

Üç Boyutlu Konformal Eksternal Radyoterapi Kullanılarak Yapılan Akselere Parsiyel Meme Işınlaması: Erken Klinik Sonuçlar

Three Dimensional Conformal External Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): Early Clinical Outcomes

Şule KARAMAN,^a
Aydın ÇAKIR,^b
Seden KÜÇÜCÜK,^a
R. Nergiz DAĞOĞLU,^a
Maktav DİNÇER^c

^aRadyasyon Onkolojisi AD,
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
^bTıbbi Radyofizik BD,
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü,
^cRadyasyon Onkolojisi Kliniği,
Gayrettepe Florans Nightingale Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 08.09.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 25.12.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şule KARAMAN
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi,
Radyasyon Onkolojisi AD,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
karamansule@yahoo.com

ÖZET Amaç: Çalışmamızda erken evre meme kanserinde, postoperatif üç boyutlu konformal eksternal radyoterapi (3B-KRT) ile akselere parsiyel meme ışınlaması (APMI) yapılan hastalarda teknik uygulanabilirlik, erken ve geç komplikasyon oranları ile kozmetik sonuçların sunulması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Postmenopozal erken evre meme kanseri nedeni ile meme koruyucu ameliyat yapılmış, seçim kriterleri, volumetrik ve dozimetrik kısıtlamaları Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) kriterlerine uygun olan 17 hasta tedaviye alındı. Bu hastalarda, tümör yatağına üç boyutlu konformal radyoterapi kullanılarak, akselere parsiyel meme ışınlaması yapıldı. Hastaların tedavileri 3850 cGy/10 fraksiyon, günde iki kez uygulanarak toplam beş günde tamamlandı. Tüm hastalara endokrin tedavi verildi; kemoterapi uygulanmadı. Erken ve geç yan etkiler ile kozmetik sonuçlar kaydedildi. **Bulgular:** Tedavi öncesi, tedavi sonrası ilk hafta, 1., 3., 6. ay, 1. ve 2. yılda sonuçlar kaydedildi. Sadece Grade 1-2 toksisite görüldü. Hastaların 6. ay kontrollerinde kozmetik sonuçlar 13 (%76,5) hastada mükemmel, dört (%23,5) hastada iyi olarak değerlendirildi. Birinci ve ikinci yıl kontrolünü dolduran 17 hastanın 15'inde mükemmel, ikisinde iyi kozmetik sonuç elde edildi. **Sonuç:** Yapılan tedavi ek cihaz ve ek tedavi maliyeti gerektirmemektedir. Non-invaziv olan bu yöntem ile tedavi süresi kısalmaktadır. Tekniğin özelliği nedeni ile sadece tümörün olduğu kadrana radyoterapi uygulandığı için radyoterapi alanı küçülmekte ve dolayısıyla akciğer, kalp ve diğer meme gibi kritik organların maruz kaldığı dozlar en düşük düzeyde kalmaktadır. Akselere parsiyel meme ışınlaması, doğru hasta seçimine bağlı olarak başarılı sonuç verebilecek, öğrenme süresi gerektiren, uzun dönemli sonuçları henüz bilinmeyen, bu nedenle halen klinik çalışma kapsamında yapılması uygun olan bir tedavi şeklidir.

Anahtar Kelimeler: Meme tümörleri; radyoterapi, uyumlu

ABSTRACT Purpose: This study aimed to present the early clinic and dosimetric results of patients who underwent postoperative accelerated partial breast irradiation with three-dimensional conformal radiotherapy. **Material and Methods:** Seventeen postmenopausal early-stage breast cancer patients who had eligible clinical and dosimetric features according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) criteria were included in the study. Accelerated partial breast irradiation (APBI) treatment was delivered to the tumour bed twice a day in ten fractions of 385 cGy after delineating defined volumes, for five days. All patients received hormone therapy concurrent with irradiation and no chemotherapy. Dosimetric features, early and late side effects and cosmetic results were evaluated. **Results:** Side effects at week 1, month 1, 3, and 6, and year 1 and 2 were recorded. Only grade 1-2 toxicity was observed. The cosmetic results of 13 (76.5%) patients at sixth month was excellent and the remaining four (23.5%) patients had good results. Of the 17 patients with results available at year 1 and 2, 15 had excellent and two had good cosmetic results. **Conclusion:** The technique does not require additional treatment cost or device. With this non-invasive treatment option, the total time of treatment is reduced. As radiotherapy is delivered only to the quadrant of the tumour, irradiated area is reduced and thus, the dose delivered to critical tissues like lung, heart and contra lateral breast is minimized. APBI is a treatment option that can be chosen only for selected patients, that needs a learning time, and until the long-term results of randomized trials are reported, should be considered investigational.

Key Words: Breast neoplasms; radiotherapy, conformal

doi: 10.5336/medsci.2012-31978

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(3):825-35

Erken evre invaziv meme kanseri ya da duktal karsinoma insitu (DKİS) tanılı hastalarda en yaygın olarak kabul edilen tedavi seçeneği, meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi kombinasyonundan oluşan meme koruyucu tedavidir.¹

Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi için geleneksel yaklaşım, tüm meme ışınlanması ve takiben tümör yatağına ek doz uygulamasıdır.² Bu tedaviye alternatif olarak sunulan, günümüzde üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı diğer bir yöntem ise, tümör yatağının hedeflendiği ve böylece kritik organların daha düşük doz ışın aldığı, tedavinin bir gün ile bir hafta gibi kısa bir sürede tamamlandığı, akselere parsiyel meme ışınlanması (APMI) olarak adlandırılan tekniktir. Pek çok teknikte birlikte uygulanabilir olmasının yanında, girişimsel olmaması, pek çok radyasyon onkoloğunun kullandığı teknoloji ile yapılabilir olması, iyi bir doz homojenitesi sağlama ve histopatolojik doğrulamadan sonra uygulanması nedeniyle üç boyutlu konformal eksternal radyoterapi ile birlikte uygulanan APMI'da son yıllarda belirgin artış mevcuttur.

