

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife Sisteminde Farklı Kolimatörlerle Elde Edilen Stereotaktik Meme Radyoterapisi Sanal Planlarının Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma

Öznur SARIBAŞ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ, Meral KURT, Candan DEMİROZ ABAKAY, Arda KAHRAMAN, Ali ALTAY, Zenciye KIRAY İREM, Tülay ÖZBEK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışmamızda erken evre meme kanseri tanımlı hastalarda hızlandırılmış kısmi meme ışınlamasında (HKMI) CyberKnife (CK) tedavi cihazında yapılan sanal planlarda hedef hacim ve kritik organ dozlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Birimimizde radyoterapi almış 5 hasta için CyberKnife sisteminde Iris, sabit ve çok yapraklı kolimatör (ÇYK) için günlük 6 Gy toplam 30 Gy olacak şekilde sanal plan oluşturuldu. Üç farklı kolimatör için dozimetrik parametreler NSABP-39/TOG 0413 protokolündeki kısıtlamalara göre analiz edildi. Planlarda kritik organların korunması ve PTV'nin reçete edilen dozun % 95'ini alması sağlandı. Reçete edilen doz minimum % 80'lik izodoz eğrisine tanımlandı. Homojenite indeksi (Hİ), konformite indeksi (Kİ), tedavi süresi (dk), monitör unit (MU) ve kritik organların aldığı dozlar karşılaştırıldı. Iris, sabit kolimatör, ÇYK için sırasıyla Hİ değerleri ortalama 1,2- 1,2- 1,19, Kİ değerleri ortalama 1,08- 1,06- 1,07 tedavi süresi ortalama 47,6- 52,2- 25,4 (dk) ve MU değerleri ortalama 19736,2- 20267,3- 7161,3 olarak bulunmuştur. Planların karşılaştırılması sonucunda MU, tedavi süresi için anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Ortalama MU ve tedavi süresi, en düşük ÇYK'da bulunmuştur Hİ, Kİ için anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı taraf memenin V_{30} ve V_{15} değerleri en düşük ÇYK'da çıkmıştır. Akciğer ve kalp için D_{max} değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç olarak, hedef hacim her kolimatörde istenen dozu almıştır. Karşı meme ve karşı akciğer dozları en düşük Iris'te bulundu. Kalp dozları için sabit kolimatörün daha uygun olduğu bulundu. Fakat bu değerler anlamlı olarak fark yaratmadı. Sabit kolimatörde (52,2 dk), tedavi süresi uzun olduğu için klinik uygulamalarda zorluk çıkarabilir. CyberKnife ile meme SBRT uygulamalarında kolimatör seçimi, tümör boyutu, kritik organlara yakınlık durumu ve tümör lokalizasyonuna bağlı olarak değişebilir.

Anahtar Kelimeler: HKMI. CyberKnife. Kolimatör. Erken evre meme kanseri. Radyoterapi.

Comparison of Stereotactic Body Radiotherapy Virtual Plans Obtained with Different Collimators in Cyberknife System in Partial Breast Irradiation: Retrospective Study

ABSTRACT

In our study, it was aimed to compare the volume of accelerated partial breast irradiation in patients diagnosed with early stage breast cancer in CyberKnife target and volume targeted virtual plans (APBI). A virtual plan was created in CyberKnife system for 5 patients who received radiotherapy in our unit, 6 Gy per day for Iris, fixed and multi-leaf collimator (MLC) and 30 Gy in total. Dosimetric parameters for three different collimators were analyzed according to the constraints of the NSABP-39/TOG 0413 protocol. In the plans, it was ensured that critical organs were protected and PTV received 95% of the prescribed dose. The prescribed dose was defined by a minimum 80% isodose curve. Homogeneity index (HI), conformity index (CI), treatment time (min), monitor unit (MU) and doses received by critical organs were compared. The mean HI values for iris, fixed collimator, and MLC were 1.2- 1.2- 1.19, mean CI values were 1,08-1,06-1,07, mean treatment time was 47,6- 52,2- 25,4 (min) and MU values were found to be 19736,2-2026,3- 7161,3 on average. Mean MU and duration of treatment were found in the lowest MLC. No significant difference was found for HI, CI. As a result of the comparison of the plans, a significant difference was found for MU and duration of treatment ($p < 0,05$). Ipsilateral breast V_{30} and V_{15} were found at the lowest MLC. For lung and heart D_{max} was no significant difference between. As a result, the target volume received the desired dose in each collimator. The contralateral breast and contra-lateral lung doses were the lowest in Iris. Fixed collimator was found to be more suitable for cardiac doses. But these values did not make a significant difference. In the fixed collimator (52,2 min), it may cause difficulties in clinical applications due to the long treatment time. The choice of collimator in breast SBRT applications with CyberKnife may vary depending on tumor size, proximity to critical organs and tumor localization.

