doz arttıkça daha iyi HI'ya doğru bir eğilim olduğunu göstermektedir (91).

Tümör Hacmi ve Geometrisi: Daha küçük tümör hacimleri ve daha basit anatomik geometriler genellikle daha iyi doz homojenitesi ile ilişkili olabilmektedir (91).

2.13. MEME BÜYÜKLÜĞÜNÜN TANIMLANMASI VE ÖLÇÜMÜ

Literatürde "büyük meme" için standart bir tanımsal eşik değer bulunmamakla birlikte, çalışmalarda bu parametre çeşitli yöntemlerle ölçülmüş ve kategorize edilmeye çalışılmıştır. Bazı çalışmalarda sütyen bedeni gibi pratik ölçütler temel alınarak meme hacimlerini kategorize etmeye çalışırken genellikle $\geq D$ kap ölçüsü büyük meme olarak kabul edilmiştir (94,95). Pignol ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada ise sütyen bedenleri referans alınarak meme hacimlerine göre küçük (örn: 32A/B, 34A/B, 36A), orta (örn: 32C, 34C, 36B/C) ve büyük (diğer tümü) meme hacmi sınıflandırması yapılmıştır (94). Alternatif bir yöntem olarak, bazı araştırmalarda teğetsel tedavi alanlarının lateral ve medial kenarları arasındaki mesafe kullanılmış olup, tedavi alanı 18 cm olanlar orta, 25 cm olanlar büyük meme hacmi olarak tanımlanmıştır (96).

Günümüzde modern üç boyutlu tedavi planlama sistemleri sayesinde CTV gibi parametrelerin doğrudan ölçülmesine imkân tanımaktadır. Michalski ve ark. CTV hacmi 500 cm³'ten fazla olanları büyük meme olarak sınıflandırırken, Vicini ve ark. bu sınıflamalar için sırasıyla >1300 cm³, olanları büyük meme olarak kabul etmiştir (97,98). Neal ve ark. yürüttükleri çalışmada, 3B-BT tabanlı planlama ve doz-hacim histogramlarını kullanarak meme büyüklüğünün tedavi sırasındaki doz heterojenitesi üzerindeki etkisini incelemiştir. Araştırmanın bulguları, meme dozundaki heterojenlik ile sütyen kap büyüklüğü, meme alanı ve göğüs duvarı ayrımı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmada, "büyük meme hacmini tanımlayacak spesifik bir eşik değer doğrudan sunulmamış olmakla beraber, 600 cm³ hacim ve A/B kap ölçüsünün, daha homojen tedavi planı olasılığıyla ilişkilendirilen bir referans noktası olarak öne çıktığı belirtilmiştir (90). Goldsmith ve ark. çalışmasında, meme büyüklüğünü klinik olarak değerlendirmek için MKC sonrası ve radyoterapi öncesi standart koşullarda çekilen hasta fotoğrafları üzerinden üç gözlemcinin ortak kararına dayanılarak, memelerin "küçük", "orta" ve "büyük" şeklinde üç dereceli bir ölçekle sınıflandırılmıştır. Oluşturulan bu fotografik kategorilerin geçerliliği, radyoterapi planlama amacıyla çekilen BT görüntülerinden elde edilen ve %50 izodoz çizgisi içinde kalan doku hacmi kullanılarak tahmin edilen meme hacimleriyle karşılaştırılarak doğrulanmıştır. Çalışmada, söz konusu fotografik sınıflandırmaya karşılık gelen medyan meme hacimleri; küçük meme hacmi 778 cc,

orta büyüklükteki meme hacmi 1114 cc ve büyük meme hacmi 1357 cc olarak rapor edilmiştir. İki yıllık takip sonunda büyük meme hacmine sahip kadınlarda toksisite değerlendirmesi yine fotografik değerlendirme ile yapılmıştır. Buna göre büyük meme hacimlerinde diğer hacimlere göre fotografik meme değişikliği oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla %50, %33, %21, $p<0,05$) (99). Batumalai ve ark. ise meme hacmini kategorize etmek yerine, bu hacmi santimetreküp (cm^3) cinsinden ele almış ve çalışmaya dahil edilen 30 hastanın ortalama meme hacmi $1006,5 \text{ cm}^3$ (aralık: $215,3-2144,5 \text{ cm}^3$) olarak bildirmiştir. Çalışmada, meme hacmi ile çevre organların maruz kaldığı doz ve ikincil kanser riski arasındaki korelasyon incelenmiştir. Meme hacmi arttıkça, karşı memeye gelen radyasyon dozunun ve dolayısıyla radyasyona bağlı ikincil kanser gelişme olasılığının azaldığı belirtilmiştir. Ancak meme hacimlerini "küçük" veya "büyük" gibi belirli kategorilere ayıran bir sınıflandırma kriteri sunulamamıştır (60).

Butler-Xu ve ark., meme hacmi $\geq 1000 \text{ cm}^3$ olan hastaları büyük meme hacmine sahip olarak kategorize etmiş ve bu eşik değerini HFRT ve KFRT rejimleri karşılaştırılırken cilt toksisitesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmada meme hacmi $\geq 1000 \text{ cm}^3$ olan hastalarda, KFRT alanlarda HFRT alanlara kıyasla grade ≥ 2 cilt toksisitesi oranları daha yüksek olma eğiliminde olduğu bulunmuş (%73 vs %38; $p=0,057$) ve bu hastalarda, HFRT kullanımı ile KFRT'ye kıyasla benzer dozimetri elde edilmesine rağmen daha düşük akut derece 2 toksisite ilişkilendirilmiştir (100). Lancellotta ve ark. çalışmasında buna benzer olarak meme hacminin $>500 \text{ cm}^3$ olmasının orta-şiddetli ($\geq G2$) akut toksisite için öngörücü olduğu raporlanmıştır. Bu, doğrudan bir "büyük meme" tanımı olmasa da klinik olarak anlamlı bir toksisite riskiyle ilişkili bir hacim eşiği olarak dikkate alınabilir olarak yorumlanmıştır (101).

Sonuç olarak literatürde "büyük meme" veya "büyük meme hacmi" için kullanılan tek bir standart tanım veya eşik değeri bulunamamıştır. Tanımlar çalışmadan çalışmaya değişmekte ve sütyen ölçüsü, alan ayrımı, tedavi planlama sistemlerinden elde edilen hacimsel ölçümler (CTV veya PTV) gibi farklı metrikleri temel alabilmektedir. Bazı çalışmalarda spesifik sayısal eşikler (örn. $\geq 1000 \text{ cm}^3$, $\geq 1600 \text{ cm}^3$ veya $>500 \text{ cm}^3$) kullanılırken bazılarında kalitatif veya sütyen ölçüsüne dayalı sınıflandırmalar tercih edilmiştir.

2.14. MEME HACMİNİN RADYOTERAPİ PLANI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİ AZALTMAK VE OAR'LERİ KORUMAK İÇİN GELİŞMİŞ SİMÜLASYON VE TEDAVİ STRATEJİLERİ

2.14.1. Pozisyonlama Teknikleri (Pron, Lateral Dekübitus, İmmobilizasyon Cihazları):

2.14.1.1. Pron Pozisyonlama

Meme dokusunu toraks duvarından yer çekimi etkisiyle ayırarak özellikle makromastili veya pitotik memeli hastalarda kalp ve akciğer dozunu minimize eden bir radyoterapi tekniğidir. Yüksek VKİ olan ve/veya büyük hacimli memelere sahip hastalarda, pron pozisyonda uygulanan 3B-KRT ile WBI kabul edilebilir toksisite profilleri ve iyi kozmetik sonuçlar sağladığı literatürde bildirilmiştir (11). Bununla birlikte, aksiller ve/veya supraklaviküler lenf nodlarının tedaviye dahil edilmesi gereken durumlarda pron pozisyonlama optimal tedavi pozisyonu olmayabilmektedir (102).

2.14.1.2. Lateral Dekübitus Pozisyonu

Bu yöntemde hasta yan tarafına yatırılır ve tedavi edilecek memenin altına, meme dokusunu düzleştirerek göğüs duvarından uzaklaştırmak amacıyla özel bir karbon kama yerleştirilir (103). Bu teknik, supin pozisyona kıyasla kalbe, kalbin çeşitli alt yapılarına ve hem ipsilateral hem de kontralateral akciğere ulaşan radyasyon dozunu kayda değer ölçüde azaltma potansiyeli sunar (103).

2.14.1.3. İmmobilizasyon Cihazları

Meme tahtaları, vakum torbaları ve termoplastik sütyenler veya Chabner XRT® Radyasyon Sütyeni gibi özel sütyenler, özellikle sarkık memeler için kurulum tekrarlanabilirliğini ve hasta konforunu iyileştirmek için kullanılmaktadır (11,104). Meme kapları, büyük/sarkık memelerde PTV'yi, ışınlanan hacmi ve risk altındaki organ dozlarını azaltabilir (92).

2.14.2. **Solunum Hareketinin Yönetimi (DIBH, 4B-BT Simülasyonu):**

2.14.2.1. **Derin İspiryumda Nefes Tutma (DIBH)**

Hastanın radyoterapi uygulaması sırasında derin bir nefes alıp tutmasını içerir. Bu manevra, artan akciğer hacmi sayesinde özellikle sol taraflı tedavilerde kalbi teğetsel ışın alanlarından uzağa, inferior ve posteriora doğru iter (105). Bu yaklaşım, MHD ve LAD dozunu önemli ölçüde azaltır (106). Alman Radyasyon Onkolojisi Derneği (DEGRO) de DIBH yöntemini en iyi kalp koruyucu teknik olarak tavsiye etmektedir (55). Meme hacmi büyük olan hastalarda LAD korunmasında, supin pozisyonda uygulanan DIBH tekniğinin, pron pozisyona kıyasla daha avantajlı olabileceğini öne sürmektedir (55).

2.14.2.2. **Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4B-BT) Simülasyon**

Dört boyutlu bilgisayarlı tomografi, hastanın solunum döngüsüyle senkronize BT görüntüleri elde ederek tümör ve organ hareketlerinin hem görselleştirilmesine hem de nicel olarak ölçülmesine olanak tanır. Bu özellik, solunuma bağlı hareketlilik gösteren tümörlerin hassas bir şekilde hedeflenerek tedavi edilebilmesi açısından büyük değer taşır (107).

2.14.3. **Modern Radyoterapi Uygulama Teknikleri:**

2.14.3.1. **3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3B-KRT)**

Radyasyon demetlerini hedef hacme hassasiyetle şekillendirmek için BT tabanlı planlama sistemlerini kullanır. Bu yöntem, iki boyutlu radyoterapiye kıyasla risk altındaki organların daha etkin bir şekilde korunmasına olanak tanır (105). Teğetsel alanlar, 3B-KRT'de standart bir uygulama olup 'alan-içinde-alan' (FIF) veya segmente edilmiş alan gibi teknikler kullanılabilir (108). Günümüzde halen yaygın olarak başvuru olan 3B-KRT, kısıtlı kaynaklara sahip durumlarda bile risk altındaki organlar için iyi bir koruma sağlayabilmektedir (109).

2.14.3.2. **Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)**

Birden fazla küçük ışın demeti kullanarak hedef hacme değişken yoğunluklarda radyasyon verilmesini sağlar. Bu teknik, dozun daha hassas bir şekilde şekillendirilmesine olanak tanır ve PTV içindeki doz homojenitesini ve konformiteyi

iyileştirir. Ayrıca 3B-KRT'ye kıyasla risk altındaki organların maruz kaldığı dozları daha da azaltma potansiyeline sahiptir (105). IMRT, ileri yönlü planlama (fp-IMRT) veya tersine planlama (IP-IMRT) yöntemleriyle uygulanabilir. Tersine planlı IMRT , ileri planlı IMRT'ye göre genellikle daha iyi PTV kapsamı ve homojenitesi sunabilirken, risk altındaki organlarda potansiyel olarak daha geniş bir alana düşük doz yayılımına neden olma ihtimalini de beraberinde getirebilmektedir (110).

2.14.3.3. **Hacimsel Ayarlı Ark Tedavisi (VMAT)**

Radyasyonun hasta etrafında sürekli arklar halinde uygulandığı, bu esnada gantry hızı, doz iletim hızı ve çok yapraklı kolimatörlerin (MLC) dinamik olarak değiştirildiği bir IMRT türüdür. Bu yöntem, genellikle statik IMRT'ye kıyasla daha kısa tedavi sürelerinde yüksek konformite ve doz homojenitesi sağlamaktadır (108). Meme radyoterapisinde, özellikle karşı memenin doz maruziyetini sınırlamak amacıyla genellikle teğetsel VMAT uygulamaları veya kısmi arklar kullanılır (111). IMRT ve VMAT teknikleri risk altındaki organların ortalama dozlarını ve yüksek doz alan hacimlerini önemli ölçüde azaltabilmekle birlikte, OAR'lerin ve karşı memenin daha geniş hacimlerinin düşük dozda radyasyon almasına neden olabilir. Bu durum, potansiyel olarak ikincil kanser riskini artırabilecek bir faktördür (112). Bu nedenle özellikle internal mammariyan lenf nodlarının ışınlanması gibi karmaşık vakalarda, IMRT/VMAT uygulamalarının DIBH tekniği ile birleştirilmesi sıklıkla önerilmektedir (113).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.HASTA ÖZELLİKLERİ

2020-2024 yılları arasında SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi kliniğinde erken evre meme kanseri nedeniyle tüm memeye 40 Gy/15fx ve SIB tekniği ile tümör yatağına 48 Gy/15 fx hipofraksiyone meme radyoterapisi uygulanan 61 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tamamı hastanemiz meme tümör konseyinde değerlendirilmiştir. Erken evre meme kanseri tanısı nedeniyle meme koruyucu cerrahi uygulanan, sentinel lenf nodu biyopsisinde aksiller lenf nodu metastazı saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hiçbirinde nodal radyoterapi uygulanmamıştır. Adjuvan sistemik tedavi gereken hastalarda kemoterapi tamamlandıktan sonra radyoterapiye başlanmış olup; kemoterapi endikasyonu olmayıp hormonoterapi veya anti-HER2B ajan verilen hastalarda radyoterapi sistemik tedavi ile eş zamanlı verilmiştir.