Çalışmamızda, erken evre meme kanseri nedeni ile meme koruyucu cerrahi uygulanmış hastalara üç boyutlu konformal eksternal radyoterapi ile APMI uygulandı. Amaç, dozimetrik ve volümetrik bilgileri sunmak, yan etkileri ve kozmetik sonuçları değerlendirmek olarak belirlendi. Lokal nüks riskinin en yüksek olduğu meme kadranına postoperatif 3850 cGy/10 fraksiyon, günde iki kez olacak şekilde toplam beş günde uygulanarak, hastaların klinik ve dozimetrik bilgilerinin sunulması amaçlandı.

Bu çalışma primer olarak bir radyoterapi gözlem çalışmasıdır. Amacımız dozimetrik verilerin yanı sıra, radyoterapi sırasında görülebilecek akut ve geç yan etkileri değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na Kasım 2008 ve Ocak 2009 tarihleri arasında meme koruyucu cerrahi sonrası evre 1 invaziv meme kanseri ya da DKİS tanısı ile başvuran, postmenopoz dönemindeki hastaların tümü değerlendirildi ve bunların arasından seçilme kriterlerine uygun olanlarda akselere parsiyel üç boyutlu konformal radyoterapi uygulamasının dozimetrik ve kozmetik sonuçları ileriye dönük olarak araştırıldı. Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Bu çalışmada, evresi uygun olan 32 hasta değerlendirildi. Volümetrik değerler uygun bulduktan sonra yapılan planlamada, "planning target volume-planlanan hedef hacim (PTV)" %95'ini kapsayan izodoz hattı seçildi ve dozimetrik değerlerin uygunluğu sağlanabilen 17 hasta tedaviye (APMI) alınıp, Kasım 2011'de son değerlendirmeleri yapıldı. Tedavi hacmi ve dozları ile ilgili koşullar Tablo 1'de gösterilmiştir.

HASTA SEÇİM ÖLÇÜTLERİ

Çalışmaya alınma kriterleri, histopatolojik olarak invaziv duktal, tübüler, müsinöz, medüller karsinom ya da DKİS tanısı almış olmak, evre 1 meme

TABLO 1: Tedavi hacmi ve dozları ile ilgili koşullar.

Belirlenen Volümler	Kısıtlamalar	Dozlar (cGy)
PTV/Aynı taraf meme volümü	%20-30	-
Dmax	Toplam dozun %115'inden az	<4427
CTV'nin %100'ünün aldığı doz	Toplam dozun %100'ünü almalı	3850
PTV'nin %95'inin aldığı doz	Toplam dozun %95'ini almalı	3657,5
IBV'nin %50'sinin aldığı doz	Toplam dozun %50'sinden azını almalı	<1925
IBV'nin %60'nın aldığı doz	-	<1600
IBV'nin %35'inin aldığı doz	Toplam dozun altında olmalı	<3850
Akciğerin %10'unun aldığı doz	Toplam dozun %5'inden az almalı	<192,5
CBV'nin %3'ünün aldığı doz	Toplam dozun %3'ünden az almalı	<115,5
Kalbin %5'inin aldığı doz	Toplam dozun %5'inden az almalı	<192,5

PTV: Planlanan hedef hacim; CTV: Klinik hedef hacim; IBV: İpsilateral meme hacmi; CBV: Kontralateral meme hacmi.

kanseri tanısı nedeniyle meme koruyucu cerrahi uygulanmış, postmenopoz dönemde kadın olmak, patolojik tümör boyutunun <2 cm olması, cerrahi sınırın ≥ 5 mm olması, tümörün tek odaklı olması, östrojen ve progesteron reseptörü pozitif, c-erb2 negatif olması ve kemoterapi uygulama endikasyonu olmaması şeklinde belirlenmiştir. İnvaziv lobüler karsinom, lenfovasküler invazyon, yaygın (>%25 DKİS) intraduktal komponent bulunması, BRCA-1/ BRCA-2 mutasyonu olması, aksillanın patolojik evrelemesinin olmaması ve cerrahiden sonra radyoterapiye başlangıç zamanının 8 haftadan fazla olması, çalışmadan dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

RADYOTERAPİ

Hastalar post-operatif 4. haftada, eğik düzlem, baş-altı vakumlu yastık, dizaltına üçgen yastık ile immobilizasyon sağlanarak, hastaların iki kolu başüstünde olacak şekilde bilgisayarlı tomografi ile sanal-simüle edildi. Preoperatif ultrasonografi, mamografi ve/veya manyetik rezonans (MR) görüntüleri rehberliğinde klipsler, postoperatif seroma ve diğer değişiklikler ile hedef volümler ve riskli organlar belirlendi. Her hastada volümler, deneyimli bir radyasyon onkoloğu ve radyolog, gerekli ise genel cerrahi uzmanı ile kontrol edildi. Meme sınırı ve lumpektomi insizyonu cilt üzerinde radyo opak madde ile işaretlendi. Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntü kesitleri, mandibula ile akciğer tabanına kadar olan seviyeler arasında 5 mm, memeyi içeren bölümde 3 mm aralıklarla alındı. Hasta dış kontürü, lumpektomi kavitesi ve klipsler, ipsilateral meme, kontralateral meme, ipsilateral akciğer, kontralateral akciğer ve kalp kontürleri girildi.

Tümör yerleşim yerine göre 3-4 farklı alandan konformal planlama yapıp tüm hastalar 4-18 MV lineer akseleratörle tedaviye alındı. Gerekli görülen altı hastada ek olarak 6-20 MeV elektron enerjisi kullanıldı. Doz homojenitesini sağlamak için gerekli olduğunda "wedge" kullanıldı. Bolus kullanım zorunluluğu sadece bir hastada ortaya çıktı. Masa açısı 0°de bırakıldı.

Hastalar opere olduğundan gros tümör hacmi (GTV) tanımlaması kullanılmadı. Klinik hedef hacim (CTV) lumpektomi kavitesine 15 mm sınır ile, PTV

klinik hedef volüme (CTV'ye) 10 mm sınır ile belirlendi. Cilde 5 mm sınır bırakılarak anterior göğüs duvarı ile pektoralis major kası dışlanarak PTV_EVAL (PTV_Evaluation, Değerlendirilen PTV) oluşturuldu ve bu değer çalışmamızda PTV yerine kullanıldı.

