

Lokal İleri Evre Meme Kanserli Hastalarda Konformal Radyoterapiye Bağlı Özofajit Gelişimi

Radiation Induced Esophagitis in Patients with Locally Advanced Breast Cancer Who Underwent Conformal Radiotherapy

^{ID} Evrim DUMAN^a, ^{ID} Aysun İNAL^a, ^{ID} Zeynep İlknur DOĞAN AKARSU^a

^aSağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Antalya, TÜRKİYE

*Çalışmanın ön sonuçları, 15. Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi (17-20 Ekim 2019, Antalya)'nde sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Bu çalışmanın amacı, lokal ileri evre meme kanseri tanısı ile adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda radyoterapiye bağlı özofajit insidansının ve özofajit gelişimine etki eden dozimetrik faktörlerin araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** 2014-2019 yılları arasında, lokal ileri evre meme kanseri tanısı ile supraklavikular alan ve aksiller nodal bölgeye konformal radyoterapi uygulanmış, toplam 213 hastanın tedavi planları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Radyoterapi planlama tomografisi üzerinde özofagus, üst, orta ve alt olmak üzere 3 bölüme ayrılmıştır. Radyoterapiye bağlı özofajit gelişen ve özofajit gelişmeyen hasta grupları belirlenmiş ve dozimetrik verileri karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Değerlendirilen 213 hastadan, ortalama 15 (5-25) fraksiyon sonrasında Grade 1 özofajit gelişen 48 hasta (%22) tespit edilmiştir. Üst özofagus ortalama doz (Dmean) değeri özofajit gelişen hastalarda, özofajit gelişmeyen hastalara göre %37,9 oranında daha fazla bulunmuştur (p=0,007). Üst özofagus Dmean değeri özofajit gelişen 24/48 hastada >7,9 Gy, özofajit gelişmeyen 109/165 hastada ≤7,9 Gy bulunmuştur (OR=1,94, %95 CI=1,01-3,73, p=0,043). **Sonuç:** Lokal ileri evre meme kanseri nedeniyle konformal radyoterapi uygulanan hastalar da özofagus radyasyon dozuna maruz kalmaktadır. Bulgulara göre radyoterapi planlama sırasında supraklavikular alana komşu üst özofagus dozu mümkünse 7,9 Gy dozda sınırlandırılması radyoterapiye bağlı özofajit riskini azaltabilir.

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to evaluate the incidence of acute esophagitis and dosimetric factors effecting the development of mild esophagitis in patients with locally advanced breast cancer who treated with adjuvant conformal radiotherapy. **Material and Methods:** The radiotherapy treatment plans of 213 locally advanced breast cancer patients receiving conformal radiotherapy to supraclavicular fossa and axillary nodal area between 2014- 2019, were retrospectively evaluated. Total esophagus was divided into 3 segments as upper, middle and lower parts on the treatment planning tomography. Two groups were identified as patients who experienced esophagitis and patients who did not experience esophagitis. The dosimetric data of two groups were compared. **Results:** Evaluation of 213 patients showed that 48 patients (22%) reported grade1 esophagitis after 15 (5-25) fraction in average. The mean dose (Dmean) of upper esophagus was significantly larger in patients who experienced esophagitis in the ratio of 37,9% compared to ones did not (p=0.007). The upper oesophageal Dmean value was found >7.9 Gy in 24/48 patients who experienced esophagitis and ≤7.9 Gy in 109/165 patients who did not experience esophagitis (OR=1.94, %95 CI=1.01-3.73, p=0.043). **Conclusions:** Esophagus is exposed to certain dose of radiation in patients with locally advanced breast cancer who underwent conformal radiotherapy. According to the results, the risk of radiation induced esophagitis can be diminished by limiting the dose of upper esophagus as 7.9 Gy that is neighbor to the supraclavicular area during the conformal radiotherapy planning.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri; özofajit; radyoterapi

Keywords: Breast cancer; esophagitis; radiotherapy

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanserdir. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık %62'sinde lokal hastalık görülürken, %30 hastada bölgesel nodal yayılım tespit edilmektedir.¹ Lokal ileri evre hastalık, sistemik metastaz olmadan yaygın lokal ve/veya nodal

tutulumu içermektedir. Lokal ileri evre hastalarda, adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi ve hormonal tedavi uygulanması ile birlikte lokal ve bölgesel nodal radyoterapinin, genel sağkalım yararı sağladığı gösterilmiştir.²⁻⁴