Radyoterapi, yara iyileşmesi bağı olarak genellikle ameliyattan 2-4 hafta sonra uygulandı. Kemoterapi alan hastalarda ise RT, son kürden 3-4 hafta sonra başlandı. RTOG 1005 çalışması protokolüne uyularak PTV_{meme}'ye 40 Gy, PTV_{boost}'a 48 Gy SIB tekniği ile 15 fraksiyonda hipofraksiyone radyoterapi uygulandı. Kalp, akciğer ve karşı meme için kritik organ doz sınırlamaları için aynı çalışma kullanıldı. Spinal kord, özofagus ve karaciğer için spesifik doz kısıtlamaları belirtilmediğinden dolayı bu OAR'ler için başka hipofraksiyone radyoterapi çalışmalarından doz kısıtlamaları kullanıldı. Hastalar, hafta içi 5 gün tedaviye alındı. Hiçbir hastada bolus kullanılmadı.

Çalışmadaki veriler, SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'nun 07.01.2025 tarihli, E-48670771-770-264769251 sayılı kararı ve SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.03.2025 tarihli, E-48670771-514.99-270901377 sayılı kararının ardından toplanmaya başlanmıştır. Hastaların çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Çalışma İçin Hastaların Uygunluk ve Dışlanma Kriterleri

Uygunluk kriterleri	Dışlanma kriterleri
Hastaların 18 ila 85 yaş aralığında olması	Palyatif amaçlı tedavi uygulanan hastalar
T1-2 N0 M0 erken evre invaziv meme kanseri	Uzak organ veya lokalize lenf nodu metastazı olanlar
Cerrahi sınırın negatif olması	Senkron malignitesi olanlar
Lumpektomi yatağına SIB ile boost uygulanmış olması	Mastektomi uygulanan hastalar
Daha önce göğüs/toraks bölgesine RT öyküsünün olmaması	Bilateral meme kanseri olanlar

3.2. SİMÜLASYON ve HAZIRLIK

Hastalara meme tahtası kullanılarak, ipsilateral kol abduksiyonda ve omuz dış rotasyonda olacak şekilde supin pozisyonda simülasyon yapıldı. Hastanın başı radyoterapi yapılacak olan memenin karşı tarafına çevrildi. Hastanın pozisyonu belirlendiğinde, tedavi planlama referans noktası hastanın üzerine yıkanabilir bir kalemle işaretlendi. Hastanın sagittal orta hattında bir nokta, hastanın her iki yanında ikişer nokta olmak üzere toplam üç nokta göğüs kafesinin ortasında işaretlendi. Sagittal seviyede hasta hizalamasını iyileştirmek için kranial ve/veya kaudal noktalar eklendi. Daha sonra, bu referans noktasına artefakt içermeyen opak işaretleyiciler yerleştirilerek referans noktasının tedavi planlama sürecinde görünür hale gelmesi sağlandı.

Meme volümünü işaretlemek için radyopak bir tel kullanıldı. Böylece, CTV meme/göğüs duvarı sınırlarının ayrımı daha net yapıldı. Lumpektomi skarı veya diğer spesifik anatomik yapılar da klinisyenin gerekli gördüğü durumlarda radyopak bir telle işaretlenildi. Tüm hazırlıklar tamamlandığında, referans düzlemini belirlemek için harici lazer sistemi kullanılarak hasta BT simülatör yapıldı.

Scout view'lar üzerinde RTT (Radyasyon Tedavisi Teknisyeni), tüm vücut konturunu kapsayacak şekilde görüntüleme alanını (FOV) belirleyip radyasyon demetlerinin sapmasını ve penumbrayı hesaba katmak için ek bir 5 cm marjla birlikte tüm hedef volümleri ve risk altındaki organları içerecek şekilde kesit kalınlığı 3 mm olan BT görüntüleri aldı. Hedef volümleri veya OAR'leri tanımlamak amacıyla intravenöz kontrast kullanılmadı. Görüntülerin yeniden yapılandırılması tamamlandıktan sonra BT verileri tedavi planlama sistemine iletildi.

3.2.1. Hedef Hacimler ve Normal Yapılar

Çalışmamızda kullanılan CTV, PTV ve normal yapılara ilişkin tanımlar meme kanseri için hedef ve normal yapıların belirlenmesine ilişkin RTOG tarafından onaylanan konsensüs yönergelerine bağlı kalındı. Hedef hacim olarak, tüm meme ve lumpektomi kavitesi konturlandı (114). Hedef hacim dozu ve kritik organ dozlarının değerlendirilmesi RTOG 1005 çalışması protokolüne uygun olarak yapıldı (49).

Lumpektomi Hacimleri (Meme Boost)

Boost GTV (Gross Tümör Hacmi): Eksizyon kavitesi hacmi, cerrahi yatak, lumpektomi skarı, seroma ve/veya cerrahi klipsler GTV olarak konturlandı.

Boost CTV (Klinik Hedef Hacmi): Boost GTV hacmine üç boyutlu olarak 1 cm marj uygulanarak oluşturuldu. CTV posterior sınırı, pektoralis majör kasının ön yüzeyinde sonlandırıldı. Anterolateral yönde ise deriden 5 mm içeride bırakıldı ve orta hattı geçmedi. Genel olarak, pektoralis ve/veya serratus anterior kasları, klinik olarak hastanın patolojisiyle gerekçelendirilmediği sürece CTV'ye dâhil edilmedi.

Boost PTV (Planlama Hedef Hacmi): Boost CTV hacmine üç boyutlu olarak 7 mm marj uygulanarak oluşturuldu ve kalp hariç tutuldu.

Boost PTV Eval (Değerlendirme için PTV): Boost PTV'nin önemli bir kısmı (özellikle yüzeysel kavite durumlarında) sıklıkla hastanın vücudu dışında kaldığından, Boost PTV, Boost PTV Eval adı altında kopyalanıp ve düzenlendi. Bu yapıda; ipsilateral meme dışında kalan bölümleri ve derialtı dokusunun ilk 5 mm'sini DVH analizi için oluşan build-up bölgesinin büyük kısmının çıkarılması amacıyla dışlandı ve meme dokusunun posterior sınırını aşan genişlemeleri (göğüs duvarı, pektoralis kasları ve

akciğer) dışarıda bırakıldı Boost PTV orta hattı geçmedi. DVH kısıtlamaları ve analizlerinde Boost PTV Eval kullanıldı.

Meme Hacimleri

Meme CTV: Meme CTV, anteriorda ciltten 5 mm içerde, posterior sınırı pektoralis majör ve serratus anterior kaslarının ön yüzeyine kadar konturlandı. Göğüs duvarı, kemik yapılar ve akciğer dışlandı. Genel olarak, pektoralis ve/veya serratus anterior kasları, yalnızca klinik olarak gerekli olduğunda meme CTV'ye dâhil edildi.

Meme PTV: Meme CTV hacmine üç boyutlu olarak 7 mm marj uygulanarak oluşturuldu (kalp hariç tutuldu ve orta hattı geçmedi).

Meme PTV Eval: Meme PTV'nin önemli bir bölümü genellikle hastanın vücudu dışında kaldığından, Meme PTV, Meme PTV Eval adı altında kopyalanıp ve düzenlendi. Bu yapıda anterior olarak hastanın dışında kalan kısımları ve cilt altı dokusunun ilk 5 mm'si DVH analizi için build-up bölgesinin çıkarılması amacıyla dışlandı ve posterior sınırı kaburgaların ön yüzeyini geçmeyecek şekilde sınırlandırıldı (kemik göğüs yapıları ve akciğer dışlandı). Meme PTV Eval, DVH kısıtlamaları ve analizlerinde kullanıldı.

Kontrilateral Meme: Meme konturlama atlasına uygun olarak konturlandı (114).

İpsilateral ve Kontrilateral Akciğer: Otomatik segmentasyonla konturlandıktan sonra manuel doğrulama yapıldı.

Kalp: Kalp konturlamasına, pulmoner trunkusun sol ve sağ pulmoner arterlere ayrıldığı seviyenin hemen altından başlandı. Bu seviyenin altındaki tüm mediastinal doku, büyük damarlar (asendan ve desendan aort, inferior vena kava) ve perikard dâhil edilerek "kalp" olarak konturlandı. Kalp, diyafragma düzeyine kadar ardışık tüm kesitlerde konturlandı. Eğer perikardiyal yağ mevcutsa, kontura dâhil edilmedi.

Özofagus, Spinal kord ve Karaciğer: Manuel konturlama yapıldı.

3.1.RADYOTERAPİ PLANLAMASI

RTOG 1005 protokolüne uygun olarak hedef hacim ve kritik yapılar için belirlenen doz-hacim kısıtlamaları belirtilerek ters planlama optimizasyonu kullanılarak belirlendiği VMAT IMRT tedavi planları yapıldı. Planlamada tüm meme ve boost dozlarının aynı anda verilmesini sağlayan SIB tekniği uygulandı. Tedaviler standart olarak VMAT ile yapıldı. Tüm planlamalarda, 6 MV enerjiye sahip X-ışınları kullanıldı.

Doz hedefleri belirlenirken, temel amaç hedef hacmin en az %95'inin, reçete edilen dozun en az %95'ini almasını sağlamaktır. Bu hedefe ulaşılamayan durumlarda, hedefin en az %90'ının dozun %90'ını alması kabul edilebilir bir alt sınır olarak belirlendi. PTV içindeki maksimum dozun %115'i geçmemesine özen gösterildi, ancak zorunlu hallerde %120'ye kadar olan dozlara izin verildi (Tablo 12). Riskli organlar için doz kısıtlamaları ise ilgili tablolarda belirtilen sınırlara göre yapıldı (Tablo 13). Tedavi planları Monte Carlo algoritmasına dayalı Monaco (versiyon 5.10.02) planlama sistemi yapıldı. Hastalar Elekta Infinity cihazında tedaviye alındı.

Tablo 12. PTV Meme ve PTV Boost için Değerlendirme Kriterleri

Değerlendirme alanı	İdeal	Kabul edilebilir
Breast PTV Eval	Hacminin $\geq\%95$ 'i, tüm meme için reçete edilen 40 Gy dozunun $\geq\%95$ 'ini (≥ 38 Gy) almalıdır	Hacminin $\geq\%90$ 'ı, $\geq\%90$ 'ını (≥ 36 Gy) almalıdır
	Hacminin $\leq\%30$ 'u, boost için reçete edilen 48 Gy dozunun $\geq\%100$ 'ünü almalıdır	Hacminin $\leq\%35$ 'i, boost için reçete edilen 48 Gy dozunun $\geq\%100$ 'ünü almalıdır
	Hacminin $\leq\%50$ 'si, $\geq 43,2$ Gy almalıdır	$\geq 44,8$ Gy için $\leq\%50$ olabilir
	Noktasal doz: Tüm meme için reçete edilen 40 Gy dozunun $\leq\%115$ 'i (≤ 46 Gy)	$\leq\%120$ (≤ 48 Gy)
Boost PTV Eval	Hacminin $\geq\%95$ 'i, boost dozu olan 48 Gy'nin $\geq\%95$ 'ini ($\geq 45,6$ Gy) almalıdır	Hacmin $\geq\%90$ 'ı, $\geq\%90$ 'ını ($\geq 43,2$ Gy) almalıdır
	Hacminin $\leq\%5$ 'i, boost dozunun $\geq\%110$ 'unu ($\geq 52,8$ Gy) almalıdır	Bu oran $\leq\%10$ olabilir
	Noktasal doz: Boost dozunun $\leq\%115$ 'i ($\leq 55,2$ Gy)	$\leq\%120$ ($\leq 57,6$ Gy)

Tablo 13: Kullanılan Kritik Organ Doz Kısıtlamaları

ORGANLAR	RTOG 1005 (49)	
	İdeal limit	Kabul edilebilir limit
İpsilateral Akciğer	$V16Gy \leq \%15$	$V16Gy \leq \%20$
	$V8Gy \leq \%35$	$V8Gy \leq \%40$
	$V4Gy \leq \%50$	$V4Gy \leq \%55$
Kontralateral Akciğer	$V4Gy \leq \%10$	$V4Gy \leq \%15$
Kalp	$MHD \leq 3,2 \text{ Gy}$	$MHD \leq 4 \text{ Gy}$
	$V16Gy \leq \%5 \text{ (Sol)}$	(Sol): Kalbin $\leq \%5$ 'i, $\geq 20 \text{ Gy}$
	$V16Gy \leq \%0 \text{ (Sağ)}$	(Sağ): Kalbin $\leq \%1$, $\geq 20 \text{ Gy}$
	$V8Gy \leq \%30 \text{ (Sol)}$	Sol için $\leq \%35$
	$V8Gy \leq \%10 \text{ (Sağ)}$	Sağ için $\leq \%15$
Kontralateral Meme	$D_{max} \leq 2,4 \text{ Gy}$	$D_{max} \leq 2,64 \text{ Gy}$
	Diğer Çalışmalar	
Özofagus	$D_{max} \leq 38 \text{ Gy}$ $D_{mean} \leq 8 \text{ Gy}$ Yadav ve ark. $D_{max} < 20 \text{ Gy}$ ve $D_{mean} < 5 \text{ Gy}$ (115)	
Spinal kord	Yadav ve ark. $D_{max} < 30-32 \text{ Gy}$ (115)	
Karaciğer	Spesifik bir değer olmamakla birlikte Park ve ark. çalışmalarında ortalama KC dozunu 3,26 Gy olarak hesaplamışlardır. $D_{mean} < 5 \text{ Gy}$ altı lokal hipofraksiyonel meme RT uygulamaları için görülen tipik değerdir	

3.2. İSTATİSTİK

Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics for Windows, versiyon 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (n, %); sürekli değişkenler için ise ortalama \pm standart sapma (ortalama \pm SS) veya medyan (çeyrekler arası aralık) (medyan (ÇA)) olarak sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin ikili grup analizlerinde, normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız örneklem T-Testi, normal dağılıma uymayanlar için ise Mann-Whitney U Testi'ne başvurulmuştur. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde, normal dağılım gösterenlerde Pearson, göstermeyenlerde ise Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı (r) 0,20-0,50 arası düşük, 0,50-0,70 arası orta ve 0,70-1 arası yüksek derecede korelasyon olarak yorumlanmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta Demografisi ve Tedavi Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 61 hastanın ortalama yaşı 54,39 (aralık: 37-86) idi. Hastaların 34'ü (%55,7) sol, 27'si (%44,3) sağ meme kanseri olup tamamı T1-2N0M0 evre idi. Tüm hastalara VMAT tekniği ile radyoterapi uygulandı. PTV_{meme} ve PTV_{boost} 'a sırasıyla 40 Gy/15 fx ve 48 Gy/15 fx dozları reçete edildi. Hedef hacimler incelendiğinde CTV_{meme} ortalaması 986,3 cc (aralık: 182,18-2503 cc), PTV_{meme} ortalaması 1372,5 cc (aralık: 250,4-3157 cc) olarak bulundu. Boost hacimleri için ise CTV_{boost} ortalaması 37,7 cc (aralık: 3,95-209,4 cc) ve PTV_{boost} ortalaması 65,5 cc (aralık: 10,8-276,3 cc) olarak bulundu (Tablo 14).