Volümetrik ve dozimetrik kabul kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hacimsel olarak en önemli kriter, PTV'nin, tüm meme hacminin %20-30'undan az olması gerekliliğidir. Bu oranın üzerinde olan hastalara kliniğimizde tüm meme ışınlanması uygulandı. Tedavi için karşılıklı minitansiyel alanlar kullanıldı ve uygun doz dağılımını sağlamak için sadece altı hastada karşıdan gelen elektron alanı, foton alanlarına eklendi.

Toplam doz 38,5 Gy olacak şekilde, 10 fraksiyonda, ≥ 6 saat aralarla, günde iki kez, beş günde uygulanması planlandı.

YAN ETKİLER

Yan etkiler RTOG/ECOG (Radiation Therapy Oncology Group-Eastern Cooperative Oncology Group)'un akut ve geç radyasyon morbidite skorumasına göre değerlendirildi. Eritem, hiperpigmentasyon, deskuamasyon, telenjektazi ve fibröz doku oluşumuna bakıldı. Sık rastlanan toksisite kriterleri rehberi (Guidelines of Common Toxicity Criteria, version 2.0) akut/kronik radyasyon morbiditede skalası kullanılarak toksisite derecelendirildi.³ Gözlenebilir radyasyon etkisi yoksa grade 0, hafif radyasyon etkisi varsa grade I, orta derecede radyasyon etkisi varsa grade 2, ciddi radyasyon etkisi varsa grade 3 olarak kaydedildi.⁴

Kozmetik sonuçlar her kontrolde iki hekim tarafından Harvard kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildi.⁵ Tedavi edilen meme, karşı meme ile aynı görünümde ise mükemmel kozmetik sonuç, tedavi edilen memede minimal fakat saptanabilir radyasyon etkisi varsa iyi kozmetik sonuç, belirgin radyasyon etkisi kolaylıkla görülebiliyorsa orta kozmetik sonuç, meme dokusunda radyoterapiye sekonder ciddi reaksiyonlar varsa kötü kozmetik sonuç olarak kaydedildi.

Hastalar her tedavide, çalışmayı yürüten hekim tarafından hazırlık aşamasında görüldü. Radyoterapinin sona ermesinden itibaren ilk hafta,

birinci ay, üçüncü ay, altıncı ay, birinci yıl ve ikinci yılda hastalar tekrar değerlendirildi.

BULGULAR

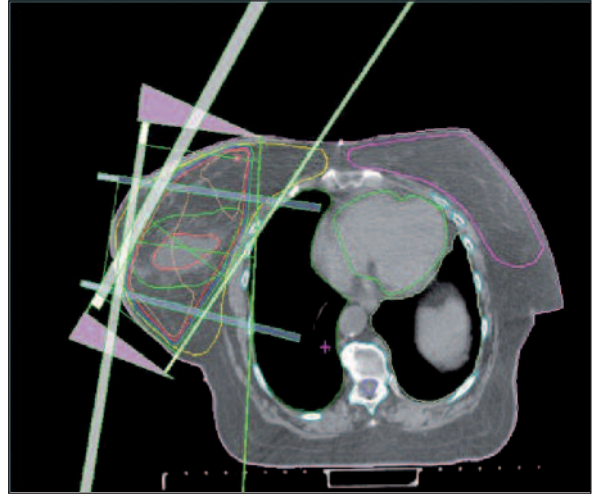
HASTA ÖZELLİKLERİ

Hastaların ortalama yaşı 60 (48-73) bulunmuştur. Hastaların hepsi postmenopoz dönemindedir. Patolojik tanı 15 hastada invazif duktal kanser (İDK), iki hastada ise DKİS'dir. Tümörün ortalama çapı 11 (5-18) mm bulunmuştur.

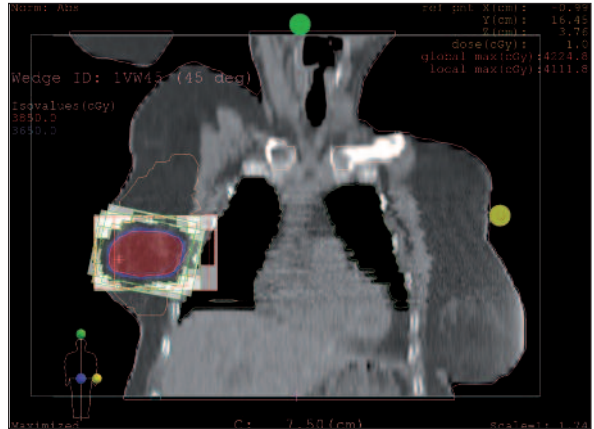
VOLÜMETRİK VE DOZİMETRİK SONUÇLAR

PTV, CTV ve normal dokular için volumetrik sonuçlar Tablo 2'de ve dozimetrik sonuçlar Tablo 3'te görülmektedir. Çalışmamızda karşı meme dozu dokuz hastada, karşı akciğerin %10'unun aldığı doz tüm hastalarda ve kalp dozu yedi hastada sıfır bulundu. Hastaların izodoz örnekleri Resim 1 ve 2'de görülmektedir.

Yüzde yüz izodoz hattının kapsadığı ortalama CTV değeri %99,64 (%96,14-100), %95 izodoz hattı-



RESİM 1: İki foton ve anfaz elektron ile planlama izodoz örneği.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 2: Dört minitanjansiyel alan ile planlama izodoz örneği.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

TABLO 2: CTV, PTV ve aynı taraf meme için volumetrik bulgular.

	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)
IBV cm ³	-	1037,80 (313,30-2463,21)
CTV cm ³	-	29,49 (7,33-74,63)
PTV cm ³	-	124,84 (74,25-232,28)
PTV/IBV %	-	14 (7-19,8)
CTV/IBV %	3±0,03	-
CTV/PTV %	22±0,14	-

PTV: Planlanan hedef hacim; CTV: Klinik hedef hacim; IBV: İpsilateral meme hacmi.