Correspondence: Evrim DUMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Antalya, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: evrimduman@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

Received: 11 Mar 2020

Received in revised form: 18 Jun 2020

Accepted: 10 Sep 2020

Available online: 14 Dec 2020

2146-9040 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Meme radyoterapisi ile ilişkili komplikasyonlar; dermatit, kol ve meme ödemi, meme fibrozisi, pnömoni ve kosta fraktürüdür. Brakial pleksopati, nadir de olsa görülebilecek diğer olası yan etkidir. Eski radyoterapi tekniklerinin kullanılması, sol meme kanserli hastalarda kardiyak mortalite riskini artırmaktadır.² İleri evre meme kanseri radyoterapisinde özofagus, sıklıkla radyasyon dozuna maruz kalmaktadır. Özellikle supraklavikular alan ve mammaria interna (MI) lenf nodu ışınlanması yapılmış hastalarda, özofagusun aldığı insidental radyasyon dozunun yüksek olduğu gösterilmiştir.⁵

Radyasyon özofajiti, özofagus mukozasında oluşan inflamasyon, ödem, eritem ve erozyondur. Radyoterapiye bağlı hücre DNA hasarının oluşması, birçok sinyal yolağı ile proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve en sonunda mukozal hasar ve irritasyona sebep olmaktadır. Akut özofajit tanısı, radyoterapi başlangıcından 2-3 hafta sonra gelişen disfaji ve odinofaji gibi semptomlarla klinik olarak konulur ve semptomatik tedavi uygulanır. Daha şiddetli komplikasyon varlığında, ileri tetkik ve tedavi önerilir.⁶ Akciğer ve meme kanseri nedeniyle toraks bölgesine radyoterapi alan hastaların hepsinde radyoterapiye bağlı özofajit gelişmemektedir.⁷ Birçok klinik ve dozimetrik faktörün yanı sıra inflamasyonla ilişkili genetik varyasyonların, özofajit gelişiminde etkili olabildiği gösterilmiştir. Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 tek nükleotit polimorfizmi akciğer radyoterapisine bağlı şiddetli özofajit gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.⁸

Akciğer kanseri hastalarında, radyoterapiye bağlı akut özofagus hasarı doz sınırlayıcı faktör olabilmesi nedeniyle sıklıkla çalışılmış olmasına rağmen meme kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda özofagusun maruz kaldığı radyasyon dozu ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.⁷⁻¹³ Bu çalışmanın amacı, lokal ileri evre meme kanseri tanısı ile konformal radyoterapi uygulanmış hastalarda özofagusun maruz kaldığı radyasyon dozunun, akut özofajitin hangi sıklıkta görüldüğünün ve özofajit gelişimine etki eden dozimetrik faktörlerin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

2014-2019 yılları arasında, lokal ileri evre meme kanseri tanısıyla konformal radyoterapi uyguladığımız

TABLO 1: Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu akut özofajit skorlama kriterleri.¹⁴

Grade	Tanım
0	Değişiklik yok
1	Hafif disfaji veya odinofaji: Topikal anestezi, nonopioid analjezik veya yumuşak diyet gerekebilir
2	Orta derecede disfaji veya odinofaji: Opioid analjezik veya püre/sıvı diyet gerekebilir
3	Şiddetli disfaji veya odinofaji: Dehidratasyon veya tedavi başlangıcına göre >%15 kilo kaybı olabilir, nazogastrik beslenme tüpü veya total parenteral beslenme veya intravenöz sıvı desteği gerekebilir
4	Tam tıkanma, ülserasyon, perforasyon veya fistül
5	Ölüm

toplam 213 hastanın radyoterapi tedavi planları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriteri hastalara supraklavikular alan ve aksiller nodal ışınlama yapılmış olmasıdır. Sadece göğüs duvarı veya sadece meme ve tümör yatağı ışınlanan hastalar, bilateral meme kanseri veya oligometastatik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların tedavi sırasında haftalık yapılan kontrollerinde, Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu [Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)] akut toksisite kriterlerine (Tablo 1) göre değerlendirilen özofajit durumu dosya bilgilerinden elde edilmiştir.¹⁴