Keywords: APBI, CyberKnife. Collimator. Early stage breast cancer. Radiotherapy.

Geliş Tarihi: 13.Haziran.2022

Kabul Tarihi: 12.Ekim.2022

Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp

Fakültesi, Bursa.

Tel.: 0532 656 54 74

E-posta: skahraman@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID Bilgileri:

Öznur SARIBAŞ: 0000-0003-1653-8684

Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ: 0000-

0002-4483-9284

Meral KURT: 0000-0003-1637-910X

Candan DEMİRÖZ ABAKAY: 0000-0001-

5380-5898

Arda KAHRAMAN: 0000-0003-0150-8052

Ali ALTAY: 0000-0003-0150-8052

Zenciye KIRAY İREM: 0000-0001-

9353-7939

Tülay ÖZBEK: 0000-0001-5959-880X

Kadınlar arasında en sık görülen malignite meme kanseridir¹. Mamografi taramasının yaygınlaşması ve gelişmiş görüntüleme teknolojileri ile bu tümörlerin çoğu erken evrede saptanır.

Meme koruyucu cerrahi (MKC), erken evre meme kanseri için tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Erken evre meme kanseri tedavisi, MKC ve ardından tüm meme ışınlanması (TMI) şeklindedir. Standart radyoterapi tedavisi tüm memeyi hedef alan 25 fraksiyonda 50 Gy doz uygulaması ve ardından yinelemelerin en sık tümör yatağında görülmesi sebebiyle rezeksiyon sınırlarına ek olarak 16 Gy boost verilmesi şeklindedir. Prospektif çalışmalarda MKC'yi takiben tüm meme ışınlanması memede lokal nüks oranını azaltmaktadır²⁻⁴.

Ancak radyoterapi rejiminin uzun süresi, maliyeti ve tedavi tesislerine uzaklık hastaların tedavilerini aksatmaktadır. Özellikle COVID-19 salgını sürecinde hastaların tedavilerinde gecikmeler yaşanmıştır.

Tedavinin uzun (33 iş günü) sürmesinden dolayı ABD'de erken evre meme kanserli hastaların yaklaşık % 20'sine radyasyon tedavisi uygulanmamaktadır⁵. Bu sebeple meme radyoterapisinin süresini kısaltmaya yönelik klinik bir istek doğmuştur. Lokal kontrolü ve sağkalımı etkilemeden toplam tedavi süresini kısaltmayı amaçlayan çalışmalar başlamıştır. Bu doz uygulama alternatifi, fraksiyon başına daha yüksek doz verme stratejisi olan Hipofraksiyonasyondur. Hipofraksiyone tüm meme radyoterapisi (HTMRT), günlük 2,66- 2,67 Gy ve toplam 40- 42,5 Gy olarak uygulanır. Birleşik Krallık Meme Radyoterapisi Standardizasyonu B (The UK Standardisation of Breast Radiotherapy B) ve Kanada çalışmasında 15 fraksiyonda toplam 40 Gy uygulanmıştır^{6,7}. Standart ve hipofraksiyone şemayı karşılaştıran Kanada çalışmasında HTMRT'de lokal nüks oranı daha düşük çıkmış ve erken dönem kozmezisde anlamlı fark saptanmamıştır.