TABLO 3: PTV, CTV ve normal dokular için dozimetrik sonuçlar.

	Ortanca (min-maks)
Maksimum doz	4224 (4115-4429)
CTV'nin %100'ünün aldığı doz	3850 (3587-3950)
PTV'nin %95'inin aldığı doz	3808 (3607-3945)
IBV'nin %50'sinin aldığı doz	1594 (64-2474)
IBV'nin %60'nin aldığı doz	556 (30-1659)
IBV'nin %35'inin aldığı doz	3236 (174-3761)
AC %10'unun aldığı doz	92 (53-245)
CBV'nin %3'ünün aldığı doz	0 (0-57)
Kalbin %5'inin aldığı doz	0 (0-190)

PTV: Planlanan hedef hacim; CTV: Klinik hedef hacim; IBV: İpsilateral meme hacmi; CBV: Kontralateral meme hacmi; AC: aynı taraf akciğer.

nın kapsadığı ortalama PTV değeri %98,64 (%89,81-99,98) bulundu. Yüzde yüz izodoz hattının kapsadığı aynı taraf meme volümünün ortalama değeri %20,63 (%11,05-32,57), %75 izodoz hattının kapsadığı aynı taraf meme volümünün ortalama değeri %39,65 (%19,49-46,47) saptandı. Yüzde elli izodoz hattının kapsadığı aynı taraf meme volümünün ortalama değeri %48,76 (%23,73-57,65), %25 izodoz hattının kapsadığı aynı taraf meme volümünün ortalama değeri ise %57,15 (%27,73-67,64) olarak tespit edildi.

"SET-UP"

Hastaların, sabah ve akşam tedavilerinde "setup" aşamasında doktor bulundu. Hastalara her gün kontrol antero-posterior ve lateral portal görüntü-

leme yapıldı ve $\geq 0,3$ cm farklılık durumunda düzeltme yapılarak tedavi uygulandı. Toplam 105 “set-up” yapıldı; $\geq 0,3$ cm farklılık bulunan 40 “set-up”da gereken longitudinal, lateral yada vertikal eksenlerde kaydırma yapıldı.

YAN ETKİ VE KOZMETİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Erken ve geç yan etki değerlendirmede eritem için ilk değerlendirme, tedaviden bir hafta sonra yapıldı. Altı (%35,5) hastada grade I eritem görüldü, 11 (%64,7) hastada eritem yoktu. Tedaviden bir ay ve üç ay sonraki değerlendirmelerde, dört (%23,5) hastada grade I eritem görüldü, 13 (%64,7) hastada eritem görülmedi. Tedaviden altı ay sonra sadece bir (%5,9) hastada eritem vardı. Bu hasta sorgulandığında sıcak buhara maruz kalmış olduğu öğrenildi. Yaş deskuamasyon, tedaviden bir hafta sonra kitlesi sol meme alt dış kadran yerleşimli, pandüle memesi olan bir (%5,9) hastada görüldü (Resim 3); diğer 16 (%94,1) hastada yaş deskuamasyon görülmedi. Tedaviden bir ay sonra iki (%11,8) hastada yaş deskuamasyon görüldü. Bunlardan birincisi, ilk haftada da deskuamasyon gelişen hasta, ikincisi ise sıcak buhara maruz kalmış olan hasta idi. Diğer 15 (%88,2) hastada deskuamasyon görülmedi. Tedaviden sonraki 3.ay ve 6.ay kontrollerinde hiçbir hastada kuru ya da yaş deskuamasyon saptanmadı. İnsizyon hattında palpasyonla sertlik özellikle retroareolar ve üst iç kadran yerleşimli tümörü olan hastalarda görüldü. Tedaviden sonraki ilk haftada yedi (%41,2) hastada, birinci ayda sekiz (%47,1) hastada, üçüncü ayda beş (%17,6) hastada, altıncı ayda bir (%5,9) hastada grade I sertlik palpe edildi. Fibröz doku gelişimi ve telenjektazi klinik olarak üçüncü ay ve sonraki kontrollerde değerlendirildi.

Tedavi sonrası üçüncü ve altıncı ayda grade I fibröz sadece beş (%17,6) hastada görüldü. Elektron alanı eklediğimiz hastalarda, sadece foton alanı ile tedavi edilenlere göre fibrözde belirgin bir fark görülmedi. Tedaviden 12, 18 ve 24 ay sonraki değerlendirmelerde sadece bir pandüle memesi olan hastada grade I telenjektazi görüldü (Tablo 4).

Kozmetik sonuçlar önce 6.ay kontrollerinde değerlendirildi. On üç (%76,5) hastada mükemmel, dört (%23,5) hastada kozmetik sonuç iyi olarak değerlendirildi. Kasım 2010’da 2.yıl kontrolünü dolduran 17 hastanın 15’inde mükemmel, 2’sinde iyi kozmetik sonuç elde edildi. Resim 4, 5 ve 6’da kozmetik sonucu mükemmel olan bir hastanın kontrollerde çekilmiş resimleri görülmektedir.

TARTIŞMA

Erken evre meme kanserinde meme koruyucu cerrahi ve radyoterapiden sonra nükslerin yeri ve oranlarına bakıldığında, radyoterapi uygulanmayan hastaların % 30’u nüks etmektedir. Nükslerin yaklaşık %80’i tümör yatağında ortaya çıkmaktadır.^{2,6}

Tüm memeyi değil, memenin bir kısmını tedavi etmeyi düşünmemizdeki en önemli gerekçe, radyoterapi uygulanmadan meme koruyucu tedavi yaptığımız hastalardaki tümörün lokal nüks paternidir. Buna göre, tümörü içeren kadranın dışında lokal nüks riski hayli düşüktür; bu nedenle, diğer meme volümünün ışınlanmaması ve öncelikle cerrahi kavitenin belli bir sınır dahilinde tedavi edilmesinin yeterli olacağı düşünülmüştür.