Hedef Hacim Dozimetrisi ve Plan Kalitesi

Radyoterapi planlarının dozimetrik değerlendirmesinde PTV_{meme} için D2% (maksimum doz) ortalaması 4892,13 cGy (aralık: 4675-5126 cGy), D98% (minimum doz) ortalaması 3755,59 cGy (aralık: 3295-4027 cGy) ve D50% ortalaması 4255,9 cGy

(aralık: 4134-4410 cGy) olarak bulundu. Reçete edilen doza göre PTV_{meme} Dmax ortalaması %108,97 (aralık: %103,54-114,47) iken, homojenite indeksi ortalaması 0,26 (aralık: 0,2-0,39) olarak hesaplandı (Tablo 14).

Risk Altındaki Organların (OAR) Dozimetrisi

Risk altındaki organlar incelendiğinde; ipsilateral akciğerin V16Gy, V8Gy ve V4Gy değerleri sırasıyla ortalama %14,05 (aralık: %8,7-18,9), %23,16 (aralık: %15,6-33,2) ve %42,95 (aralık: %26,2-61) bulundu. Kontralateral akciğer V4Gy ortalaması %2,87 (aralık: %0-12) idi. Ortalama Kalp Dozu (MHD) 3,35 Gy (aralık: 1,71-5,1 Gy) iken; V8Gy, V16Gy ve V20Gy değerleri sırasıyla ortalama %5,02 (aralık: %0-24,8), %2,07 (aralık: %0-6,5) ve %1,42 (aralık: %0-4,7) olarak hesaplandı (Tablo 14). Karşı meme hacminin ortalama değeri 1028,528 cc (aralık 135,2-2560 cc), ortalama Dmean dozu 2,41 Gy (aralık 1,06-5,46 Gy), Dmax dozu 22,04 Gy idi (aralık 6,46-36,86 Gy). Özofagusun ortalama Dmax 5,36 Gy (aralık 1,9-13,62 Gy), Dmean 2,37 Gy (aralık 1,11-6,5 Gy) olarak bulundu. Spinal kordun ortalama Dmax dozu 4,28 Gy (aralık: 1,2-10,11 Gy) iken, karaciğer için ortalama Dmean dozu 2,52 Gy (aralık: 0,75-5,7 Gy) olarak hesaplandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların (n=61) genel özellikleri

	Mean	Median	Std Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	54,39	52	10,96	37	86
CTV_{meme} hacmi (cc)	986,3	862	519,7	182,18	2503
PTV_{meme} hacmi (cc)	1372,5	1225,5	614,5	250,4	3157
CTV_{boost} hacmi (cc)	37,7	29,5	36,2	3,95	209,4
PTV_{boost} hacmi (cc)	65,5	54,8	50,8	10,8	276,3
PTV_{meme}	D2%	4892,13	4901	81	4675
	D98%	3755,59	3779	170,29	3295
	D50%	4255,90	4250	52	4134
	Dmax ≤115%	108,971	108,87	1,62	103,54
Homojenite İndeksi (HI)	0,266	0,259	0,04	0,2	0,397
İpsilateral AC (%)	V16Gy	14,05	14,1	2,41	8,7
	V8Gy	23,16	23,2	3,88	15,6
	V4Gy	42,95	41,8	7,76	26,2
Karşı AC (%)	V4Gy	2,87	1,67	3,37	0
Kalp	MHD	3,35	3,45	0,94	1,71
	V8Gy	5,02	5,04	4,84	0
	V16Gy	2,07	1,5	2,14	0
	V20Gy	1,42	0,94	1,52	0
Karşı meme	Hacim	1028,52	919,2	517,19	135,2
	Dmean	2,41	2,19	0,97	1,06
	Dmax	22,04	22,33	6,02	6,46

Özofagus	Dmax	5,36	4,7	2,69	1,9	13,62
	Dmean	2,37	2,1	1,03	1,11	6,5
Spinal kord	Dmax	4,28	3,69	2,14	1,2	10,11
Karaciğer	Dmean	2,52	1,9	1,38198	0,75	5,7

Hastaların tümör yerleşim yerleri incelendiğinde vakaların çoğunluğunun üst dış kadranda yer aldığı saptandı (n=30; %49,2). Bunu sırasıyla alt dış kadranda (n=14; %23), üst iç kadranda (n=10; %16,4), orta bölge (n=5; %8,2) ve son olarak alt iç kadranda (n=2; %3,3) izlenmekteydi (Tablo 15).

Tablo 15. Kadranlara göre tümör yerleşimleri

Yerleşim yeri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Üst İç	10	16,4
Üst Dış	30	49,2
Alt İç	2	3,3
Alt Dış	14	23
Orta	5	8,2
Toplam	61	100

Yapılan korelasyon analizlerinde PTV_{meme} hacmi ile hedef hacim ve risk altındaki organların dozimetrik parametreleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda, PTV_{meme} hacmi ile PTV_{meme} dozimetrik parametreleri (D2%, D98%, D50%, Dmax) ve homojenite indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer analiz risk altındaki organlar ile PTV_{meme} hacmi arasındaki incelendiğinde ise;

Akciğerler: İpsilateral akciğer için V4Gy ile PTV_{meme} hacmi arasında zayıf pozitif ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (r=0,451, p<0,001). V16Gy ile istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine yakın, zayıf negatif bir ilişki gözlenmiştir (r=-0,251, p=0,051). Kontralateral akciğer V4Gy ve ipsilateral akciğer V8Gy dozları ile istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (p>0,05).

Kalp, Özofagus, Spinal Kord: Kalp dozları (MHD, V8Gy, V16Gy, V20Gy) ile PTV_{meme} hacmi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Buna karşın, özofagusun Dmax (r=0,312, p=0,015) ve Dmean (r=0,363, p=0,004) dozlarının her ikisi de PTV_{meme} hacmi ile zayıf pozitif korelasyon göstermiştir. Benzer şekilde, spinal kordun Dmax dozu ile de zayıf pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r=0,318, p=0,013).

Kontralateral Meme, Karaciğer: Kontralateral memenin ortalama dozu (Dmean) ile PTV_{meme} hacmi arasında istatistiksel anlamlı zayıf negatif bir korelasyon saptanmıştır (r=-0,278, p=0,030), ancak Dmax değeri ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Son olarak, karaciğer Dmean dozu ile PTV_{meme} hacmi arasında anlamlılık düzeyine yakın zayıf pozitif bir ilişki gözlenmiştir (r=0,247, p=0,055) (Tablo 16).

Tablo 16. Tüm hasta grubunda (n=61) PTV_{meme} hacmi ile doz dağılımı ve kritik organ dozlarının korelasyonu

		r	p
PTV_{meme}	D2%	-0,232	0,071
	D98%	-0,059	0,653
	D50%	-0,212	0,100
	Dmax ≤115%	0,017	0,897
Homojenite İndeksi (HI)		-0,038	0,769
İpsilateral AC	V16Gy	-0,251	0,051**
	V8Gy	-,096	0,461
	V4Gy	,451	0,000*
Karşı AC	V4Gy	-,081	0,537
Kalp	MHD	0,144	0,267
	V16Gy	-0,041	0,756
	V20Gy	-0,054	0,678
	V8Gy	-0,055	0,676
Karşı meme	Dmean	-0,278	0,030*
	Dmax	0,146	0,262
Özofagus	Dmax	0,312	0,015*
	Dmean	0,363	0,004*
Spinal kord	Dmax	0,318	0,013*
Karaciğer	Dmean	0,247	0,055**

D2: PTV'nin en yüksek doz alan %2'lik kısmının aldığı en düşük doz

D98: PTV'nin en düşük doz alan %2'lik kısmının aldığı en yüksek doz

D50: PTV'nin %50'sinin aldığı medyan doz

HI: Homojenite indeksi, AC: Akciğer

r: Korelasyon katsayısı, p: istatistiksel anlamlılık p<0,05

*İstatistiksel anlamlı, **İstatistiksel anlamlılığa yakın

Dozimetrik Parametrelerin Kritik Organlar Üzerindeki Etkisi (Tablo 17)

D2% (Sıcak Nokta) ile İlişkili Faktörler

D2% değeri, D50% (ortanca doz) ile orta derecede pozitif bir korelasyon ($r=0,549$, $p<0,001$) ve PTV Dmax ile yine orta derecede pozitif bir korelasyon ($r=0,518$, $p<0,001$) göstermiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

D98% (Hedef Kapsamı/Soğuk Nokta) ile İlişkili Faktörler

D98% değeri, homojenite indeksi (HI) ile istatistiksel olarak çok güçlü, negatif bir korelasyon sergilemiştir ($r=-0,926$, $p<0,001$). Ayrıca, incelenen tüm kalp dozu metrikleri ile D98% arasında zayıf, negatif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Analiz sonuçlarına göre MHD ($r=-0,406$, $p=0,001$), V8Gy ($r=-0,412$, $p=0,001$), V16Gy ($r=-0,396$, $p=0,002$) ve V20Gy ($r=-0,380$, $p=0,003$) bulunmuştur. Bunlara ek olarak, karaciğerin Dmean dozu ile zayıf pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r=0,302$, $p=0,018$).

D50% (Ortanca Doz) ile İlişkili Faktörler

D50% değeri, PTV_{Boost} hacmi ($r=0,270$, $p=0,035$) ve PTV Dmax ($r=0,293$, $p=0,022$) ile istatistiksel olarak anlamlı, zayıf pozitif korelasyonlar göstermiştir.

HI (Homojenite İndeksi) ile İlişkili Faktörler

Yukarıda belirtilen D98% ile olan güçlü negatif korelasyonu dışında, incelenen diğer parametrelerle HI arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

PTV Dmax (Maksimum Doz) ile İlişkili Faktörler

PTV Dmax değeri, D2% ile orta derecede pozitif ($r=0,518$, $p<0,001$) ve D50% ile zayıf pozitif ($r=0,293$, $p=0,022$) bir korelasyon göstermiştir. Bu sonuç, PTV içindeki maksimum dozun, diğer bir sıcak nokta ölçütü olan D2% ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 17. Tüm hasta grubunda (n=61) PTV_{meme} doz metrikleri ile kritik organ dozlarının korelasyonu

		D2%	D98%	D50%	HI	PTVDmax
PTV_{meme} hacmi	r	-0,232	-0,059	-0,212	-0,038	0,017
	p	0,071	0,653	0,100	0,769	0,897
PTVBoost hacmi	r	0,212	0,065	0,270*	-0,062	-0,017
	p	0,101	0,621	0,035	0,636	0,895
D2%	r		0,166	0,549**	0,118	0,518**
	p		0,202	0,000	0,364	0,000
D98%	r	0,166		0,147	-0,926**	0,034
	p	0,202		0,258	0,000	0,793
D50%	r	0,549**	0,147		-0,073	0,293**
	p	0,000	0,258		0,575	0,022
Homojenite indeksi	r	0,118	-0,926**	-0,073		0,112
	p	0,364	0,000	0,575		0,391
PTV Dmax	r	0,518**	0,034	0,293**	0,112	
	p	0,000	0,793	0,022	0,391	
Akciğer V16Gy	r	0,113	0,143	-0,011	-0,110	0,154
	p	0,386	0,272	0,930	0,400	0,237
Akciğer V8Gy	r	0,085	0,125	-0,090	-0,082	0,046
	p	0,513	0,339	0,490	0,532	0,727
Akciğer V4Gy	r	-0,004	-0,004	-0,128	-0,032	0,088
	p	0,974	0,977	0,327	0,809	0,499
Karşı Akciğer V4Gy	r	0,056	-0,124	-0,038	0,165	-0,012
	p	0,666	0,339	0,773	0,203	0,925
MHD	r	0,061	-0,406**	-0,199	0,408**	0,064
	p	0,642	0,001	0,124	0,001	0,624
Kalp V16Gy	r	0,062	-0,396**	-0,151	0,417**	0,012
	p	0,636	0,002	0,245	0,001	0,928
Kalp V20Gy	r	0,083	-0,380**	-0,149	0,403**	0,018
	p	0,523	0,003	0,250	0,001	0,888
Kalp V8Gy	r	0,067	-0,412**	-0,228	0,438**	0,035
	p	0,609	0,001	0,077	0,000	0,790
Karşı meme Dmean	r	0,036	-0,048	-0,096	0,094	0,022
	p	0,785	0,712	0,463	0,469	0,864
Karşı meme Dmax	r	0,016	-0,153	0,037	0,126	0,091
	p	0,901	0,238	0,778	0,332	0,486
Özofagus Dmax	r	-0,050	-0,218	0,117	0,136	0,059
	p	0,702	0,091	0,371	0,297	0,654
Özofagus Dmean	r	-0,016	-0,033	0,057	-0,026	0,050
	p	0,900	0,798	0,662	0,840	0,699
Spinal kord Dmax	r	0,013	-0,145	0,067	0,089	0,080
	p	0,919	0,265	0,607	0,495	0,541
Karaciğer Dmean	r	0,174	0,302**	-0,039	-0,253**	0,099
	p	0,179	0,018	0,767	0,049	0,447

Hastaların sağ meme kanserli olgularda PTV_{meme} hacminin karaciğer ile dozimetrik ilişkisi, sol meme kanserli hastalarda ise kalp ile ilişkisi açısından dozimetrik subgrup analizi yapıldı.