Meme kanserli olgularda lokal nüksün %65 -80'inin primer tümör bölgesi çevresinde olduğu bilinmektedir^{8,9}. Radyoterapi hedefini cerrahi kavite ile sınırlandırarak tüm memeden çok daha küçük bir hacim ışınlanmalı, daha yüksek doz fraksiyonları ile daha yoğun bir radyoterapi uygulanmalıdır^{8,9}. Hızlandırılmış kısmi meme ışınlanması (HKMI) olarak adlandırılan bu teknik, yüksek fraksiyon dozları kullanarak tedavi süresini kısaltmayı amaçlar ve dozu sadece rezeksiyon hacmine belli marjlarla verir. Günümüzde tedavi süresini lokal kontrolü azaltmadan kısaltmak için uygun olgularda HKMI kullanılmaya başlanmıştır¹⁰. HKMI, ışınlanacak hacmi azaltır ve tedavi süresini 6 haftadan 1 haftaya indirir¹¹, TMRT ve HTMRT'ye kıyasla sağlıklı dokulara daha düşük doz verir¹².

HKMI'nın ilk denemeleri brakiterapi ile yapılmış ve lokal kontrol sağlanmıştır¹³. Daha sonra intraoperatif

radyoterapi¹⁴ dahil olmak üzere diğer modaliteler araştırılmıştır.

Radyoterapi alan hastalarda tedavi alanı içindeki organların aldığı dozlara bağlı olarak çevre doku ve organ dozları sınırlanmalıdır aksi halde erken ve geç yan etkiler görülebilir. Meme ödemi, ikinci primer kanserler, yağ nekrozu, radyasyona bağlı akciğer (pnömoni) ve kardiyak problemler görülebilir^{12,15}.

Stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT), daha düşük fraksiyonlarda tümöre yüksek doz verirken sağlıklı dokulara düşük doz verir ve üç boyutlu tümör lokalizasyonu sağlayarak klinik olarak üstünlük sağlar¹⁶. Erken evre primer veya oligometastatik kanserleri kontrol etmede, abdominopelvik ve torasik boşluklar boyunca ve spinal-paraspinal bölgelerde oldukça etkili olan bir prosedürü ifade eder¹⁷. SBRT, kritik organlara düşük doz vererek, doğru tümör lokalizasyonu ve hasta immobilizasyonu teknikleri sayesinde diğer tekniklere göre avantaj sağlar. SBRT, Linak ya da Cyberknife, MLC ile meme kanserinde uygulanabilir.

Cyberknife, çok küçük alan boyutlarında ve fraksiyon başına yüksek radyasyon dozlarını birçok noktadan non-coplanar olarak görüntüleme eşliğinde uygular¹⁹. Bu görüntü izleme sistemi, hasta hareketi endişesi olmadan tedavinin gerçekleşmesine imkân tanır^{20,21}.

Meme dokusunun hareketliliği ve esnekliği yüzünden hedef lokalizasyon için memenin sabitlenmesi ya da hedefin izlenmesi gerekir^{17,22}. Bağlan ve ark., (2003) göre meme normal nefes alma ve verme arasında ortalama 6 mm hareket eder, hareketin tedaviye uyarlanması gerekir²². Bunun için CK uygulamalarında takip amacı ile tümör yatağına altın seed^{17,23} yerleştirmek gerekir. MKC sonrası seroma boşluğu, ameliyat sonrası değişiklikler varsa cerrahi klipsler GTV (Gross Tümör Volüm)'ye dahil edilir. Tümör yatağına referans işaretler uygun şekilde yerleştirilirse, bunlar tedavi sırasında CK Synchrony sistemi ile memenin hareketini izlemek için kullanılabilir. Meme kanserli hastalarda tümör yatağında referans işaretleyici altın klipslerin olması doğru tanımlanmış hedefe SBRT uygulanmasını imkân sağlar¹⁸.

Cyberknife cihazı, 6MV X-ışını üreterek 5 mm ile 60 mm arası değişen farklı kolimatörlerle SBRT tedavilerini yapar. Sabit kolimatörler 5-60 mm arası değişen dairesel boyutlarda olan ikincil kolimatörlerdir. İris kolimatör ise sabit kolimatör gibi 12 altıgen açıklığı olan ikincil kolimatördür. Genellikle karşılaştığımız ÇYK'lar ise düzgün şekilli olmayan daha büyük tümörlerin tedavisinde kullanılır^{19-21,23}.