Tüm meme ışınlanması ile APMI’yı karşılaştıran randomize çalışmaların ışığında, meme koruyucu tedavide radyoterapi için APMI’nın



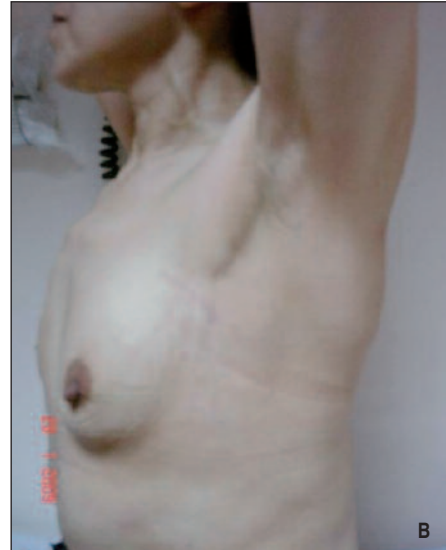
RESİM 3A, B, C: Pandüle meme tedavi sonrası 1. ay, 3. ay, 6. ay değerlendirme.

(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

TABLO 4: Yan etkiler.

Yan Etki	Derecelendirme	1. hf n (%)	1. ay n (%)	3. ay n (%)	6. ay n (%)	1. yıl n (%)
Eritem	Yok	11 (64,7)	13 (76,5)	13 (76,5)	16 (94,1)	16 (100)
	Grade 1	6 (35,3)	4 (23,5)	4 (23,5)	1 (5,9)	–
	>Grade 2	–	–	–	–	–
Deskuamasyon	Yok	16 (94,1)	15 (88,2)	17 (100)	17 (100)	16 (100)
	Grade 1	1 (5,9)	2 (11,8)	–	–	–
	>Grade 2	–	–	–	–	–
Palpasyon	Yok	10 (58,8)	9 (52,9)	12 (64,7)	16 (94,1)	15 (93,75)
	Grade 1	7 (41,2)	8 (47)	5 (29,4)	1 (5,9)	1 (6,25)
	>Grade 2	–	–	–	–	–
Fibrozis	Yok	–	–	12 (64,7)	12 (64,7)	13 (81,25)
	Grade 1	–	–	5 (29,4)	5 (29,4)	3 (18,75)
	>Grade 2	–	–	–	–	–
Telenjektazi	Yok	–	–	16 (94,1)	16 (94,1)	15 (93,75)
	Grade 1	–	–	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (6,25)
	>Grade 2	–	–	–	–	–
Toplam	17	17	17	17	17	16

n: sayı.

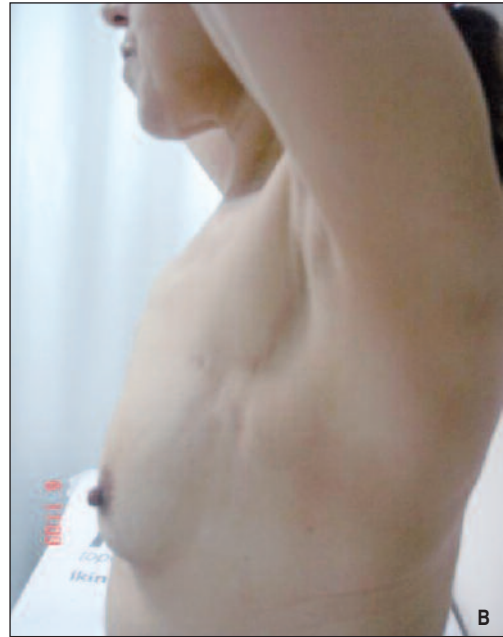
**RESİM 4A, B:** Tedavi öncesi değerlendirme.(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

uygulanabilir bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür.⁷⁻⁹ APMI uygulanması için pek çok yöntem geliştirilmiştir. İnterstisyel brakiterapi en çok uygulanmış ve en uzun takip süresi olan APMI tekniğidir. Son yıllarda üç boyutlu konformal eksternal radyoterapi (3B-KRT) ile ilgili çalışmalar artmıştır; ancak bu yöntemin etkinliği ile ilgili yeterli veri mevcut değildir. Her APMI tekniğinin yaygın kullanımını sınırlayan belirli karakter-

istikleri vardır. 3B-KRT ile yapılan APMI'da, uygulamayı bazı belirsizlikler sınırlandırmaktadır. Örneğin brakiterapide uygulanan dozun eksternal radyoterapide fraksiyone olarak uygulanması tedavide eşdeğer etkinliğe sahip midir? Tedavideki "set-up" zorlukları, nefesle hareket için sınırın belirlenmesi, normal doku ve hedef olmayan meme dokusunun ışınlanması ve tedavi verifikasyonu ile ilgili belirsizlikler diğer sorunlardır.



RESİM 5A, B: Tedavi sonrası 1. yıl değerlendirme.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)



RESİM 6A, B: Tedavi sonrası 2. yıl değerlendirmesi.
(Renkli hali için Bkz. <http://tipbilimleri.turkiyeklinikleri.com/>)

İnterstisyel brakiterapi ile yapılan APMI'da toplam 34 Gy, 10 fraksiyonda 5 günde HDR (High dose rate-yüksek doz oranı) şartlarında tamamlanmaktadır. Bu teknik ile beş ve on yıllık lokal kontrol oranları ve kozmetik sonuçları mükemmeldir.¹⁰ Bu nedenle 3B-KRT ile yapılan ilk çalışmalarda da bu doz ve fraksiyonasyon kullanılmıştır. Farklı olarak Formenti ve ark.nın 3B-KRT ile yaptığı APMI

çalışmasında tedavi 5 fraksiyonda 30 Gy, toplam 10 günde tamamlanmıştır.¹¹ Daha sonra yapılan radyobiolojik hesaplamalar dozun daha yüksek olması gerektiğini göstermiştir. RTOG 0319 ve NSABP B39/RTOG 0413 çalışmasında kullanılan doz ve fraksiyonasyon şeması, 38,5 Gy 10 fraksiyonda toplam 5 gün olacak şekildedir. "The National Comprehensive Cancer Network-Ulusal Kapsamlı

Kanser Ağı (NCCN) 2008 kılavuzu da aynı doz ve fraksiyonasyon şemasını önermektedir.¹² Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, bu kılavuzda önerilen doz ve fraksiyonasyon kullanılmıştır.