Adjuvan kemoterapi alan hastalar, son kür kemoterapileri sırasında radyasyon onkolojisi kliniğine konsülte edilmiş, kemoterapi tamamlandıktan 2 hafta sonrasına radyoterapi planlama tomografi randevusu verilmiştir. Radyoterapi başlangıcı adjuvan kemoterapi tamamlandıktan sonra 3. haftadır. Neoadjuvan kemoterapi alan hastalar, postoperatif 2. haftada radyasyon onkolojisi kliniğine konsülte edilmiş, yara yeri iyileşmesi tamamlanmış ve kol mobilizasyonu sağlanan hastalara, postoperatif 1. ayda radyoterapi başlanmıştır. İlk konsültasyon zamanında, hastalara tedavi sırasında radyoterapiye bağlı yutma güçlüğü oluşabileceği anlatılmış ve tedavinin başlangıcından itibaren yiyecek ve içecekleri çok sıcak tüketmemeleri, asit içerikli ürünler, alkol ve sigara kullanımından kaçınmaları önerilmiştir.

Hastaların radyoterapi planlama tomografileri (LightSpeed 64, General Electric, ABD), uygun eğitim açısına ayarlanmış meme board kullanılarak supin

pozisyonda, aynı taraf el ve kol elevasyonda, boyun karşı tarafa dönük olarak elde edilmiştir. Tedavi endikasyonuna uygun olarak, göğüs duvarı veya meme ve tümör yatağına ek olarak supraklavikular bölge ve seviye 3 veya 1, 2 ve 3 aksilla klinik hedef hacim (CTV) olarak belirlenmiştir ve RTOG meme kanseri atlasına uygun olarak konturlanmıştır.¹⁵ Endikasyonu olan hastalarda MI lenf nodu bölgesi, CTV'ye dâhil edilmiştir. Tümör yatağına 1 cm marj verilerek planlanan tedavi hacmi oluşturulmuştur. Karşı meme, bilateral akciğer, kalp ve proksimal sol inen koroner arter riskli organlar olarak belirlenmiştir. Hastaların planlama tomografileri üzerinde, total özofagus ek olarak C6-T2 vertebra aralığında üst özofagus, T3-T4 vertebra aralığında orta özofagus, T5 vertebra-gastroözofageal bileşke aralığında alt özofagus bölümleri konturlanmıştır.

Tüm hastaların, XiO CMS (Elekta, ABD) tedavi planlama sisteminde 2 farklı izomerkez uygulanarak tedavi planlamaları yapılmıştır. İki yüz on üç hasta alan içinde, alan-yoğunluk ayarlı radyoterapi (FIF-IMRT) tekniği ile fraksiyon başına 2 Gy olmak üzere, meme tedavisinde tümör yatağına 5 fraksiyonda 10 Gy ek doz uygulanması dışında, diğer tüm hedef hacimler, 25 fraksiyonda toplamda 50 Gy doz ile tedavi edilmiştir. Akciğerlerin küçük bir kısmı ile göğüs duvarının ışınlanan hacme dâhil edildiği 6 MV foton enerjisi kullanılarak, karşılıklı tanjansiyel alan tekniği ile FIF-IMRT uygulanmıştır. MI lenf nodu bölgesi, tanjansiyel alanlar içine dâhil edilmiştir. Supraklavikular bölge ve seviye 3 veya seviye 1, 2 ve 3 aksilla tedavi planı tek alan (SCF) olacak şekilde 6 veya 6/18 MV foton enerjisi ile özofagus ve spinal kordu korumak amaçlı 15°-20° gantry açısı ile oluşturulmuştur. Tanjansiyel alanlar ile SCF arasında sıcak veya soğuk noktaları engellemek için uygun kolimatör ve masa açıları kullanılarak geometrik eşleşme sağlanmıştır.

Hastaların, radyoterapi planlama tomografilerinden total özofagus, üst özofagus, orta özofagus ve alt özofagus hacim bilgileri elde edilmiştir. Doz-hacim histogramı (DVH) değerlendirmesinde, total özofagus için 30 ve 45 Gy üzerinde alan doz hacimleri (V_{30Gy} ve V_{45Gy}) incelenirken, üst özofagus için 15 ve 25 Gy (V_{15Gy} ve V_{25Gy}), orta özofagus için 10 ve 15 Gy (V_{10Gy} ve V_{15Gy}) ve alt özofagus için 5 Gy (V_{5Gy}) ve üzerinde alan doz hacim verileri elde edilmiştir.