Sağ meme kanserli 27 hastanın verilerine göre PTV meme hacmi ile karaciğer dozlarının tanımlayıcı istatistikleri Tablo 18’de verilmiştir.

PTV Meme Hacmi: Tedavi planlama hedef hacminin merkezi eğilim ölçüleri incelendiğinde; ortalama değer 1372,08 cc, medyan (ortanca) değer 1215 cc’dir. Verilerin yayılımına bakıldığında, ortalamanın %95’lik güven aralığı 1111,16 ile 1632,99 cc arasındadır. Standart sapma 659,57 cc olup, gözlemlenen minimum hacim 385 cc ve maksimum hacim 3157 cc’dir.

Karaciğer Dmean Dozu: Karaciğerin aldığı ortalama dozun (D_{mean}) merkezi eğilim ölçüleri birbirine oldukça yakındır: Ortalama 3,33 Gy, medyan 3,48 Gy ‘dir. Dozun yayılımı incelendiğinde, ortalamanın %95’lik güven aralığı 2,72 ile 3,92 Gy arasındadır ve standart sapması 1,51 Gy’dir. Gözlemlenen minimum doz 0,75 Gy, maksimum doz ise 5,7 Gy’dir.

Tablo 18. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) PTV_{meme} hacmi ve karaciğer dozlarının dağılımı

		İstatistik	Std. Sapma
Ortalama (Mean)		1372,07	126,93
Ortalama değer için 95% güven aralığı	Alt sınır	1111,16	
	Üst sınır	1632,99	
PTV_{meme} Hacmi	5% Kırpılmış ortalama	1330,56	
	Ortanca	1215	
	Std. sapma	659,56	
	Minimum	385	
	Maksimum	3157	
	Aralık	2772	
	Çeyrekler açıklığı	753	
	Çarpıklık (Skewness)	1,25	0,44
	Yığılma (Kurtosis)	1,19	0,87
	Ortalama (Mean)	3,32	0,29
Ortalama değer için 95% güven aralığı	Alt sınır	2,72	
	Üst sınır	3,92	
Karaciğer Dmean	5% Kırpılmış ortalama	3,34	
	Ortanca	3,48	
	Std. sapma	1,51	
	Minimum	0,75	
	Maksimum	5,7	
	Aralık	4,95	
	Çeyrekler açıklığı	3	
	Çarpıklık (Skewness)	-0,097	0,44
	Yığılma (Kurtosis)	-1,229	0,87

Sağ memeye radyoterapi uygulanan hasta alt grubunda (n=27) yapılan analiz, PTV_{meme} hacmi ile karaciğerin maruz kaldığı ortalama doz (Dmean) arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (r=0,399, p=0,039). (Tablo 19)

Tablo 19. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) PTV_{meme} hacmi ile Dmean Karaciğer dozları arasındaki korelasyon

		Karaciğer Dmean
PTV hacmi	Korelasyon katsayısı	0,399
	P değeri	0,039

Sağ Meme Kanseri Hastalarında PTV_{meme} Hacmi Eşik Değerine Göre Subgrup Analizleri (Tablo 20-22)

Literatürde PTV_{meme} hacmi için genel kabul görmüş bir eşik değer bulunmamakla birlikte, mevcut çalışmalar ve bu çalışmadaki veri dağılımı göz önüne alınarak 1200 cc'lik bir eşik (cut-off) değeri belirlenmiştir. Bu değere göre, sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalar (n=27), düşük hacimli (<1200 cc) ve yüksek hacimli (≥1200 cc) olmak üzere iki gruba ayrılmış ve her iki grubun karaciğer Dmean dozları karşılaştırılmıştır.

PTV_{meme} hacmi 1200 cc'den büyük olan grubun (n=14) ortalama karaciğer Dmean dozu (3,88 Gy), hacmi 1200 cc'den küçük olan grubun (n=13) ortalama dozundan (2,72 Gy) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p=0,04). (Tablo 20)

Tablo 20. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) cut off değerine göre Dmean karaciğer dozunun dağılımı

PTV _{meme}	Hasta sayısı	KC Dmean (Gy) Ort.	Aralık	Std. sapma	P değeri
<1200cc	13	2,72 Gy	0,89-5,29 Gy	1,41	
≥1200cc	14	3,88 Gy	0,75-5,7 Gy	1,43	0,044

T-test

Sağ memeye radyoterapi uygulanan hasta alt grubunda (n=27) yapılan analizde, PTV_{meme} hacmi ile kalp dozu parametreleri (MHD, V8Gy, V16Gy, V20Gy) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. (Tablo 21)

Tablo 21. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) PTV_{meme} hacmi ile kalp dozları arasındaki korelasyon

		MHD	V8Gy	V16Gy	V20Gy
PTV hacmi	Korelasyon katsayısı	0,001	-0,283	-0,200	-0,183
	P değeri	0,996	0,152	0,318	0,361

PTV_{meme} hacmine göre (<1200 cc ve ≥1200 cc olarak) ayrılan iki hasta grubu arasında, incelenen kalp dozu parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. MHD, düşük hacimli grupta (n=13) 2,56 Gy ve yüksek hacimli grupta (n=14) 2,40 Gy olarak bulunmuş olup, aralarındaki fark anlamlı değildir (p=0,402). V8Gy değeri düşük hacimli grupta ortalama %1,16 iken yüksek hacimli grupta %0,40 olarak ölçülmüş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,085). V16Gy (p=0,325) ve V20Gy (p=0,519) parametreleri için de gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 22)

Tablo 22. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=27) cut off değerine göre kalp dozları arasındaki korelasyon

PTV _{meme}		MHD	V8Gy	V16Gy	V20Gy
<1200cc (n=13 hasta)	Medyan	2,44 Gy	0,34	0	0
	Aralık	1,71-3,45	0-5,04	0-0,95	0-0,43
≥1200cc (n=14 hasta)	Medyan	2,23	0,4	0	0
	Aralık	1,84-3,4	0,006	0	0
	P değeri	0,402	0,085	0,325	0,519

Mann Whitney-U Test

MHD: Mean heart dose (Ortalama kalp dozu)

Sol Meme Kanseri Hastalarında PTV_{meme} Hacmine Göre Subgrup Analizleri (Tablo 23-24)

Sol memeye radyoterapi uygulanan hastaların ortalama PTV_{meme} hacmi 1372,97 cc olarak hesaplanmıştır. Bu ortalamanın %95'lik güven aralığı 1168,38 ile 1577,56 cc arasındadır. Verilerin tam ortasındaki değeri ifade eden medyan ise 1308,85'tir. Verilerin yayılımı incelendiğinde, standart sapmanın 586,36 olması, hastaların meme hacimleri arasında belirgin bir değişkenlik olduğunu göstermektedir. Gözlemlenen en küçük hacim 250,4 cc, en büyük hacim ise 3157 cc olup, bu da 3008,9'lık bir aralığa (range) işaret etmektedir. (Tablo 23)

Tablo 23. Sol memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=34) PTV_{meme} özellikleri

		İstatistik	Std. Sapma	
PTV _{meme} Hacmi	Ortalama (Mean)	1372,97	100,56	
	Ortalama değer için 95% güven aralığı	Alt sınır	1168,38	
		Üst sınır	1577,56	
	5% Kırpılmış ortalama	1352,10		
	Ortanca	1308,85		
	Std. sapma	586,36		
	Minimum	250,4		
	Maksimum	3157		
	Aralık	3008,9		
	Çeyrekler açıklığı	733,94		
	Çarpıklık (Skewness)	0,656	0,403	
	Yığılma (Kurtosis)	0,776	0,788	

Sol memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=34), PTV_{meme} hacmi ile kalp dozu metrikleri arasında yalnızca V20Gy ile zayıf negatif bir korelasyon saptanırken (r=-0,348, p=0,044); MHD, V8Gy ve V16Gy ile anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. (Tablo 24)

Tablo 24. Sol memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=34) PTV_{meme} hacmi ile kalp dozları arasındaki korelasyon

		MHD	V8Gy	V16Gy	V20Gy
PTV hacmi	Korelasyon katsayısı	0,293	-0,218	-0,327	-0,348
	P değeri	0,092	0,215	0,059	0,044

Sol Meme Kanseri Hastalarında PTV_{meme} Hacmi Eşik Değere Göre Subgrup Analizi (Tablo 25)

Sol memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=34), PTV_{meme} hacmi 1200 cc'den büyük olanların (n=20) ortalama kalp dozu (MHD), daha küçük hacimli gruptaki hastalara (n=14) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (4,19 Gy vs. 3,82 Gy; p=0,015). Buna karşın, diğer kalp dozu metrikleri olan V8Gy (p=0,538), V16Gy (p=0,493) ve V20Gy (p=0,33) için iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. (Tablo 25)

Tablo 25. Sol memeye radyoterapi uygulanan hastalarda (n=34) cut off değerine göre kalp dozları arasındaki korelasyon

PTV_{meme}		MHD	V8Gy	V16Gy	V20Gy
<1200cc (n=14 hasta)	Medyan	3,82 Gy	7,75	3,8	2,65
	Aralık	2,91-4,41	2,8-24,8	0,99-6,1	0,58-4,7
≥1200cc (n=20 hasta)	Medyan	4,19	8,6	3,52	2,22
	Aralık	3,41-5,1	2,9-12,2	1,3-6,5	0,9-4,1
	P değeri	0,015	0,538	0,493	0,33

Mann Whitney-U Test

5. TARTIŞMA

T1-2N0M0 erken evre meme kanseri nedeniyle VMAT tedavi planı ile radyoterapi planlanan 61 hastanın dahil edildiği çalışmamızda Planlama Hedef Hacminin kritik organ dozları üzerine etkileri incelenmiştir. PTV_{meme} hacim büyüklüğünün, PTV_{meme}'nin D2%, D98%, D50%, Dmax ve HI ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanamamıştır. D98% ile HI arasında güçlü negatif korelasyon ($r=-0,926$, $p<0,001$), tüm kalp doz metrikleri (MHD, V8Gy, V16Gy, V20Gy) ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p<0,05$). Genel hasta kohortunda yapılan analizlerde, PTV_{meme} hacmi ile ipsilateral akciğer V4Gy ($r=0,451$, $p<0,001$), özofagus Dmax ($r=0,312$, $p=0,015$) ve Dmean ($r=0,363$, $p=0,004$) ile spinal kord Dmax ($r=0,318$, $p=0,013$) arasında anlamlı pozitif korelasyon, karşı memenin Dmean ile anlamlı negatif korelasyon ($r=-0,278$, $p=0,030$) tespit edilmiştir. Alt grup analizinde ise PTV_{meme} hacmi ≥ 1200 cc olan hastalarda sağ memeye radyoterapi uygulananlarda karaciğerin ortalama dozunda (Dmean), sol memeye radyoterapi uygulananlarda ise kalp ortalama dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (sırasıyla $p=0,04$, $p=0,015$).

Literatürde "büyük meme" için standart bir tanımın eksikliği, çalışmaların karşılaştırılabilirliğini ve klinik kılavuzların oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Araştırmacılar genellikle sütyen kap ölçüsü veya geniş hacimsel aralıklar gibi subjektif metrikler kullanmaktadır. Pignol ve ark. sütyen bedenlerini kullanırken (94), Goldsmith ve ark. ise fotografik değerlendirmeyi ortalama meme hacimleriyle doğrulamıştır (küçük için 778 cc, orta için 1114 cc, büyük için 1357 cc) (99). Butler-Xu ve ark. ise büyük meme için ≥ 1000 cm³ eşiğini kullanmıştır (100). Çalışmamızda büyük meme hacmi olarak tüm bu çalışmaların ortalama değeri olabilecek 1200 cc büyük meme hacim sınırı olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda planlama görüntülerinden elde edilen bu değer objektif bir yaklaşım sağlayarak subjektif ölçümlerin ötesine geçerek risk değerlendirmesi ve kişiselleştirilmiş tedavi planlaması için daha geniş çapta uygulanabilir bir metrik sağlamak hedeflenmiştir.

PTV_{meme} Dozimetrik Kalitesi ile Hacim İlişkisinin Analizi

Çalışmamızda PTV_{meme} hacminin, D2%, D98%, D50%, Dmax ve HI ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu sonuç, VMAT'ın hedef hacimlere yüksek konformalite ve homojen doz dağılımı sağlama yeteneğini gösteren literatürdeki diğer çalışmalarla tutarlıdır (116,117). Bulgularımız özellikle 3B-KRT gibi eski tekniklerin kullanıldığı ve meme hacmi ile doz heterojenitesi arasında güçlü pozitif korelasyon bildiren çalışmalarla (Neal ve ark., Prabhakar ve ark) çelişmektedir (89,90). Ancak IMRT ile 3B-KRT tekniklerini karşılaştıran bir çalışmada, IMRT planlarının daha homojen doz dağılımının elde edildiği ve kritik organlarda daha etkin doz düşüşü sağlandığı gösterilmiştir (118). Bu durum VMAT tekniğinin, meme hacmindeki farklılıklara rağmen doz kalitesini ve homojenitesini koruyabildiğini göstermektedir. Çalışmamızda da tüm hastalarda VMAT tekniği ile radyoterapi planlamaları yapılmıştır.