NSAB-P/ROG 0413²⁴, protokolüne göre daha önce yaptığımız çalışmada erken evre meme kanseri tanılı 10 hastada VMAT ile CK planlarının karşılaştırılması yapılmıştır²⁵. VMAT-CK karşılaştırılmasında aynı

Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife

taraf meme ve sol meme yerleşimli olgularda kalbin CK planlarında daha iyi korunduğunu gördük. Bu yaptığımız ek çalışmada CK planlarının iris, sabit kolimatör ve ÇYK kullanılarak hangisinin daha uygun olacağını değerlendirmek istedik. Önceki çalışmamızda ele alınan 10 hastanın teknik bir arıza nedeniyle 5 tanesinin bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri kullanılmıştır.

Cyberknife radyocerrahi sisteminde erken evre meme kanseri tanılı 5 hastanın Accuray Precesion yardımıyla farklı kolimatörlerle SBRT sanal tedavi planları yapılmıştır. Yapılan sanal planlar için tedavi parametreleri (süre, monitör unit) ve dozimetrik verilerin (homojenite indeksi, konformite indeksi, kritik organ dozları) karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi ve Görüntülerin Elde Edilmesi

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD'ında radyoterapi almış erken evre meme kanseri tanılı 5 hasta için CK tedavi planlama sisteminde üç ayrı kolimatörle sanal plan yapıldı. Hastalar seçilirken tümör yatağında klips olmasına dikkat edildi. Klinik uygulamalarda görünür poş ve klipsler GTV'nin saptanmasını kolaylaştırmaktadır. Hastaların lezyon yerleşimi 3 sağ, 2 sol taraftadır. Lezyonların ortalama çapı 2,5 (2,00- 2,9) cm ve ortalama GTV hacmi 49,02 (42,48- 51,99) cm³tür. Hastaların BT'den elde edilen kesit görüntüleri tedavi planları oluşturmak üzere, dijital ortam (Digital Imaging and Communications in Medicine, DICOM) aracılığıyla Accuray Precision Planlama Sistemi'ne gönderildi. Çalışmada kullanılan hastaların fiziksel özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Lezyon çapı, GTV hacmi ve yeri

Olgular	Lezyon Çapı	GTV hacmi (cm ³)	Lezyon Yeri
1.Olgü	2,9	42,48	Sağ
2.Olgü	2,8	49,44	Sol
3.Olgü	2,6	51,99	Sol
4.Olgü	2,0	47,97	Sol
5.Olgü	2,2	53,22	Sağ

Tedavi Planlaması

Hastaların BT görüntüleri üzerinde NSAB-P/RTOG 0413 protokolüne uygun olarak görünür hedef volüm (GTV), planlanan hedef volüm (PTV) ve kritik organların konturleri yapıldı. GTV, görünür poş ve klipsler yardımıyla planlama BT'sinde tanımlandı. Klinik Hedef Volüm (CTV), GTV'ye 10 mm marj verilerek elde edildi. Planlanan Hedef Volüm (PTV), kurulum belirsizliklerini hesaba katarak CTV'ye 2 mm marj vererek elde edildi. PTV, riskli organlar ve ciltten 2 mm marj ile çıkarıldı. Tüm hastalar için 5

fraksiyonda toplam 30 Gy olacak şekilde sanal planlar oluşturuldu. GTV'nin reçete edilen dozun en az %95'ini alması amaçlandı. Tüm planlar için NSABP-B/ RTOG 0413 (24) dozları dikkate alındı (Tablo II).

Tablo II. NSABP-39/RTOG 0413 doz sınırlamaları²⁴

NSABP/RTOG	CyberKnife (ortalama, oran)
Aynı Taraf Meme	V ₃₀ : 8-13 % V ₁₅ : 16-30 %
Karşı Meme	D _{max} : 1-2 Gy
Aynı Taraf Akciğer	V ₉ : 0-10 %
Karşı Akciğer	V _{1,5} : 2-10 %
Kalp (sağ meme)	NA
Kalp (sol meme)	V _{1,5} : 25-54 %