Hastaların tedavi dosyalarından yaş, radyoterapiye bağlı özofajit gelişme durumu, zamanı, şiddeti, meme lateralizasyonu, SCF ve MI ışınlanması, kemoterapi bilgileri ve ilaç kullanım bilgilerine ulaşılmıştır. Radyoterapi sırasında özofajit gelişen hastalar ve özofajit gelişmeyen hastalar olmak üzere 2 ayrı grup oluşturularak, tedavi şemaları ve özofagus ağı DVH verileri ile karşılaştırma yapılmıştır.

İstatistiksel analiz, IBM SPSS yazılımının 21. sürümü (www.spss.com) kullanılarak yapılmıştır. Radyoterapi doz parametreleri, bağımsız örneklem t-testi ile değerlendirilmiştir. Özofajit gelişimi üzerine etkili olabilecek bağımsız değişkenlerin analizi için bağımsız örneklem 2 yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Analiz sonucunda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Üst özofagus ortalama dozu ile özofajit gelişimi arasındaki korelasyon binominal lojistik regresyon testi kullanılarak araştırıldı.

Çalışmamız, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yürütülmüş ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 02.03.2020 tarihinde 4/22 karar numarasıyla onaylanmıştır.

BULGULAR

Ortalama hasta yaşı 54 (29-86) bulunmuştur. Değerlendirilen 213 hastadan, ortalama 15 (5-25) fraksiyon sonrasında, RTOG Grade 1 özofajit nedeniyle topikal anestezi reçete edilen 48 hasta (%22) tespit edilmiştir. Grade 2 özofajit nedeniyle oral alımı bozulan hasta olmamıştır. Hastaların, radyoterapi tedavi bölgeleri **Tablo 2**'de özetlenmiştir. Neoadjuvan kemoterapi 49 (%23) hastaya, adjuvan kemoterapi 153 (%72) hastaya uygulanmış, 11 (%5) hastanın kemoterapi bilgisine ulaşılamamıştır. Radyoterapi sırasında, özofajit gelişimi ile kemoterapinin adjuvan veya neoadjuvan uygulanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p=0,4$). Cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi sırasında 89 (%42) hasta antiasit tedavi kullanmıştır. Antiasit tedavisi ile radyoterapiye bağlı özofajit gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir ($p=0,33$).

Radyoterapi doz-hacim değerleri incelendiğinde, total özofagus, üst özofagus, orta özofagus ve alt özo-

TABLO 2: Radyoterapi ilişkili faktörler.

	Hasta sayısı n (%)	Tedavi dozu (Gy)	Tedavi tekniği
Lateralizasyon			
Sağ	114 (%54)		
Sol	99 (%46)		
Tedavi alanı			
Göğüs duvarı	151 (%71)	50	FIF-IMRT
Meme ve tümör yatağı	53 (%25)	60	FIF-IMRT
Meme implantı	9 (%4)	50	FIF-IMRT
Seviye 1-2-3 aksilla	156 (%73)	50	FIF-IMRT
Seviye 3 aksilla	57 (%27)	50	FIF-IMRT
Supraklavikular	213 (%100)	50	FIF-IMRT
Mammaria interna	42 (%20)	50	FIF-IMRT

FIF-IMRT: Alan içinde alan-yoğunluk ayarlı radyoterapi.

fagus medyan doz değerleri sırasıyla; 2 Gy (0,3-29 Gy), 5,9 Gy (0,2-35,9 Gy), 0,9 Gy (0,2-13,6 Gy) ve 0,5 Gy (0,3-2,5 Gy) bulunmuştur. Özofajit gelişen ve gelişmeyen hastaların DVH bulguları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Üst özofagus hacmi ve V_{15Gy} hacmi özofajit gelişen hastalarda, özofajit gelişmeyen hastalara göre sırasıyla; %8,7 ve %81,8 oranında daha fazla bulunmuştur (sırasıyla $p=0,011$ ve $p<0,0001$). Üst özofagus V_{15Gy} hacmi, tüm üst özofagus hacminin, özofajit gelişen hastalarda %25,23 ($\pm\%21,32$)'ünü, özofajit gelişmeyen hastalarda ise %15,78 ($\pm\%16,29$)'ini kapsamaktadır. Özofajit gelişen hastalarda V_{15Gy} 'in üst özofagus içerisinde kapladığı hacim, özofajit gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında ortalama %9,45 oranında istatistiksel anlamlı olarak artmıştır ($p=0,001$).