3B-KRT ile yapılan APMI tekniğinde CTV'yi tam olarak kapsamak isterken, normal doku ve hedef olmayan meme volümünde gereksiz ışınlama yapmamak için çoklu alanlar tercih edilir. Pek çok doku için volümetrik ve dozimetrik kısıtlamaların tam olarak ne olması gerektiği araştırılmaktadır. 3B-KRT ile yapılan APMI'da kullandığımız kısıtlamalar, brakiterapi ile yapılan APMI çalışmalarından aktarılmıştır. "Intensity Modulated Radiotherapy-Doz Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT)", proton ve değişik tedavi varyasyonlarının kullanımı ile normal dokulardaki dozun azaltılabileceği konusunda yapılan çalışmalar umut vericidir.

En uygun APMI tekniğini belirlemek için yeterli verimiz bulunmamaktadır. Yayımlanmış klinik ve dozimetrik sonuçlar değerlendirildiğinde, yöntemler arasında çok net bir fark bulunmadığı görülmektedir. Ortalama takip süreleri, brakiterapide 5,4 yıl, mammosite ile APMI yapılan hastalarda 2,3 yıl, intra-operatif ışınlamada 2,1 yıl ve 3B-KRT/IMRT ile yapılan APMI tekniğinde 1 yıldır.^{13,14} Yeterli takip süresi olmaması nedeniyle bu tekniklerin nüks oranlarını karşılaştırmak mümkün değildir. Ayrıca etkinlikleri ve toksisitelerine göre değişik teknikleri kıyaslayan yeterli verimiz bulunmamaktadır. Ancak invaziv olmaması nedeniyle eksternal ışınlama tekniğinde seroma oluşumu ve enfeksiyon gelişme riski minimaldir. Üç boyutlu konformal teknikler ile mükemmel doz homojenitesi ve hedef volümün kapsanması sağlanabilirse de, hedef olmayan aynı taraf meme, kalp ve akciğer gibi normal doku kısıtlamaları bunu zorlaştırabilir. Tomoterapi ve IMRT ile 3BKRT'de konformite artmış, normal doku dozları azalmıştır; ancak bu tekniklerde PTV'de küçük doz düşüşleri olabilir.^{15,16} Bu tekniklerde, komşu organlarda klasik ışınlamada görülmeyen, düşük doz radyasyona maruz kalma riski artabilir. Çalışmamızda, maksimum deri dozları foton kullanılarak düşürülmüş, böylece ciltteki yan etkiler mümkün olduğunca azaltılmıştır.

Yapılan çalışmalarda volümetrik açıdan en kritik oran, PTV/Aynı taraf meme volümü oranıdır. Bu

oran %20-%30 olarak hedeflenmiş, böylece normal doku tolerans kriterlerine uymamız kolaylaşmıştır. Çalışmamızda, bu oranın ortalaması %14,4±27,13 bulunmuştur. CTV'nin 25-35 cm³'ü aşmaması hedeflenmiştir. CTV'nin ortanca değeri 29,49 (7,33-74,63) cm³ bulunmuştur. PTV'nin hacminin 150-175 cm³ olması idealdir; çalışmamızda ortanca değer 124,8 (74,25-232,28) cm³ bulunmuştur (Tablo 2).

Parsiyel meme ışınlaması yapılan hastalarda pnömoni riski ve akciğer dozu volüm parametreleri ile ilgili yayında, pnömoni riskinin tedavi edilen alanda yer alan aynı taraf akciğer volümüne bağlı olduğu ve bu volümün foton ve elektron kombinasyonları kullanılarak azaltılabileceği belirtilmiştir. Aynı taraf akciğerin 10 Gy alan volümünün ≤%10, 5 Gy alan volümünün <%5 ve 20 Gy alan volümünün <%3 olması gerekmektedir.¹⁷ Çalışmamızda, aynı taraf akciğerin %10'unun, toplam dozun <%5'ini alması (<192,5 cGy) hedeflenmiştir ve 92 (53-183) cGy aldığı saptanmıştır. Karşı akciğerin %10'unun aldığı doz tüm hastalarda sıfır bulunmuştur. William-Beaumont Hastanesi uygulamasında,¹⁸ aynı taraf akciğerde V10 %9 (0-34), New York Üniversitesi Hastanesi uygulamasında¹¹ aynı taraf akciğer V10 %9 (0-6), Massachusetts General Hastanesi Uygulamasına¹⁹ aynı taraf akciğerde V10 %2 (%0-22) bildirilmiştir. New York Hastanesi uygulamasında hasta yüzüstü tedaviye alındığı için akciğer dozları daha düşük bulunmuştur.

ASTRO 2008'de yayınlanan, parsiyel meme ışınlaması yapılan hastalarda pnömoni riski ve akciğer dozu volüm parametreleri ile ilgili yazıda, pnömoni riskinin tedavi edilen alanda yer alan aynı taraf akciğer volümüne bağlı olduğu ve bu volümün foton ve elektron kombinasyonları kullanılarak azaltılabileceği belirtilmiştir. Aynı taraf akciğerin 10 Gy alan volümünün ≥%10 olmaması, 5 Gy alan volümün <%5 olması, 20 Gy alan volümün ise <%3 olması gerektiği vurgulanmıştır.¹⁰ Bizim çalışmamızda aynı taraf akciğerin %10'unun alabileceği dozun 192,5 cGy'den düşük olması gerekliliği vardır. Bu doz kısıtlaması, yukarıda belirtilen kriterlerle karşılaştırdığımızda, oldukça güvenli, pnömoni gelişme olasılığı daha düşük olan bir dozdur.