Çalışmamızda ortalama HI değeri 0,266 olarak kaydedilmiştir. Bu değer, literatürdeki diğer IMRT/VMAT çalışmalarında belirtilen değerlerden sayısal olarak daha yüksek bulunmuştur (91). Bunun nedeni literatürde HI hesaplama yöntemleri çeşitlilik göstermesi olabilir. Çalışmamızda $(D2-D98)^{0.2} \cdot D50^{0.8}$ formülüne göre sifıra yakın değerler daha homojen kabul edilmektedir. Bu formülü kullanıyor olmamız HI değerinin diğer bazı çalışmalarla doğrudan sayısal karşılaştırmasını zorlaştırabilmektedir. HI'nın yüksek olmasının bir diğer nedeni çalışmamızda kullanılan SIB tekniğinin doğasından kaynaklanmaktadır. SIB tekniği, iç içe geçmiş PTV'ler arasında kasıtlı olarak çok keskin doz gradyanları yaratır ve bu gereklilik, her bir PTV'nin kendi içindeki yüksek homojenitesini sağlamayı zorlaştırır (119). Literatür de bu durumu doğrulamaktadır. Örneğin, glioblastoma multiforme (GBM) üzerine yapılan bir çalışmada, sıralı IMRT planlarındaki ortalama HI değeri 0,05 iken SIB-IMRT planlarında bu değer istatistiksel olarak anlamlı şekilde 0,13'e yükselmiştir (120). Bu bulgu, SIB tekniğinin homojenite üzerindeki doğrudan etkisini çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır.

Artmış homojenite indeksimize ve simülasyonların serbest solunum sırasında yapılmasına rağmen PTV_{meme} ve OAR dozları için RTOG 1005 çalışmada yer alan dozimetrik hedeflere ulaşılmıştır. Bu sonuç VMAT'ın hedef kapsamı ile homojenite

açısından güvenilir bir seçenek olduğunu göstermektedir. Bu durum, özellikle DIBH uygulamasının hasta uyumu veya diğer klinik faktörler nedeniyle mümkün olmadığı vakalarda önemli bir pratik avantaj sunmaktadır

D98% (Minimum Doz Kapsamı) ve Homojenite

Daha iyi hedef kapsamının aynı zamanda daha iyi organ korumasıyla ilişkili olduğu bulgusu literatürde gösterilmiştir. IMRT ile 3B-KRT tekniklerini karşılaştıran bir çalışmada, IMRT planlarının hem PTV kapsamını (daha iyi D98%) ve homojeniteyi (daha iyi HI) önemli ölçüde iyileştirdiği, hem de kalbin aldığı yüksek doz hacmini (V25) anlamlı derecede düşürdüğü raporlanmıştır (118). Benzer şekilde çalışmamızda, PTV'ye verilen minimum dozu temsil eden D98% parametresi hem HI ($r=-0,926$, $p<0,001$) hem de tüm kalp doz metrikleri (MHD, V8Gy vb.) ile güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonlar göstermektedir. Bu çifte korelasyon, PTV içindeki "soğuk noktaların" azaltılmasına (D98%'i artırma) öncelik verilmesinin sadece hedef kapsamını iyileştirmekle kalmayıp aynı zamanda hem genel plan kalitesini artırdığını hem de kardiyak maruziyeti eş zamanlı olarak azaltabildiğini gösteren önemli bir klinik çıkarım sunmaktadır. Kardiyak doz maruziyetindeki azalma D98%'deki iyileşmenin yüksek doz alanlarını sınırlandırarak tedavi alanında homojen doz dağılımına neden olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (ICRU) tarafından önerilen $HI = (D2\% - D98\%)/D50\%$ gibi formüllerde D98% değeri doğrudan bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (5). Dolayısıyla PTV içindeki soğuk noktaları azaltarak D98% değerini artırmak, diğer parametreler sabit kaldığında HI değerini matematiksel olarak kaçınılmaz bir şekilde iyileştirir. Çalışmamızda da D98% parametresi ile HI'deki iyileşmenin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.

PTV_{meme} Hacmi ile Karaciğer Dmean İlişkisinin Analizi

Çalışmamızda, tüm hasta kohortu analiz edildiğinde PTV_{meme} hacmi ile karaciğerin ortalama dozu (Dmean) arasında istatistiksel anlamlılığa yakın, zayıf pozitif bir korelasyon ($r=0,247$, $p=0,055$) gözlemlenmiştir. Sağ memeye radyoterapi uygulanan hastalarda ise PTV_{meme} hacmi artışının olumsuz etkisi çok daha belirgindir. PTV_{meme} hacmi 1200 cc ve üzerinde olan sağ meme kanserli olgularda karaciğer

Dmean değeri, 1200 cc'nin altında olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (3,88 Gy vs. 2,72 Gy, $p=0,04$). Bu bulgu, karaciğerin sağ memeye anatomik yakınlığı göz önüne alındığında beklenen bir sonuçtur ve PTV_{meme} hacmi arttıkça radyasyon alanının karaciğeri daha fazla kapsadığını göstermektedir. Dolayısıyla, özellikle büyük hacimli sağ meme kanseri olgularında, taraf spesifik planlama ve karaciğerin titizlikle konturlanması kritik önem taşımaktadır.

Literatürdeki çalışmalar, ortalama karaciğer dozu konusunda farklı sonuçlar bildirirse de bulgularımızla karşılaştırılabilir veriler sunmaktadır. IMRT ve VMAT'ın uygulandığı çok merkezli bir çalışma, medyan karaciğer Dmean değerini 2,03-2,08 Gy olarak raporlarken, bu değer 0,15 Gy ile 14,97 Gy arasında değişebildiğini belirtmiştir (121). Sobocka-Kurdyk ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, IMRT planlarının 3B-KRT'ye kıyasla karaciğer Dmean'inde anlamlı artışa neden olduğunu bulmuştur (122). Park ve ark. ortalama karaciğer Dmean'ini 3,26 Gy olarak hesaplamıştır (123) ve bu değer çalışmamızın genel ortalaması olan 2,52 Gy ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Literatürdeki geniş doz aralığının görülmesi, tek başına PTV hacminin ötesinde başka faktörlerin de karaciğer dozunu önemli ölçüde etkilediğini düşündürmektedir. Solunum yönetimi bu faktörlerin başında gelmektedir. Serbest solunum (FB) ve DIBH tekniklerini karşılaştıran bir çalışma, FB grubunda ortalama karaciğer dozunu DIBH grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulmuştur ($5,59 \pm 2,07$ Gy vs. $2,54 \pm 1,40$ Gy; $p = 0,0003$) (124). Klasik radyasyona bağlı karaciğer hasarı (RILD) için tanımlanan standart tolerans dozları, genellikle karaciğere yönelik ablatif radyoterapide görülen çok daha yüksek dozlar (ortalama doz $>30-32$ Gy) için geçerlidir. Meme radyoterapisindeki düşük tesadüfi dozlar bu eşiklerin çok altında kaldığından, Amerikan Radyasyon Onkolojisi Derneği (ASTRO) ve Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) gibi önde gelen kuruluşların tüm meme ışınlamasına yönelik kılavuzları, genellikle kalp ve akciğerlere odaklanır ve karaciğer için spesifik bir doz kısıtlaması belirtmez (4,54). Aynı zamanda çalışmamızda doz kısıtlamalarını referans aldığımız RTOG 1005 çalışmasında da karaciğere yönelik doz sınırlaması belirtilmemiştir (49). Bunun nedeni ortalama karaciğer dozlarının genellikle RILD için belirlenen eşiklerin altında kalmasından kaynaklanmış olabilir. Ancak özellikle bizim çalışmamızda da olduğu gibi PTV hacmi büyük olan sağ meme

hastalarında, sistemik tedavi ve hormonoterapilerin olası hepatotoksitesisi veya önceden karaciğer hasarı bulunan hastalarda bu düşük dozlar bile risk oluşturabilir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada karaciğer fonksiyon testleri değişiklikleri için 2,08 Gy'in altındaki medyan karaciğer Dmean'inin anlamlı olduğunu bulunmuştur (121). Bu çalışmaya göre sağ meme kanseri için ortalama karaciğer dozu ≤ 4 Gy'nin faydalı bir doz kriteri olarak önerilmektedir (121). Çalışmamızda 1200 cc'den büyük sağ meme olgularında ortalama doz 3,88 Gy (aralık 0,75-5,7 Gy) olup bu hastaların tedavi planlamalarında karaciğer dozunun dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Karaciğer dozunu etkileyen bir diğer önemli faktör de kullanılan radyoterapi tekniğidir. Geleneksel 3B-KRT, basit teğetsel alanlar kullandığı için daha az düşük doz yayılımına neden olabilir. Buna karşılık IMRT ve VMAT gibi modern teknikler, daha iyi hedef uyumu sağlamak için çok sayıda ışın veya ark kullanır ancak bu durum genellikle karaciğer gibi komşu organlarda "düşük doz banyosu" yaratarak ortalama dozu artırır (117). Bir çalışma 3B-KRT'nin anlamlı derecede daha düşük ortalama karaciğer dozu (1,22 Gy) ile sonuçlandığını, 5 alanlı bir IMRT planının (6,56 Gy) ve VMAT'ın (4,23 Gy) ise daha yüksek dozlara neden olduğunu bulmuştur (116). Başka bir çalışma da IMRT planlarının 3B-KRT'ye göre karaciğer için anlamlı ölçüde daha yüksek Dmean, V5Gy ve V10Gy değerlerine sahip olduğunu göstermiştir (122). Bununla birlikte VMAT'nin karaciğere verilen maksimum dozu düşürmede daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Nitekim bir çalışmada, 3B-KRT için ortalama maksimum karaciğer dozu 41,73 Gy gibi yüksek bir değerdeyken, VMAT için bu değer 20,48 Gy olarak rapor edilmiştir (125). Bu bulgu, VMAT'nin alan kenarına en yakın küçük karaciğer hacmini yüksek dozlardan daha etkin bir şekilde koruduğunu göstermektedir. Çalışmamızda VMAT tekniği ile tedavi edilen meme hastalarının dozimetrik analizi yapılmıştır. Buna göre meme hacminden bağımsız olarak tüm sağ meme kanseri hastalarında karaciğerin maruz kaldığı doz aralığı 0,75 Gy-5,7 Gy aralığında değişmekte olup ortalama değer 3,33 Gy olarak bulunmuştur. Bu doz Güzelöz ve ark. çalışmasında belirtilen Dmean ≤ 4 Gy'in altında olmakla beraber tedavi planlamasında karaciğerin dikkate alınmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır (121).

Sol Memeye Radyoterapi Uygulanan Hastalarda PTV_{meme} Hacmi ile Kalp Dozlarının İlişkisinin Analizi

Darby ve ark. MHD ile majör koroner olaylar arasında doğrusal doz-yanıt ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur (7). Çalışmamızda MHD ile PTV_{meme} hacmi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak sol memeye radyoterapi uygulanan olgularda PTV_{meme} hacminin ≥ 1200 cc olması, kalbin ortalama dozunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa yol açmıştır (4,22 Gy'ye karşılık < 1200 cc için 3,81 Gy; $p=0,015$). Genel kohortta kalp dozları ile PTV_{meme} hacmi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamış olması, sağ taraflı olguların da dahil edilmesiyle bu kardiyak doz üzerindeki etkinin seyreltilmesinden kaynaklanmaktadır. Sol meme hacminin artmasıyla MHD'nin yükselmesi, anatomik yakınlık ve daha büyük hedef hacimlerin OAR maruziyetini artırabileceği genel anlayışıyla uyumludur.

Bununla birlikte literatürde, PTV hacmi ile kalp dozu arasındaki ilişkinin her zaman doğrusal olmadığını gösteren çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Czeremczynska ve ark. çalışmasında hastalar, MKC ve mastektomi olarak ayrılmış ve ardından PTV hacmine göre alt gruplara bölünmüştür (126). MKC grubunda, PTV hacmi > 1154 cc olan hastaların (medyan 1178 cc), PTV hacmi ≤ 1154 cc olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bir MHD aldığı gözlemlenmiştir (sırasıyla 4,5 Gy'ye karşı 6,2 Gy, $p=0,001$). Mastektomi grubunda da benzer bir eğilim görülmüş, daha büyük PTV'ye sahip hastalar daha küçük PTV'li hastalara göre daha düşük MHD almıştır (sırasıyla 4,5 Gy'ye karşı 7,1 Gy, $p<0,0001$). Bu bulgu çalışmamızda saptadığımız büyük PTV, daha yüksek kalp dozu" hipoteziyle çelişmektedir. Araştırmacılar, bu paradoksal durumun altında yatan nedenin, PTV hacminin tek başına bağımsız bir belirteç olmaması ve özellikle akciğer hacmi gibi diğer anatomik faktörlerden etkilenen bir karıştırıcı değişken olmasından kaynaklandığını vurgulamıştır. Çalışmada MHD'si düşük olan hastaların daha büyük sol akciğer hacmine sahip olduğu saptanmıştır (medyan 1244 cc'ye karşı 1056 cc, $p<0,0001$). Daha büyük bir akciğer hacmi, kalp ile teğetsel radyasyon alanları arasında doğal bir tampon görevi görerek kalbi korumaktadır. Aynı zamanda literatürde başka çalışmalarda da daha büyük ipsilateral ve toplam akciğer hacminin, daha düşük kalp dozları ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu doğrulanmaktadır. Chang ve ark. çalışmasında daha büyük ipsilateral akciğer hacmi (ILV) ve toplam akciğer hacmi

(TLV), kalp ve LAD'a daha düşük dozlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu ve anlamlı kardiyak koruma için $ILV \geq 950 \text{ cm}^3$ veya $TLV \geq 2200 \text{ cm}^3$ gibi optimal kesme değerleri belirlenmiştir (127).