Üst özofagus D_{mean} değeri, özofajit gelişen hastalarda ortalama 9,71 Gy ($\pm 6,98$ Gy) özofajit gelişmeyen hastalarda ortalama 7,04 Gy ($\pm 5,81$ Gy) bulunmuştur. Üst özofagus D_{mean} değeri, özofajit gelişen hastalarda özofajit gelişmeyen hastalara göre %37,9 oranında daha fazladır ($p=0,007$). Üst özofagus D_{mean} değeri 7-8 Gy aralığında 0,1 Gy artışlarla incelendiğinde, üst özofagus D_{mean} değeri $>7,9$ Gy özofajit gelişimi ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur ($p=0,042$). Üst özofagus dozu özofajit gelişen 24/48 hastada $>7,9$ Gy, özofajit gelişmeyen 109/165 hastada $\leq 7,9$ Gy bulunmuştur (OR=1,94, %95 CI=1,01-3,73, $p=0,043$).

TABLO 3: Radyoterapi sırasında özofajit gelişen (+) ve özofajit gelişmeyen (-) hastaların doz-hacim histogram bulguları.

	Özofajit (+)	Özofajit (-)	p değeri
Total özofagus			
Toplam hacim (cc)	35 ($\pm 6,95$)	33,84 ($\pm 8,43$)	0,331
V_{30} (cc)	1,10 ($\pm 1,07$)	1,07 ($\pm 5,94$)	0,961
V_{45} (cc)	0,13 ($\pm 0,27$)	0,06 ($\pm 0,23$)	0,109
D_{mean} (Gy)	3,11 ($\pm 1,89$)	2,51 ($\pm 2,57$)	0,125
Üst özofagus			
Toplam hacim (cc)	8,10 ($\pm 1,66$)	7,45 ($\pm 1,63$)	0,011
V_{15} (cc)	2 ($\pm 1,7$)	1,10 ($\pm 1,09$)	<0,0001
V_{25} (cc)	1,28 ($\pm 1,17$)	1,38 ($\pm 9,24$)	0,948
D_{mean} (Gy)	9,71 ($\pm 6,98$)	7,04 ($\pm 5,81$)	0,007
Orta özofagus			
Toplam hacim (cc)	5,01 ($\pm 1,65$)	4,65 ($\pm 1,20$)	0,079
V_{10} (cc)	0,02 ($\pm 0,07$)	0,06 ($\pm 0,26$)	0,252
V_{15} (cc)	0,0 ($\pm 0,03$)	0,04 ($\pm 0,21$)	0,197
D_{mean} (Gy)	1,21 ($\pm 0,67$)	1,44 ($\pm 1,70$)	0,394
Alt özofagus			
Toplam hacim (cc)	18 ($\pm 4,44$)	18,31 ($\pm 10,64$)	0,884
V_5 (cc)	0	0	-
D_{mean} (Gy)	0,63 ($\pm 0,24$)	0,63 ($\pm 0,34$)	0,980

V_x : X Gy ve daha fazla doz alan hacim (cc); D_{mean} : Ortalama doz.

Hastaların radyoterapi tedavi alanları incelendiğinde sağ veya sol lateralize hastalık, göğüs duvarı veya meme ve tümör yatağı ışınlanması, supraklavikular ve seviye 3 aksilla veya seviye 1, 2 ve 3 aksilla ışınlanması veya MI ışınlanması ile üst özofagus D_{mean} değeri arasında özofajit gelişimi açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,876$, $p=0,372$, $p=0,876$ ve $p=0,076$). Benzer şekilde tümör lateralizasyonu, tedavi alanı, aksilla se-

viyesi ve MI ışınlaması ile üst özofagus V_{15Gy} değeri arasında özofajit gelişimi açısından istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir (sırasıyla $p=0,581$, $p=0,271$, $p=0,259$ ve $p=0,144$).