Günümüzde radyoterapi merkezlerinde kullanılan günlük portal ve megavoltaj görüntülemenin

yeterliliği belirsizdir. Tedavi verifikasyonu için yeni yardımcı yöntemler, meme yüzey anatomisi ile CTV korelasyonu, lumpektomi kavitesini belirlemek ve izlemek için radyopak cerrahi klipslerin kullanılması ve CTV'nin gerçek zamanlı takibi için içeriye yerleştirilen radyogöstergelerin kullanılmasıdır. Bu gelişen teknolojilerin bir diğer yararı ise PTV sınırının da azaltılmasına olanak tanınmasıdır. Bu da dolaylı olarak ışınlanan normal doku ve hedef olmayan meme dokusu hacmini azaltacak ve 3B-KRT ile APMI uygulayabileceğimiz hasta sayısı artacaktır.

APMI 3B-KRT uygulanacak hastalarda lumpektomi kavitesine verilecek sınır hala net değildir.¹³ Şimdilik lumpektomi kavitesine 10-15 mm sınır vermek yeterli gözükmemektedir. Çalışmamızda lumpektomi kavitesine 15 mm marj verilerek CTV oluşturulmuştur. Buna "setup" belirsizliği için 10 mm. eklenerek PTV oluşturulmuştur.

APMI uygulamasında fraksiyon büyüklüğü arttığı için telenjektazi, fibroz, yağ nekrozu gibi geç yan etkilerde artış görülebilir.²⁰ Chen ve Viccini çalışmasında tedavi edilen 75 hastanın ilk iki yıllık takiplerinde kabul edilebilir oranda toksisite görülmüş ve zamanla artmamıştır.²¹ Burada uygulanan doz LDR (Low dose Rate-Düşük doz hızı) ile yapıldıysa 50 Gy/96 saat, HDR (High dose rate, Yüksek doz hızı) ile yapıldıysa 32 Gy/8 fr ya da 34Gy/10 fr şeklinde günde iki fraksiyondadır. Bu erken bulguların doğrulanması için daha uzun takibe gerek vardır. Daha uzun takibi olan brakiterapi çalışmalarında zamanla bu toksisite artmıştır. Artmış geç yan etkilere rağmen brakiterapi hastalarında genel kozmetik sonuç etkilenmemiş, hatta ilerleyen takiplerde daha iyi olmuştur. Bu sonuçların 3B-KRT ile yapılan APMI için geçerli olup olmayacağı bilinmemektedir.

APMI'nın tüm meme ışınlamasına alternatif bir tedavi olması için eş kozmetik sonuçların gösterilmesi gerekir. Christie Hastanesi'nin yürüttüğü randomize çalışmada, tüm meme ışınlamasına göre parsiyel teknik ile daha kötü kozmetik sonuç elde edilmiştir.⁹ Bu tek "enface" elektron alanı ile yapılan eski çalışmaların sonuçları, günümüzdeki modern 3B-KRT ile yapılan tedavi sonuçlarını yansıtmaz. RTOG 0413/NSABP B-39 çalışmasında kozmetik sonuç %81,7 mükemmel-iyi, %11,7 orta, %6,7 kötü bulunmuştur. Bu çalışmada, takip süresi kısa olma-

sına rağmen grad üç, dört normal doku geç yan etkileri görülmemiştir. Buna bağlı olarak, daha güvenilir dozimetrik kılavuzlar oluşturulmadan, ileriye dönük çalışmalarda APMI tekniğinin kullanılması gerektiği sonucu çıkarılmıştır. Erken evre meme kanserli hastalarda üç boyutlu konformal radyoterapi ile yapılan APMI ile ilgili olarak Taghian tarafından yürütülen faz I/II çalışmanın ara sonuçları yayımlanmıştır.²² Doksan dokuz hastanın 36 ay boyunca takibinden sonra (dağılım 2-50 ay) tama yakın mükemmel kozmetik sonuç ve lokal kontrol elde edilmiştir. Çalışmamızda ise tedaviden sonraki altıncı ayda 13 hastada (%76,5) mükemmel, dört (%23,5) hastada iyi kozmetik sonuç elde edilmiştir. Kasım 2010'da 2. yıl kontrolünü dolduran 17 hastanın 15'inde mükemmel, 2'sinde iyi kozmetik sonuç elde edilmiştir. Tedaviden iki yıl sonra hastaların kendilerini bireysel değerlendirmelerinde de paralel sonuçlar elde edilmiştir.

APMI'da adjuvan endokrin tedavinin zamanlaması ile ilgili bir veri yoktur. APMI'da tıpkı tüm meme ışınlamasında olduğu gibi ardışık ya da eşzamanlı endokrin tedavi uygulanabilir. Çalışmamızda hastalara radyoterapi ile birlikte hormonoterapi de verilmiştir. Bu uygulamayla yan etkilerin artmadığını düşünüyoruz.

Her APMI tekniğinin yaygın kullanımını sınırlandıran belirli karakteristikleri mevcuttur.¹⁴ Çalışmamızda 3B-KRT'nin tercih edilmesinin nedeni, non-invaziv olması, hedefi en iyi şekilde kapsayarak iyi bir doz homojenitesi sağlaması, her hastada uygulanabilen bir teknik olması, orta düzeyde uzmanlık gereksinimi, yaygın kullanım potansiyelinin olması ve ek cihaz gerektirmemesidir.

APMI hızlı gelişen yeni bir teknolojidir. Erken evre meme kanserinde, meme koruyucu cerrahiden sonra, pek çok hasta için tüm meme ışınlamasının yerini alabilecek bir teknik olmadığı hatırlanmalıdır. Planlama aşamasında ekipte mutlaka APMI için deneyimli bir fizik uzmanı bulunmalıdır. Sadece radyasyon onkoloğunun, değil fizik uzmanının da kabul kriterlerine, volümetrik ve dozimetrik kriterlere hâkim olması gereklidir. Tedavi süresini kısaltması nedeniyle avantajlı bir tedavi olacağı belirtilse de, hastaların yaklaşık 15-40 dk kadar süren günlük "set-up"larının günde iki kez

tekrarlanması, her uygulamada “set-up” denetleme ve port alınma zorunluluğu nedeniyle yoğun çalışan klinikler için uygun bir tedavi olmayabilir. Oluşacak herhangi bir cihaz arızasında hastanın tedaviyi beş günde tamamlaması mümkün olmayacak ve dolayısıyla radyobiyojik tam etkinlik de sağlanamayacaktır. Bu nedenle tek lineer akseleratörü olan klinikler için uygulanırken, bu durum bir zorluk olarak karşımıza çıkabilir.