PTV hacmi tek başına zayıf bir belirteç olsa da çalışmamızdaki $\geq 1200 \text{ cc}$ eşiğinin artan MHD ile ilişkisi, büyük PTV hacimlerinde kalp korumanın pratikteki zorluğunu göstermektedir. DEGRO kılavuzları MHD için $< 2,5 \text{ Gy}$ gibi sıkı bir limit önerirken (55), çalışmamızda $PTV_{\text{meme}} \geq 1200 \text{ cc}$ olan vakalardaki ortalama $4,22 \text{ Gy}$ 'lik MHD değerimiz, DIBH gibi ek teknikler olmadan bu sıkı limitleri karşılamanın zorluğunu ortaya koymaktadır. Yine de bu doz, literatürdeki ortalamalarla karşılaştırılabilir ve RTOG 1005'in kabul edilebilir sınırı olan $\leq 4 \text{ Gy}$ 'nin hemen üzerinde, klinik olarak yönetilebilir bir aralıkta kalmaktadır (49,128). Bu nedenle, 1200 cc 'lik PTV_{meme} eşiği, "sol taraflı hastalık" gibi genel ifadelerin ötesine geçerek, planlama sırasında daha fazla dikkat ve ek kalp koruyucu teknik gerektiren (DIBH gibi) yüksek riskli grubu tanımlamak için klinik olarak önemli ve uygulanabilir bir parametre sunmaktadır (55).

Sol meme kanseri radyoterapisinde MHD gibi diğer doz sınırlamalarının da (V8, V16, V20 gibi) önemi mevcuttur (49,71). Çalışmamızda PTV_{meme} hacmi ile RTOG 1005'te önerilen doz kısıtlamalarından sadece V20 ile negatif korelasyon bulunmuştur. Bunun nedeninin VMAT optimizasyonunun yüksek doz sıcak noktalarını ($V20\text{Gy}$) etkin bir şekilde yöneterek dozu daha geniş bir alana yaydığını, ortalama doz hafifçe artsa bile yüksek doz maruziyetini azalttığından kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu olay Prosun ve ark. dozimetrik çalışmasında gösterdiği gibi VMAT'ın yüksek doz hacimlerini azaltma yeteneğinin bir yansımasından olabilir (129).

PTV_{meme} Hacmi - Akciğer Dozlarının İlişkisinin Analizi

Literatürde özellikle V16Gy ve V20Gy gibi akciğer doz kısıtlamalarının en aza indirilmesinin klinik olarak anlamlı (Grade ≥ 2) radyasyon pnömonisini önlediği bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (130). Çalışmamızda RTOG 1005'in akciğer ile ilgili doz kısıtlamaları olan ipsilateral V4, V8, V16 değerlendirildiğinde PTV_{meme} hacmi ile ipsilateral akciğer V4Gy arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir korelasyon ($r=0,451$, $p<0,001$) saptanırken, V16Gy ile istatistiksel anlamlılığa yakın negatif bir

korelasyon ($r=-0,251$, $p=0,051$) gözlemlenmiştir. Ancak PTV_{meme} hacmi ile ipsilateral V8Gy ve kontralateral akciğer V4Gy dozları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Ortalama V16Gy (%14,05) ve V4Gy (%42,95) değerlerimiz, ESTRO/eviQ ve RTOG 1005 gibi önde gelen kılavuzların belirlediği kabul edilebilir doz kısıtlamalarının (sırasıyla $< \%15$ ve $\leq \%55$) içinde kalmaktadır (49,54). Bu durum, gözlemlediğimiz doz dağılımının klinik olarak yönetilebilir sınırlar içinde olduğunu en baştan teyit etmektedir. Gözlemlediğimiz bu ters yönlü korelasyonlar, VMAT optimizasyonunun büyük meme hacimleri için uyguladığı stratejik bir doz dağılımını yansıtmaktadır. Daha büyük bir hedef hacimle karşılaşıldığında, planlama sistemi hedef içi homojeniteyi korumak ve sıcak noktaları önlemek amacıyla dozu daha geniş bir alana yayar. Bu durum, "düşük doz banyosu" olarak bilinen fenomene yol açarak ipsilateral akciğerin daha büyük bir hacminin çok düşük dozlar (V4Gy) almasına neden olur. Ancak bu stratejinin diğer yüzünde, optimizasyon algoritması aynı zamanda daha yüksek ve potansiyel olarak toksik dozları (V16Gy) kritik akciğer dokusundan aktif olarak uzaklaştırır. Dolayısıyla VMAT, yüksek doz riskini azaltmak karşılığında düşük doz yayılımını bir değiş-tokuş olarak kullanmaktadır (129). Bu stratejik yaklaşım OAR yönetiminde yüksek doz toksisitelerini (örn. radyasyon pnömonisi) azaltmaya öncelik vermesine neden olur.

PTV_{meme} Hacmi - Kontralateral Meme Dozlarının İlişkisinin Analizi

Çalışmamızda, PTV_{meme} hacmi ile kontralateral meme D_{mean} arasında anlamlı bir negatif korelasyon ($r=-0,278$, $p=0,030$) tespit edilmiştir. Daha büyük bir hacmin daha fazla saçılıma yol açması beklenirken gözlemlediğimiz bu paradoksal bulgu, literatürle tutarlıdır. Batumalai ve ark. meme hacmi arttıkça kontralateral meme dozunun azaldığını bildirmiştir (60). Bu negatif korelasyonun altında iki olası mekanizma yatmaktadır. Birincisi, daha büyük bir ipsilateral meme, daha büyük bir kontralateral meme anlamına gelir. Bu da primer ışın demeti ile karşı meme arasında daha fazla fiziksel mesafe ve atenüasyon sağlayan doku kütlesi bulunduğu işaret etmektedir. İkincisi ise VMAT optimizasyon algoritmalarının, saçılımı kontralateral taraftan aktif olarak uzaklaştıran optimize edilmiş ışın geometrileri oluşturmasıdır.

Çalışmamızda elde edilen ortalama D_{mean} (2,41 Gy), ESTRO/eviQ'in ideal önerisi olan $< 1,5$ Gy (optimal $< 0,5$ Gy) değerinden daha yüksektir (54). Bu durum,

muhtemelen VMAT tekniğinin doğasından kaynaklanmaktadır. Modern teknikler olan VMAT ve IMRT, hedef uyumunu artırırken genellikle "düşük doz banyosu" yaratarak 3B-KRT'ye kıyasla karşı meme gibi uzak organlara daha yüksek ortalama doz verebilmektedir. VMAT ile 3B-KRT'nin meme dozları üzerindeki etkisini kıyaslayan bir çalışmada VMAT'ın Dmean'de +1,43 Gy'lik bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (108). Dolayısıyla, hacim arttıkça dozun düşme eğilimi olsa da başlangıç VMAT dozu geleneksel tekniklerden daha yüksek olabilmektedir.

Çalışmamızda kontralateral memenin ortalama Dmax değerinin 22,04 Gy olarak saptanması, RTOG 1005'in kabul edilebilir limiti olan $\leq 2,64$ Gy'den önemli ölçüde yüksektir (49). Ortalama dozun düşük olmasına rağmen bu denli yüksek bir Dmax değeri, karşı memede lokalize "sıcak noktaların" oluştuğuna ve yüksek doz izodoz çizgilerinin bu organdan yeterince uzak tutulamadığına işaret etmektedir. Bu durum, ikincil kanser riski düşünüldüğünde Dmax değerinin önemini vurgulamaktadır (9). Gözlemlediğimiz bu yüksek Dmax değerleri çalışmamızdaki VMAT planlama sırasında diğer kritik organlarla doz kısıtlamaları birlikte değerlendirildiğinde karşı meme koruma açısından tam olarak optimize edilmemiş olabileceğini düşündürmektedir.

PTV_{meme} Hacmi - Özofagus ve Spinal Kord Dozlarının İlişkisinin Analizi

Çalışmamızda, PTV_{meme} hacmi ile özofagus Dmax ($r=0,312$, $p=0,015$), Dmean ($r=0,363$, $p=0,004$) ve spinal kord Dmax ($r=0,318$, $p=0,013$) arasında pozitif korelasyonlar gözlenmiştir. Bu bulgular, meme hacmi arttıkça gövdenin daha derinlerinde yer alan merkezi organların (özofagus, spinal kord) daha yüksek radyasyon dozları aldığını göstermektedir. Bu durum muhtemelen daha büyük meme hacimlerini kapsamak doz saçılımının daha fazla olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ancak gözlemlediğimiz bu istatistiksel korelasyonların klinik önemi, çalışmamızdaki mutlak doz değerleri göz önüne alındığında sınırlıdır. Ortalama özofagus Dmax (5,36 Gy) ve Dmean (2,37 Gy) değerlerimiz, bilinen toksisite eşiklerinin oldukça altındadır. Bu düşük dozların temel nedeni, çalışmamızdaki T1-2 N0 M0 hasta grubunda özofajit için asıl risk faktörü olan bölgesel lenf nodu ışınlanmasının yapılmamış olmasıdır. Literatürde özofagus toksisitesinin genellikle bölgesel nodal radyoterapi uygulanan hastalarda görüldüğünü ve yüksek dozlarla

ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (örn. $D_{max} \leq 38$ Gy) (82). Ji ve ark., bölgesel nodal ışınlama alan hastalarda özofajit için güçlü öngörücü olarak 30 Gy (AV30Gy) ve 35 Gy (AV35Gy) alan mutlak özofagus hacimlerini tanımlamıştır (81). Bu değer çalışmamızdaki özofagus doz değerlerinin oldukça üstündedir.

Benzer şekilde çalışmamızdaki ortalama spinal kord D_{max} değeri de (4,28 Gy) miyelopati için belirlenen tolerans dozlarına kıyasla son derece düşüktür (84). Benzer şekilde nodal radyoterapi uygulanmaması nedeniyle spinal kordun radyasyona bağlı miyelopati riski ihmal edilebilir düzeydedir. Sonuç olarak bulgularımız, modern VMAT planlamasının, hedef hacimler artsa bile bölgesel lenf nodu ışınlanması almayan bu spesifik hasta grubunda merkezi organları etkin bir şekilde koruduğunu ve ciddi toksisite riskinin minimum olduğunu vurgulamaktadır.

Çalışmamızın Güçlü Yönleri

Çalışmamızın metodolojik sağlamlığı ve güncelliği, önemli güçlü yönlerindedir. Klinik pratikte meme radyoterapisinde güncel kılavuzların önerdiği hipofraksiyone VMAT radyoterapi kullanılmış olup aynı zamanda SIB tekniği ile tedavi planlaması yapılmıştır (40). Ayrıca, konturlama ve planlama süreçlerinde RTOG 1005 gibi uluslararası standartlara bağlı kalınarak çalışmanın karşılaştırılabilirliği artırılmıştır. Tek merkezli bir çalışma olması ise protokollerdeki tutarlılık sayesinde değişkenliği azaltmış, bulgularımızın iç geçerliliğini güçlendirmiştir. Konturlama ve plan değerlendirme aynı hekim tarafından yapılırken, fizik planlarının tamamı da tek medikal fizik uzmanı tarafından yapılmıştır.

Analizlerimizin derinliği ve kapsamı da çalışmamızın gücünü pekiştirmektedir. Değerlendirmeler, gerçek hasta verileri üzerinden yapılmış olup, kalp, akciğerler, kontralateral meme, özofagus, spinal kord ve karaciğer gibi çok sayıda kritik organı ve bunlara ait spesifik doz metriklerini içermektedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürdeki dozimetrik çalışmalarda sadece HI üzerinden değerlendirme yapılmışken, çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak HI yanında diğer (D2, D98, D50) parametrelerine de bakılan ilk çalışmadır. Bu nedenle meme hacmi gibi kritik bir hasta faktörünün dozimetrik etkilerinin detaylı incelenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları için değerli bilgiler sunmaktadır.

Klinik açıdan en temel katkımız ise hedef dokuda homojen doz dağılımı sağlarken, dozimetriyi olumsuz etkileyen spesifik ve kantitatif bir PTV_{meme} hacmi eşiği belirlememizdir. Buna ek olarak sağ ve sol meme olgularını ayrı ayrı analiz etmemiz, kişiselleştirilmiş tedavi planlaması için pratik bir araç sunarken, karaciğer ve solda kalp gibi taraf spesifik riskleri net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif ve tek merkezli tasarımı, bulguların genellenebilirliğini sınırlayan temel bir faktördür. Benzer şekilde, 61 hastadan oluşan nispeten küçük örneklem büyüklüğü, istatistiksel gücü kısıtlayabilir. Bu nedenle, gözlemlediğimiz korelasyonların ve belirlediğimiz eşik değerlerin daha geniş, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Bir diğer önemli kısıtlılık, çalışmamızın öncelikli olarak dozimetrik parametrelere odaklanmasıdır. Dozimetrik bulgular klinik olarak yol gösterici olsa da bu bulguların nihai anlamı uzun vadeli toksisiteler (örn. kardiyak olaylar, akciğer fibrozisi, kronik özofajit) ve hastaların bildirdiği yaşam kalitesi gibi gerçek klinik sonuçlarla ilişkilendirilerek pekiştirilmelidir. Çalışmamız bu doğrudan klinik korelasyonu sağlamamaktadır.

Son olarak, çalışmamızın önerdiği 1200 cc'lik PTV_{meme} eşiği, verilere dayalı objektif bir metrik sunsa da literatürde "büyük meme" tanımındaki genel tutarsızlık devam etmektedir. Bu durum, bulgularımızın diğer çalışmalarla karşılaştırılmasını zorlaştırmakta ve önerdiğimiz eşiğin yaygın kullanıma geçmeden önce harici olarak doğrulanmasını zorunlu kılmaktadır.