MI lenf nodu ışınlaması yapılan 42 hasta değerlendirildiğinde 7 (%16) hastada özofajit gelişirken, 35 (%84) hastada özofajit gelişmemiştir. Kırk iki hastanın total, üst, orta ve alt özofagus medyan doz değerleri sırasıyla; 1,8 Gy (0,5-7,5 Gy), 5,6 Gy (0,8-28 Gy), 1,2 Gy (0,5-11,2 Gy) ve 0,5 Gy (0,3-1,3 Gy) bulunmuştur. Özofajit gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunan üst özofagus hacmi, D_{mean} ve V_{15Gy} değerleri, MI ışınlaması yapılan grup içinde ayrıca değerlendirilmiştir. MI ışınlaması yapılan grup içerisinde özofajit gelişen ve özofajit gelişmeyen hastalarda üst özofagus hacmi sırasıyla; 7 cc ($\pm 1,9$ cc) ve 7,4 cc ($\pm 1,6$ cc), D_{mean} değeri sırasıyla; 14,4 Gy ($\pm 10,1$ Gy) ve 7,5 Gy ($\pm 6,3$ Gy) ve V_{15Gy} değeri sırasıyla; 2,7 Gy ($\pm 2,1$ Gy) ve 1,2 Gy ($\pm 1,3$ Gy) bulunmuştur (sırasıyla $p=0,5$, $p=0,023$ ve $p=0,020$).

TARTIŞMA

Supraklavikular alana konformal radyoterapi uygulanan lokal ileri evre meme kanseri tanılı hastaların yaklaşık 1/5'inde radyoterapinin 3. haftasından sonra radyoterapiye bağlı Grade 1 özofajit görülebilmektedir. Radyasyon özofajiti, supraklavikular alana komşu olan üst özofagus dozu ile ilişkilidir. Üst özofagus dozunun $>7,9$ Gy olması radyasyon özofajiti gelişime olasılığını 2 kat artırmaktadır.

Servikal özofagus, C6 vertebranın sol tarafında lateralize olarak, distale doğru uzanım göstermektedir. Torakal özofagus üst mediastinal alanda, vertebra ile trakea arasında yerleşim gösterirken, T4-T5 vertebralar seviyesinde aortik arkı arkasına geçerek posterior mediastinal yerleşim gösterir.¹⁶ Bu çalışmada özofagus, üst, orta ve alt bölümlerine ayrılarak dozimetrik olarak incelenmiştir. Bu 3 bölümden sadece üst özofagus dozları özofajit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Servikal özofagusun sola lateralize olması nedeniyle sol yerleşimli meme kanseri radyoterapisinde özofajit riskinin artması beklenirken, üst özofagus dozları ile birlikte meme kanseri lateralizasyonu ve özofajit gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir.

Türkölmez ve ark. çalışmasında, iç kadran yerleşimli lokal ileri evre meme kanseri tanısı ile radyoterapi uygulanan ve Grade 1 özofajit gelişen 18 hastanın, tedavi öncesi ve sonrası özofagus sintigrafi bulgularını değerlendirmişlerdir.¹⁰ Hastaların radyoterapi alanları; supraklavikular, aksiller, MI lenf nodları ve göğüs duvarını içermektedir. Radyoterapi, 4 farklı tedavi portu ile uygulanmıştır. Toplam 50 Gy radyoterapi uygulamasında üst 1/3 özofagus 6 Gy, alt 2/3 özofagus 15,3 Gy doz almıştır. Özofagus sintigrafi bulgularına göre radyoterapi sonrası özofagus transit zamanı, radyoterapi öncesine göre uzundur. Alt 2/3 özofagus transit zamanı üst 1/3 özofagusa göre daha fazla uzamıştır. Çalışmamızda, MI ışınlaması yapılmış 42 hasta değerlendirildiğinde, 7 hastada özofajit gelişmiştir. Bu grupta özofajit gelişen hastaların üst özofagus D_{mean} değeri, özofajit gelişmeyen hastaların 2 katıdır. Bununla birlikte 213 hastalık genel gruba baktığımızda üst özofagus dozları tek başına özofajit gelişimi ile ilişkili bulunmuş, fakat üst özofagus dozları ile birlikte MI ışınlamasının özofajit gelişimi üzerine etkisi gösterilememiştir.