Onkolojik güvenilirlik APMI ile ilgili önemli diğer bir sorundur. Günümüzde diğer epitelyal kanserlerde parsiyel organ tedavisi (örn. akciğerde lobektomi, mesanede parsiyel sistektomi, tiroide hemitiroidektomi) sıklıkla kullanılmaktadır. Memede parsiyel tedavide gizli premalin veya malin mikroskopik odağın ilerleme riski göz önüne alınmalıdır. Ancak cerrahiden sonra radyoterapi uygulanmayan çalışmalarda ipsilateral nüks paternine baktığımızda, çoğu multisentrik odağın klinik önemi belirlenememiştir. Bunun nedeni, hastanın

ilk lokal nüks anında kurtarma amaçlı mastektomi olmasına bağlanabilir. Parsiyel organ tedavisinde anahtar kelime uygun hasta seçimidir. APMI'nın uzun vadede başarılı olması için uygun hasta seçim kriterleri, uygun tümör ve hasta özellikleri ve teknik faktörler belirlenmeli, bilgilendirilmiş hasta onamı alınmalıdır. İyi seçilmiş hastalarda tümör kontrol oranı %95-100 civarındadır ve kabul edilebilir kozmetik sonuçlar mevcuttur. Pek çok prospektif tek kollu APMI çalışması mevcuttur. Dört yıllık ve daha uzun takiplerde aynı taraf memede rekürrens riski düşük bulunan çalışmalarda APMI için uygun kriterlere sahip hastaların seçildiği unutulmamalıdır.^{23,24}

Üç boyutlu konformal eksternal radyoterapi ile yaptığımız APMI çalışmamızın ışığında önerimiz, ASTRO 2009, St. Gallen 2009 konsensus sonuçlarında da belirtildiği gibi, hasta seçim kriterlerinin çok dikkatle incelenmesi ve klinik çalışma kapsamında yapılmasıdır.^{25,26}

KAYNAKLAR

- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Breast Cancer Groups. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345(19):1378-87.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6.
- Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatments: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):13-47.
- Rose MA, Olivetto I, Cady B, Koufman C, Ossteen R, Silver B, et al. Conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer: long-term cosmetic results. *Arch Surg* 1989;124(2):153-7.
- Malmström P, Holmberg L, Anderson H, Mattsson J, Jönsson PE, Tennvall-Nittby L, et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003; 39(12):1690-7.
- Polgár C, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma--5-year results of a randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):694-702.
- Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996;39(3):223-7.
- Ribeiro GG, Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. The Christie Hospital breast conservation trial: an update at 8 years from inception. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5(5):278-83.
- Kuske RR, Winter K, Arthur DW, Bolton J, Rabinovitch R, White J, et al. A phase II trial of brachithery alone following lumpectomy for stage I or II breast cancer: initial outcomes of RTOG 95-17. 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). *Journal of Clinical Oncology (July 15 Supplement)* 2004;22(14S):565.
- Formenti SC, Rosenstein B, Skinner KA, Jozsef G. T1 stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients--pilot feasibility study. *Radiology* 2002;222(1):171-8.
- National Surgical Adjuvant, Breast and Bowel Project (NSABP B-39/RTOG 0413). A randomized phase III study of conventional whole breast irradiation (WBI) versus partial breast irradiation (PBI) for women with stage 0, I or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4(10):719-21.
- Kirby AM, Coles CE, Yarnold JR. Target volume definition for external beam partial breast radiotherapy: clinical, pathological and technical studies informing current approaches. *Radiother Oncol* 2010;94(3):255-63.
- Offersen BV, Overgaard M, Kroman N, Overgaard J. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conserving therapy of early breast carcinoma: a systematic review. *Radiother Oncol* 2009;90(1):1-13.
- Moon SH, Shin KH, Kim TH, Yoon M, Park S, Lee DH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2009; 90(1):66-73.

15. Rusthoven KE, Carter DL, Howell K, Kercher JM, Henkenberns P, Hunter KL, et al. Accelerated partial-breast intensity-modulated radiotherapy results in improved dose distribution when compared with three-dimensional treatment-planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):296-302.
16. Lövey K, Fodor J, Major T, Szabó E, Orosz Z, Sulyok Z, et al. Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy--4-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(3):724-31.
17. Vicini F, Winter K, Straube W, Wong J, Pass H, Rabinovitch R, et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1531-7.
18. Taghian AG, Alm El-Din M, Smith BL, Ancukiewicz M, MacDonald SS, Katz A, et al. Interim results of a phase I/II trial of 3D-conformal external beam accelerated partial breast irradiation in patients with early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys Suppl* 2008;72(1):4.
19. Recht A, Ancukiewicz M, Alm El-Din MA, Lu XQ, Martin C, Berman SM, et al. Lung dose-volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(24):3887-93.
20. Hepel JT, Tokita M, Macausland SG, Evans SB, Hiatt JR, Price LL, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(5):1290-6.
21. Chen PY, Vicini FA, Benitez P, Kestin LL, Wallace M, Mitchell C, et al. Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation. *Cancer* 2006;106(5):991-9.
22. Buchholz TA, Kuerer HM, Strom EA. Is partial breast irradiation a step forward or backward? *Semin Radiat Oncol* 2005;15(2):69-75.
23. Jolly S, Kestin LL, Goldstein NS, Viccini FA. Pathologic anatomy of early-stage breast cancer and its relevance to accelerated partial breast irradiation: defining the target. In: Wazer DE, Arthur DW, Viccini FA, eds. *Accelerated Partial Breast Irradiation, Techniques and Clinical Implementation*. 1st ed. Germany: Springer; 2005. p.35-53.
24. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(4):987-1001.
25. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol* 2009;20(8):1319-29.