6. SONUÇ

T1-2N0M0 erken evre meme kanseri nedeniyle VMAT tedavi planı ve SIB tekniği ile radyoterapi planlanan hastalarımızda PTV_{meme} hacminin kritik organ dozları üzerine etkileri incelenmiştir. PTV_{meme} hacim büyüklüğünün, PTV_{meme}'nin D2%, D98%, D50%, Dmax ve HI ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmamışken, bu ilişki D98% ile HI güçlü negatif korelasyon şeklinde bulunmuştur. PTV_{meme} hacmi tüm kalp doz metrikleri (MHD, V8Gy, V16Gy, V20Gy) ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Genel hasta kohortunda yapılan analizlerde, PTV_{meme} hacmi ile ipsilateral akciğer V4Gy, özofagus Dmax ve Dmean ile spinal kord Dmax arasında anlamlı pozitif korelasyon, karşı memenin Dmean ile anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. PTV_{meme} hacmi ≥ 1200 cc olan hastalarda sağ memeye radyoterapi uygulananlarda karaciğer Dmean, sol memede kalp Dmean değerinde istatistiksel olarak anlamlı artmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, vd. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, vd. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 12 Kasım 2011;378(9804):1707-16.
3. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, vd. 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 Lond Engl.* 17 Aralık 2005;366(9503):2087-106.
4. Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, vd. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 01 Mayıs 2018;8(3):145-52.
5. Hodapp N. [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* Ocak 2012;188(1):97-9.
6. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, vd. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 Mart 2010;76(3 Suppl):S3-9.
7. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, vd. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 14 Mart 2013;368(11):987-98.
8. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FMS, Bradley JD, Vogelius IS, vd. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 Mart 2010;76(3 Suppl):S70-76.
9. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, Boice JD, Shore RE, Andersson M, vd. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 Kasım 2008;72(4):1021-30.
10. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, vd. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* Nisan 2011;12(4):353-60.
11. Ratosa I, Jenko A, Oblak I. Breast size impact on adjuvant radiotherapy adverse effects and dose parameters in treatment planning. *Radiol Oncol.* 02 Ağustos 2018;52(3):233-44.
12. Baycan D, Karacetin D, Balkanay AY, Barut Y. Field-in-field IMRT versus 3D-CRT of the breast. Cardiac vessels, ipsilateral lung, and contralateral breast absorbed doses in patients with left-sided lumpectomy: a dosimetric comparison. *Jpn J Radiol.* Aralık 2012;30(10):819-23.
13. Correlation of breast dose heterogeneity with breast size using 3D CT planning and dose-volume histograms - PubMed [Internet]. [a.yer 14 Nisan 2025]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7631027/>
14. Muren LP, Maurstad G, Hafslund R, Anker G, Dahl O. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol.* 01 Şubat 2002;62(2):173-83.
15. Thakur N, Kaur H, Kaur S, Sharma R, Lehal P, Sharma A. Dosimetric Comparison of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT) for

Synchronous Bilateral Breast Cancer Irradiation: A Planning Study. *Asian Pac J Cancer Care*. 10 Şubat 2024;9(1):43-8.

16. Turkey Breast Cancer Statistics 2022 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>].

17. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, vd. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast Off J Eur Soc Mastology*. 02 Eylül 2022;66:15-23.

18. Arzanova E, Mayrovitz HN. The Epidemiology of Breast Cancer. İçinde: Mayrovitz HN, editör. *Breast Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [a.yer 06 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583819/>

19. Hassiotou F, Geddes D. Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clin Anat N Y N*. Ocak 2013;26(1):29-48.

20. Howard BA, Gusterson BA. Human breast development. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. Nisan 2000;5(2):119-37.

21. Russo J, Russo IH. Development of the human mammary gland. In: Neville MC, Daniel CW, editors. *The Mammary Gland*. Springer; 2000. p. 67–93.

22. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, vd. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. Ağustos 2020;77(2):181-5.

23. Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, Freedman RA, Smith RA, Star J, vd. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(6):477-95.

24. Özmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients). *J Breast Health*. 01 Nisan 2014;10(2):98-105.

25. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. Aralık 2016;59(4):651-72.

26. Weiderpass E, Meo M, Vainio H. Risk Factors for Breast Cancer, Including Occupational Exposures. *Saf Health Work*. Mart 2011;2(1):1-8.

27. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers*. 25 Ağustos 2021;13(17):4287.

28. Bhushan A, Gonsalves A, Menon JU. Current State of Breast Cancer Diagnosis, Treatment, and Theranostics. *Pharmaceutics*. 14 Mayıs 2021;13(5):723.

29. US Preventive Services Task Force, Nicholson WK, Silverstein M, Wong JB, Barry MJ, Chelmos D, vd. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 11 Haziran 2024;331(22):1918-30.

30. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, vd. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. Temmuz 2024;22(5):331-57.

31. Mamounas EP. NSABP Breast Cancer Clinical Trials: Recent Results and Future Directions. *Clin Med Res*. Ekim 2003;1(4):309-26.

32. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, vd. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Temmuz 2013;31(19):2382-7.

33. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* Mart 2015;16(3):266-73.
34. Tamoxifen with or without Breast Irradiation in Women 50 Years of Age or Older with Early Breast Cancer | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [a.yer 09 Haziran 2025]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040595>
35. Pötter R, Gnant M, Kwasny W, Tausch C, Handl-Zeller L, Pakisch B, vd. Lumpectomy Plus Tamoxifen or Anastrozole With or Without Whole Breast Irradiation in Women With Favorable Early Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 Haziran 2007;68(2):334-40.
36. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and noninvasive carcinoma of the breast: NSABP trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *World J Surg.* 1994;18(1):63-9.
37. Dzhugashvili M, Veldeman L, Kirby AM. The role of the radiation therapy breast boost in the 2020s. *Breast Off J Eur Soc Mastology.* 17 Mart 2023;69:299-305.
38. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, vd. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 Ağustos 2007;25(22):3259-65.
39. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, Weltens C, Fourquet A, Jager J, vd. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Ocak 2015;16(1):47-56.
40. NCCN Breast Cancer 2025. Erişim adresi: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>
41. Freitas NMA, Rosa AA, Marta GN, Hanna SA, Hanriot R de M, Borges ABB, vd. Recommendations for hypofractionated whole-breast irradiation. *Rev Assoc Médica Bras.* Eylül 2018;64:770-7.
42. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, vd. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* Nisan 2008;9(4):331-41.
43. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 29 Mart 2008;371(9618):1098-107.
44. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, vd. Randomized Trial of Breast Irradiation Schedules After Lumpectomy for Women With Lymph Node-Negative Breast Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 07 Ağustos 2002;94(15):1143-50.
45. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, vd. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 11 Şubat 2010;362(6):513-20.
46. Offersen BV, Alsner J, Nielsen HM, Jakobsen EH, Nielsen MH, Krause M, vd. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients With Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 Kasım 2020;38(31):3615-25.
47. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, vd. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 Ekim 2020;38(28):3261-72.

48. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, vd. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 23 Mayıs 2020;395(10237):1613-26.
49. Vicini FA, Winter K, Freedman GM, Arthur DW, Hayman JA, Rosenstein BS, vd. NRG RTOG 1005: A Phase III Trial of Hypo Fractionated Whole Breast Irradiation with Concurrent Boost vs. Conventional Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost Following Lumpectomy for High Risk Early-Stage Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 Kasım 2022;114(3):S1.
50. Coles CE, Haviland JS, Kirby AM, Griffin CL, Sydenham MA, Titley JC, vd. Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 24 Haziran 2023;401(10394):2124-37.
51. Freedman GM, Anderson PR, Bleicher RJ, Litwin S, Li T, Swaby RF, vd. Five-year Local Control on a Phase II Study of Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy with an Incorporated Boost for Early Stage Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 Kasım 2012;84(4):888-93.
52. Formenti SC, Gidea-Addeo D, Goldberg JD, Roses DF, Guth A, Rosenstein BS, vd. Phase I-II trial of prone accelerated intensity modulated radiation therapy to the breast to optimally spare normal tissue. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 01 Haziran 2007;25(16):2236-42.
53. Chadha M, Woode R, Sillanpaa J, Lucido D, Boolbol SK, Kirstein L, vd. Early-stage breast cancer treated with 3-week accelerated whole-breast radiation therapy and concomitant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 01 Mayıs 2013;86(1):40-4.
54. 3650-Breast invasive cancer adjuvant whole breast EBRT | eviQ [Internet]. [a.yer 08 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.eviq.org.au/radiation-oncology/breast/3650-breast-invasive-cancer-adjuvant-whole-breast>
55. Duma MN, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, vd. Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* Ekim 2019;195(10):861-71.
56. Lai J, Luo Z, Hu H, Lu J, Wu J, Lan L, vd. SGRT-based DIBH radiotherapy practice for right-sided breast cancer combined with RNI: A retrospective study on dosimetry and setup accuracy. *J Appl Clin Med Phys* [Internet]. 2023 [a.yer 06 Mayıs 2025];24(8). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1002/acm2.13998>
57. Krengli M, Masini L, Caltavuturo T, Pisani C, Apicella G, Negri E, vd. Prone versus supine position for adjuvant breast radiotherapy: a prospective study in patients with pendulous breasts. *Radiat Oncol Lond Engl.* 08 Ekim 2013;8:232.
58. Wang R, Shen J, Yan H, Gao X, Dong T, Li S, vd. Dosimetric comparison between intensity-modulated radiotherapy and volumetric-modulated arc therapy in patients of left-sided breast cancer treated with modified radical mastectomy. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022 [a.yer 06 Mayıs 2025];101(2). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000028427>
59. Boggula S, Gopal A, Mulinti S, Raju AK. A Comparative Analysis of Acute Toxicities in Hypofractionated Radiotherapy Versus Conventional Radiotherapy in Early-Stage Breast Cancer After Breast Conservation Surgery. *J Evol Med Dent Sci* [Internet]. 2018 [a.yer 06 Mayıs 2025];7(30). Erişim adresi: <https://doi.org/10.14260/jemds/2018/755>
60. Batumalai V, Quinn A, Jameson MB, Delaney GP, Holloway L. Imaging dose in breast radiotherapy: does breast size affect the dose to the organs at risk and the risk of secondary cancer to

the contralateral breast? *J Med Radiat Sci* [Internet]. 2015 [a.yer 06 Mayıs 2025];62(1). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1002/jmrs.91>

61. Hu J, Han G, Lei Y, Xu X, Ge W, Ruan C, vd. Dosimetric Comparison of Three Radiotherapy Techniques in Irradiation of Left-Sided Breast Cancer Patients after Radical Mastectomy. *BioMed Res Int* [Internet]. 2020 [a.yer 06 Mayıs 2025];2020(1). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1155/2020/7131590>

62. Yusof FH, Ung NM, Wong JHD, Jong WL, Ath V, Phua VCE, vd. On the Use of Optically Stimulated Luminescent Dosimeter for Surface Dose Measurement during Radiotherapy. *Plos One* [Internet]. 2015 [a.yer 06 Mayıs 2025];10(6). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128544>

63. Wang W, Li JB, Hu HG, Li F xiang, Xu M, Sun T, vd. Correlation between target motion and the dosimetric variance of breast and organ at risk during whole breast radiotherapy using 4DCT. *Radiat Oncol* [Internet]. 2013 [a.yer 06 Mayıs 2025];8(1). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/1748-717x-8-111>

64. Soleymanifard S, Aledavood SA, Noghreiyani AV, Ghorbani M, Jamali F, Davenport D. In vivo skin dose measurement in breast conformal radiotherapy. *Współczesna Onkol* [Internet]. 2016 [a.yer 06 Mayıs 2025];2. Erişim adresi: <https://doi.org/10.5114/wo.2015.54396>

65. Impact of CBCT frequency on target coverage and dose to the organs at risk in adjuvant breast cancer radiotherapy [Internet]. [a.yer 06 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://scite.ai/reports/impact-of-cbct-frequency-on-9Od46M09>

66. Pignol JP, Keller B, Ravi A. Doses to internal organs for various breast radiation techniques - implications on the risk of secondary cancers and cardiomyopathy. *Radiat Oncol* [Internet]. 2011 [a.yer 06 Mayıs 2025];6(1). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1186/1748-717x-6-5>

67. De Rose F, Carmen De Santis M, Lucidi S, Ray Colciago R, Marino L, Cucciarelli F, vd. Dose constraints in breast cancer radiotherapy. A critical review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. Ocak 2025;202:110591.

68. Chirilă ME, Kraja F, Marta GN, Neves Junior WFP, de Arruda GV, Gouveia AG, vd. Organ-sparing techniques and dose-volume constraints used in breast cancer radiation therapy – Results from European and Latin American surveys. *Clin Transl Radiat Oncol*. 19 Şubat 2024;46:100752.

69. Piroth MD, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, vd. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2019;195(1):1-12.

70. Jacob S, Camilleri J, Derreumaux S, Walker V, Lairez O, Lapeyre M, vd. Is mean heart dose a relevant surrogate parameter of left ventricle and coronary arteries exposure during breast cancer radiotherapy: a dosimetric evaluation based on individually-determined radiation dose (BACCARAT study). *Radiat Oncol Lond Engl*. 07 Şubat 2019;14(1):29.

71. Bogaard VAB van den, Ta BDP, Schaaf A van der, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, vd. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 Nisan 2017 [a.yer 02 Temmuz 2025]; Erişim adresi: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.69.8480>

72. Honaryar MK, Allodji R, Jimenez G, Lapeyre M, Panh L, Camilleri J, vd. Early Development of Atherosclerotic Plaques in the Coronary Arteries after Radiotherapy for Breast Cancer (BACCARAT Study). *J Cardiovasc Dev Dis*. 12 Temmuz 2023;10(7):299.

73. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, Bailey KR, Dunlay SM, Finley RR, vd. Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer. *Circulation*. 11 Nisan 2017;135(15):1388-96.
74. Thomsen MS, Berg M, Zimmermann S, Lutz CM, Makocki S, Jensen I, vd. Dose constraints for whole breast radiation therapy based on the quality assessment of treatment plans in the randomised Danish breast cancer group (DBCG) HYPO trial. *Clin Transl Radiat Oncol*. 06 Nisan 2021;28:118-23.
75. Attar MA, Bahadur YA, Constantinescu CT, Eltaher MM. Lung dose analysis in loco-regional hypofractionated radiotherapy of breast cancer. *Saudi Med J*. Haziran 2016;37(6):631-7.
76. Attar MA, Bahadur YA, Constantinescu CT, Eltaher MM. Lung dose analysis in loco-regional hypofractionated radiotherapy of breast cancer. *Saudi Med J*. Haziran 2016;37(6):631-7.
77. Wentland K. A comparison of hypofractionated radiation therapy breast plans for large breasted patients - hybrid 3D conformal, and volumetric modulated arc therapy vs standard hypofractionated 3D conformal. *Culminating Exp Proj [İnternet]*. 31 Temmuz 2023; Erişim adresi: <https://scholarworks.gvsu.edu/gradprojects/341>
78. Rudra S, Roy A, Brenneman R, Gabani P, Roach MC, Ochoa L, vd. Radiation-Induced Brachial Plexopathy in Patients With Breast Cancer Treated With Comprehensive Adjuvant Radiation Therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2021;6(1):100602.
79. Yan M, Kong W, Kerr A, Brundage M. The radiation dose tolerance of the brachial plexus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol*. 14 Haziran 2019;18:23-31.
80. Purswani J, Maisonet O, Xiao J, Teruel JR, Hitchen C, Li X, vd. Abstract PO2-22-05: A prospective phase I-II study of hypofractionated accelerated breast and nodal intensity modulated radiation therapy delivered in the prone position. *Cancer Res*. 02 Mayıs 2024;84(9_Supplement):PO2-22-05.
81. Ji MC, Li ZJ, Li K, Wang YX, Yang B, Lv LL, vd. Dosimetric risk factors for radiation esophagitis in patients with breast cancer following regional nodal radiation. *World J Clin Cases*. 16 Haziran 2024;12(17):2995-3003.
82. Dhouib F. What are the oesophagus dosimetric constraints during breast cancer hypofractionated radiotherapy? Present Number PO-1563 [İnternet]. ESTRO 2022. Erişim adresi: <https://www.estro.org/Congresses/ESTRO-2022/664/dosimetry/11169/whataretheoesophagusdosimetricconstraintsduringbre>
83. Lee BM, Chang JS, Kim SY, Keum KC, Suh CO, Kim YB. Hypofractionated Radiotherapy Dose Scheme and Application of New Techniques Are Associated to a Lower Incidence of Radiation Pneumonitis in Breast Cancer Patients. *Front Oncol*. 2020;10:124.
84. Schultheiss TE. The radiation dose-response of the human spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 Ağustos 2008;71(5):1455-9.
85. Xie J, Xu F, Zhao Y, Cai G, Lin X, Zhu Q, vd. Hypofractionated versus conventional intensity-modulated radiation irradiation (HARVEST-adjuvant): study protocol for a randomised non-inferior multicentre phase III trial. *BMJ Open*. 01 Eylül 2022;12(9):e062034.
86. Sahgal A, Chang JH, Ma L, Marks LB, Milano MT, Medin P, vd. Spinal Cord Dose Tolerance to Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 Mayıs 2021;110(1):124-36.
87. KOH HK, PARK Y, KOO T, CHEONG KH, LEE MY, PARK HJ, vd. Association Between Thyroid Radiation Dose and Hypothyroidism in Breast Cancer Patients Undergoing Volumetric Modulated Arc Therapy for Regional Nodal Irradiation. *In Vivo*. 03 Eylül 2023;37(5):2340-6.

88. Vincenzi MM, Cicchetti A, Castriconi R, Mangili P, Ubeira-Gabellini MG, Chiara A, vd. Training and temporally validating an NTCP model of acute toxicity after whole breast radiotherapy, including the impact of advanced delivery techniques. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. Mart 2025;204:110700.
89. Prabhakar R, Rath GK, Julka PK, Ganesh T, Joshi RC, Manoharan N. Breast dose heterogeneity in CT-based radiotherapy treatment planning. *J Med Phys Assoc Med Phys India*. 2008;33(2):43-8.
90. Neal AJ, Torr M, Helyer S, Yarnold JR. Correlation of breast dose heterogeneity with breast size using 3D CT planning and dose-volume histograms. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. Mart 1995;34(3):210-8.
91. Kataria T, Sharma K, Subramani V, Karrthick KP, Bisht SS. Homogeneity Index: An objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J Med Phys Assoc Med Phys India*. 2012;37(4):207-13.
92. Arenas M, Hernández V, Farrús B, Müller K, Gascón M, Pardo A, vd. Do breast cups improve breast cancer dosimetry? A comparative study for patients with large or pendulous breasts. *Acta Oncol Stockh Swed*. Haziran 2014;53(6):795-801.
93. Berris T, Mazonakis M, Stratakis J, Tzedakis A, Fasoulaki A, Damilakis J. Calculation of organ doses from breast cancer radiotherapy: a Monte Carlo study. *J Appl Clin Med Phys*. 07 Ocak 2013;14(1):133-46.
94. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, Gardner S, Sixel K, Beckham W, vd. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Mayıs 2008;26(13):2085-92.
95. Dundas KL, Atyeo J, Cox J. What is a large breast? Measuring and categorizing breast size for tangential breast radiation therapy. *Australas Radiol*. Aralık 2007;51(6):589-93.
96. Back M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. Şubat 2004;16(1):12-6.
97. Michalski A, Atyeo J, Cox J, Rinks M, Morgia M, Lamoury G. A dosimetric comparison of 3D-CRT, IMRT, and static tomotherapy with an SIB for large and small breast volumes. *Med Dosim Off J Am Assoc Med Dosim*. 2014;39(2):163-8.
98. Vicini FA, Sharpe M, Kestin L, Martinez A, Mitchell CK, Wallace MF, vd. Optimizing breast cancer treatment efficacy with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 Aralık 2002;54(5):1336-44.
99. Goldsmith C, Haviland J, Tsang Y, Sydenham M, Yarnold J. Large breast size as a risk factor for late adverse effects of breast radiotherapy: Is residual dose inhomogeneity, despite 3D treatment planning and delivery, the main explanation? *Radiother Oncol [Internet]*. 2011 [a.yer 06 Mayıs 2025];100(2). Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.12.012>
100. Butler-Xu YS, Marietta M, Zahra A, TenNapel M, Mitchell M. The effect of breast volume on toxicity using hypofractionated regimens for early stage breast cancer for patients. *Adv Radiat Oncol*. 01 Kasım 2018;4(2):261-7.
101. Zerella MA, Dicuonzo S, Frassoni S, Zaffaroni M, Gerardi MA, Morra A, vd. Ultra-hypofractionated whole breast adjuvant radiotherapy in the real-world setting: single experience with 271 elderly/frail patients treated with 3D and IMRT technique. *J Cancer Res Clin Oncol*. Nisan 2022;148(4):823-35.

102. Cunningham L, Penfold S, Giles E, Le H, Short M. Impact of Breast Size on Dosimetric Indices in Proton Versus X-ray Radiotherapy for Breast Cancer. *J Pers Med*. 08 Nisan 2021;11(4):282.
103. Loap P, Vu Bezin J, Fourquet A, Kirova Y. Heart and lung sparing with isocentric lateral decubitus positioning compared with dorsal decubitus positioning during adjuvant localized breast cancer radiotherapy. *Br J Radiol*. 01 Mayıs 2025;98(1169):679-85.
104. Arbab M, Frame R, Alluri P, Parsons D, Lin MH, Cleaton J, vd. Master Breast Radiation Planning: Simple Guide for Radiation Oncology Residents. *Adv Radiat Oncol*. 17 Şubat 2024;9(6):101476.
105. Kolářová I, Melichar B, Sirák I, Vaňásek J, Petera J, Horáčková K, vd. The Role of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer. *Curr Oncol*. 24 Şubat 2024;31(3):1207-20.
106. Diremsizoglu U, Topal N, Konuk AO, Suyusal IH, Genc D, Ari O, vd. Strategies to Reduce Left Anterior Descending Artery and Left Ventricle Organ Doses in Radiotherapy Planning for Left-Sided Breast Cancer. *Rev Cardiovasc Med*. Şubat 2025;26(2):26366.
107. Yan Y, Lu Z, Liu Z, Luo W, Shao S, Tan L, vd. Dosimetric comparison between three- and four-dimensional computerised tomography radiotherapy for breast cancer. *Oncol Lett*. Ağustos 2019;18(2):1800-14.
108. Chen SN, Ramachandran P, Deb P. Dosimetric comparative study of 3DCRT, IMRT, VMAT, Ecomp, and Hybrid techniques for breast radiation therapy. *Radiat Oncol J*. 15 Aralık 2020;38(4):270-81.
109. Rahmawati F, Irsal M, Gunawati S. Analysis of the Dose Volume Histogram (DVH) of the lungs and heart in breast cancer cases using the 3DCRT technique. İçinde: Proceedings of the 2023 Patient Dose Data Information System Seminar (Si-INTAN), Strengthening Optimization of Protection for Patients Through Dose Audits and Diagnostic Guide Levels (DGL) [Internet]. 2023 [a.yer 06 Mayıs 2025]. s. 146-53. Erişim adresi: <https://inis.iaea.org/records/msd44-80t41>
110. Johns B, Madhavan J, E GS, Cyriac L. Evaluation of Inverse Planned and Forward Planned Intensity Modulated Radiotherapy Techniques in Breast Cancer. *Natl Board Exam J Med Sci*. 01 Eylül 2024;Volume 2(Issue 9):896-908.
111. Fogliata A, Parabolici S, Paganini L, Reggiori G, Lobefalo F, Cozzi L, vd. Knowledge-based DVH estimation and optimization for breast VMAT plans with and without avoidance sectors. *Radiat Oncol Lond Engl*. 06 Aralık 2022;17:200.
112. Chirilă ME, Kraja F, Marta GN, Neves Junior WFP, de Arruda GV, Gouveia AG, vd. Organ-sparing techniques and dose-volume constraints used in breast cancer radiation therapy – Results from European and Latin American surveys. *Clin Transl Radiat Oncol*. 19 Şubat 2024;46:100752.
113. Duma MN, Baumann R, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, vd. Heart-sparing radiotherapy techniques in breast cancer patients: a recommendation of the breast cancer expert panel of the German society of radiation oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. Ekim 2019;195(10):861-71.
114. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions 2009. Available from: <https://www.srobf.cz/downloads/ciloveobjemy/breastcanceratlas.pdf>.
115. Yadav BS, Gupta S, Dahiya D, Gupta A, Oinam AS. Accelerated hypofractionated breast radiotherapy with simultaneous integrated boost: a feasibility study. *Radiat Oncol J*. Haziran 2022;40(2):127-40.
116. Chen SN, Ramachandran P, Deb P. Dosimetric comparative study of 3DCRT, IMRT, VMAT, Ecomp, and Hybrid techniques for breast radiation therapy. *Radiat Oncol J*. Aralık 2020;38(4):270-81.

117. Lamprecht B, Muscat E, Harding A, Howe K, Brown E, Barry T, vd. Comparison of whole breast dosimetry techniques – From 3DCRT to VMAT and the impact on heart and surrounding tissues. *J Med Radiat Sci*. Mart 2022;69(1):98-107.
118. S C, S S, A M, L B, S M. Prospective study to compare the dose distribution and acute toxicity of three-dimensional conformal radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy for post-mastectomy radiotherapy in carcinoma breast. *J Med Sci Res*. 04 Temmuz 2022;10(03):133-40.
119. Zwicker F, Hoefel S, Kirchner C, Huber PE, Debus J, Schempp M. Hypofractionated Radiotherapy With Simultaneous-integrated Boost After Breast-conserving Surgery Compared to Standard Boost-applications Using Helical Tomotherapy With TomoEdge. *Anticancer Res*. Nisan 2021;41(4):1909-20.
120. Başaran H, İnan G, Gül OV, Başaran H, İnan G, Gül OV. Dosimetric Comparison of Intensity Modulated Radiotherapy and Simultaneous Integrated Boost Techniques in the Treatment of Glioblastoma Multiforme. *Namık Kemal Med J* [Internet]. 14 Mart 2022 [a.yer 18 Haziran 2025]; Erişim adresi: <https://namikkemalmedj.com/articles/dosimetric-comparison-of-intensity-modulated-radiotherapy-and-simultaneous-integrated-boost-techniques-in-the-treatment-of-glioblastoma-multiforme/doi/nkmj.galenos.2021.33043>
121. Güzelöz Z, Ayrancıoğlu O, Aktürk N, Güneş M, Alicıkış ZA. Dose Volume and Liver Function Test Relationship following Radiotherapy for Right Breast Cancer: A Multicenter Study. *Curr Oncol Tor Ont*. 26 Eylül 2023;30(10):8763-73.
122. Sobocka-Kurdyk U. Evaluation of the liver load index as a predictor of liver exposure in right breast radiotherapy. 24 Nisan 2025;
123. PARK HJ, CHEONG KH, KOO T, LEE MY, KIM KJ, PARK S, vd. Effects of Radiation Dose on Liver After Free-breathing Volumetric Modulated Arc Therapy for Breast Cancer. *In Vivo*. 03 Temmuz 2022;36(4):1937-43.
124. Haji G, Nabizade U, Kazimov K, Guliyeva N, Isayev I. Liver dose reduction by deep inspiration breath hold technique in right-sided breast irradiation. *Radiat Oncol J*. Aralık 2019;37(4):254-8.
125. Cervantes L. Dosimetric Comparison of 3D Conformal and VMAT with DIBH for Right Breast Cancer.
126. Czeremczyńska B, Drozda S, Górzyński M, Kęпка L. Selection of patients with left breast cancer for deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique: Results of a prospective study. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol*. 2017;22(5):341-8.
127. CHANG CS, CHEN CH, LIU KC, HO CS, CHEN MF. Selection of patients with left breast cancer for IMRT with deep inspiration breath-hold technique. *J Radiat Res (Tokyo)*. 22 Mayıs 2020;61(3):431-9.
128. Jacob S, Kirova Y, Marijon E. Beyond Mean Heart Dose. *JACC CardioOncology*. 25 Mart 2025;7(3):231-3.
129. Prasun P, Kharade V, Pal V, Gupta M, Das S, Pasricha R. Dosimetric Comparison of Hypofractionated Regimen in Breast Cancer Using Two Different Techniques: Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT). *Cureus*. 15(4):e38045.
130. Kenndoff S, Nieto A, Guggenberger JE, Taugner J, Mansoorian S, Käsmann L, vd. Dosimetric Predictors of Acute Radiation Pneumonitis and Esophagitis in Hypofractionated Thoracic Irradiation of Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Poor Prognostic Factors. *Adv Radiat Oncol*. Şubat 2025;10(2):101682.