Caussa ve ark. MI ışınlaması ile birlikte, lokal ileri evre meme radyoterapisi sırasında trastuzumab kullanan 106 hastada akut cilt ve kalp toksisitesini değerlendirdiği çalışmasında, 13 (%12) hastada akut özofajit geliştiğini belirtmiştir.¹¹ Grade 1 özofajit gelişen 9 (%9) hastada medyan özofagus dozu 36 Gy (24-50 Gy)'dir. Üç hastada Grade 2 özofajit gelişirken, Grade 3 toksisite eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanan 1 hastada görülmüştür. MI nodal ışınlamasında foton ve elektron enerjilerinin kombine kullanıldığı bu çalışmaya karşılık, çalışmamızda FIF-IMRT tekniği ile konformal tedavi uygulanmış ve MI tedavi hacmi tanjansiyel alan içine dâhil edilerek ışınlanmıştır. Tüm hastaların, total özofagus medyan dozları 2 Gy (0,3-29 Gy), MI ışınlaması yapılan grupta 1,8 Gy (0,5-7,5 Gy) bulunmuştur. Konvansiyonel tekniklerin kullanıldığı geçmiş çalışmalarda tedavilerin Co-60 ile verildiği veya MI ışınlaması için elektron demeti ve foton kombinasyonu kullanıldığı dikkate alındığında, günümüzde kullanılan konformal tekniklerle özofagus dozları daha da düşürülmüş olsa da özofajit yan etkisi, hastaların yaşam kalitesini etkileyen bir faktör olarak görülmeye devam etmektedir.^{10,11}

Yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ile göğüs duvarı ve bölgesel nodal ışınlatma yapılan 200 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada 18 (%9) hastada Grade 1 özofajit, 3 (%1,5) hastada Grade 2 özofajit gelişmiştir.¹² Ortalama özofagus dozları 10,65 Gy (\pm 2,43 Gy) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, konvansiyonel tekniklerin kullanıldığı çalışmalara göre daha düşüktür. Çalışmamızda total özofagus D_{mean} değerleri, özofajit gelişen hastalarda 3,11 Gy (\pm 1,89 Gy) özofajit gelişmeyen hastalarda 2,51 Gy (\pm 2,57 Gy) bulunmuştur. Sonuçlarımız, IMRT tekniklerin kullanıldığı çalışmalara göre daha düşüktür. West ve ark., çalışmalarında meme kanseri tanısı ile radyoterapi almış 77 hastayı incelemiştir.¹³ Sadece 2 hastada özofajit görülmezken, hastaların yaklaşık 2/3'ünde Grade 1, 1/3'ünde Grade 2 özofajit raporlanmıştır. Hibrid IMRT tekniği ile uygulanan tedavide, supraklavikular bölgeye komşu özofagus ortalama dozunun 31 Gy ve üzerinde olmasının, Grade 2 özofajit gelişimini artırdığı gösterilmiştir. Ortalama 14-18 Gy özofagus dozunda Grade 1 özofajit başladığı bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, üst özofagusun 15 Gy ve üzerinde doz alan hacmi arttıkça Grade 1 özofajit riskinin arttığını desteklemektedir. Ayrıca konformal teknikle yapılan ışınlatmalarda, supraklavikular alana komşu üst özofagus ortalama dozunun 7,9 Gy üzerinde olması Grade 1 radyasyon özofajiti gelişimi olasılığını artırdığı bulunmuştur.

Meme radyoterapisi öncesinde endoskopik muayene ile reflü özofajitin değerlendirilmesi rutin uygulama değildir. Bu çalışmada reflü özofajitin, radyoterapi özofajiti ile ilişkisi sadece antiasit kullanımına bakılarak yapılabilmektedir. Antiasit kullanımı ile Grade 1 özofajit gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir.

Literatürde mevcut çalışmalar, radyoterapi sırasında özofajit gelişmiş hastaların dozimetrik verilerini incelemiştir. Lokal ileri evre meme radyoterapisi sırasında özofajit gelişen ve özofajit gelişmeyen geniş bir hasta grubunda, dozimetrik verileri karşılaştırmalı olarak değerlendirmesi açısından çalışmamızın literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte, bu çalışmanın bazı limitasyonları vardır. Bulgular, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Özofajit değerlendirmesi, hastaların haftalık muayenele-

rinde yan etkilerin sorgulanması ile yapılmıştır. Özofajit değerlendirmesinin, alanında uzman profesyonel tarafından yapılması kliniğimiz şartlarında mümkün olmamıştır.

SONUÇ

Lokal ileri evre meme kanseri nedeniyle konformal radyoterapi uygulanan hastalarda radyoterapiye bağlı Grade 1 özofajit, sık görülen ve tedavi sırasında sorgulanması gereken bir semptomdur. Meme radyoterapisi sırasında özofagusun farklı bölümleri farklı radyasyon dozlarına maruz kalmaktadır ve özofajit gelişimi, üst özofagusun aldığı radyasyon dozu ile ilişkilidir. Radyoterapi planlama sırasında SCF alanına komşu üst özofagus ortalama dozunun, mümkünse 7,9 Gy dozda sınırlandırılması akut özofajit riskini azaltabilir. Tanjansiyel alan ile konformal radyoterapi tedavi planına MI ışınlatmasının eklenmesi, üst özofagus dozlarını artırabilir fakat bu artışın özofajit gelişimine net katkısı, günümüzde kullanım sıklığı artan IMRT tekniklerinin de dâhil edildiği ve MI ışınlatması yapılan daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalarda ayrıca incelenmelidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Evrim Duman; **Tasarım:** Evrim Duman, Aysun İnal; **Denetleme/Danışmanlık:** Evrim Duman, Zeynep İlnur Doğan Akarsu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Evrim Duman, Aysun İnal, Zeynep İlnur Doğan Akarsu; **Analiz ve/veya Yorum:** Evrim Duman; **Kaynak Taraması:** Evrim Duman, Aysun İnal; **Makalenin Yazımı:** Evrim Duman, Aysun İnal, Zeynep İlnur Doğan Akarsu; **Eleştirel İnceleme:** Evrim Duman, Aysun İnal, Zeynep İlnur Doğan Akarsu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Zeynep İlnur Doğan Akarsu; **Malzemeler:** Aysun İnal.

KAYNAKLAR

1. SEER. Cancer stat facts: female breast cancer. National Cancer İnstitute. Bethesda, MD. [\[Link\]](#)
2. Halperin CE, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Breast cancer. In: Principle and Practice of Radiation Oncology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018:1038-1095.
3. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97(2):116-26. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Budach W, Bölke E, Kammers K, Gerber PA, Nestle-Krämling C, Matuschek C, et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update. Radiat Oncol. 2015;10:258. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
5. Lamart S, Stovall M, Simon SL, Smith SA, Weathers RE, Howell RM, et al. Radiation dose to the esophagus from breast cancer radiation therapy, 1943-1996: an international population-based study of 414 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(4):694-701. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Nesheiwat Z, Akbar H, Kahloon A, Mahajan K. Radiation esophagitis. StatPearls [Internet]. [\[Link\]](#)
7. Murro D, Jakate S. Radiation esophagitis. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(6):827-30. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Yu Y, Guan H, Dong Y, Xing L, Li X. Advances in dosimetry and biological predictors of radiation-induced esophagitis. Onco Targets Ther. 2016;9:597-603. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
9. Jelvehgaran P, Steinberg JD, Khmelinskii A, Borst G, Song JY, de Wit N, et al. Evaluation of acute esophageal radiation-induced damage using magnetic resonance imaging: a feasibility study in mice. Radiat Oncol. 2019;14(1):188. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
10. Türkölmez S, Atasever T, Akmansu M. Effects of radiation therapy on oesophageal transit in patients with inner quadrant breast tumour. Nucl Med Commun. 2005;26(8):721-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Caussa L, Kirova YM, Gault N, Pierga JY, Savignoni A, Campana F, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. Eur J Cancer. 2011;47(1):65-73. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Wang Q, Jie W, Liang Z, Wu H, Cheng J. Post-mastectomy intensity modulation radiated therapy of chest wall and regional nodes: Retrospective analysis of the performance and complications up for 5 years. Medicine (Baltimore). 2017;96(39):e7956. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
13. West K, Schneider M, Wright C, Beldham-Collins R, Coburn N, Tiver K, et al. Radiation-induced oesophagitis in breast cancer: factors influencing onset and severity for patients receiving supraclavicular nodal irradiation. J Med Imaging Radiat Oncol. 2020;64(1):113-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995; 30;31(5):1341-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. White J, Tai A, Arthur D, Buchholz T, MacDonald S, Marks L, et al. Breast cancer atlas for radiation therapy planning: consensus definition. [\[Link\]](#)
16. Chaudry SR, Bordoni B. Anatomy, thorax, esophagus. StatPearls [Internet]. [\[Link\]](#)