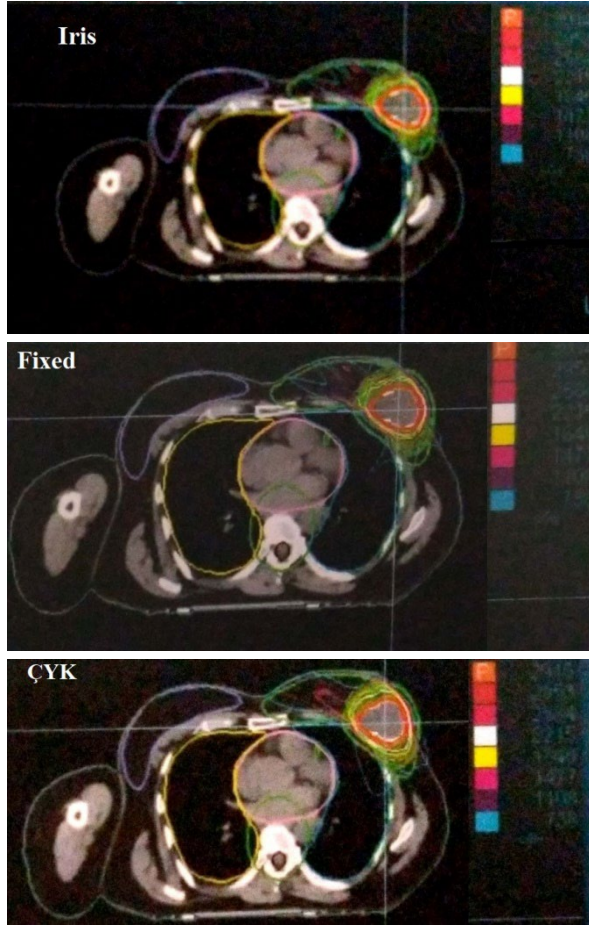
V: Hacim
V_{30, 15, 9, 1,5}: % 1,5, 9, 15, 30'luk hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri
D_{max}: Gy cinsinden maksimum doz
NA: Doz Değeri Yok
NSABP-39/RTOG: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
39/ Radiation Therapy Oncology Group

CyberKnife Tedavi Planlaması

Accuray Precision tedavi planlama sisteminde sanal planlar için X-Sight Akciğer izleme algoritması kullanıldı. Plan menüsünden tedavi parametreleri 5 fraksiyonda 30 Gy olarak girildi. PTV için sistemde minimum ve maksimum değerler girildikten sonra PTV'nin etrafına kabuklar (shells) oluşturuldu (2-5-10-15 mm). Planlar için MonteCarlo Algoritması kullanıldı. Kritik organların en az dozu alması sağlanmaya çalışıldı. PTV'nin en az reçete edilen dozun % 95'ini ve kritik organların alabilecekleri en az dozu almasına dikkat edildi. PTV için reçete edilen minimum doz % 80'lik izodoz eğrisine tanımlandı (Şekil 1).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analize SPSS 23.0 programı ile yapıldı. Planlama parametreleri (süre, MU) ve dozimetrik parametreler (Hİ, Kİ) için istatistiksel bilgiler (ortalama, minimum, maksimum) verilmiştir. Kritik organların aldığı doz değerleri karşılaştırılmıştır. Ölçüm verilerinin normal dağılım gösterip göstermediğine bakıldı. Normal dağılım için p <0,05 ise normal dağılım sağlanmazken, p >0,05 durumunda karşılaştırılan parametreler için normal dağılım sağlanmış kabul edildi. Normal dağılım gösteren verilerde 'Repeated Measure ANOVA' testi, normal dağılım göstermeyen verilerde ise 'Friedman' testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p < 0,05 olarak belirlenmiştir.



Şekil 1.

Accuary precision planlamasından sonra doz dağılımı örneği. (A) ÇYK (B) Sabit Kolimatör (C) Iris

Bulgular

Cyberknife sisteminde her hasta için 3 farklı kolimatör ile yapılan sanal planlarda elde edilen parametrelerin istatistiksel verileri Tablo III'te verilmiştir. Konformite indeksi (Kİ), hedef hacmin tamamının kapsanıp kapsanmadığını gösterir. Kİ, değeri 1- 2 arasında ise tedavi plan ile uyumludur. Homojenite indeksi (Hİ), belirlenen PTV için verilen dozun hacim içerisinde ne kadar homojen dağıldığının göstergesidir²⁶. Bulduğumuz ortalama Hİ ve Kİ değerleri 1-1,5 arasında değer alır ve ideal aralıktadır. Hİ ve Kİ değerlerine bakıldığında sabit kolimatörde daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Hİ (p=0,32), Kİ (p=0,21) için yapılan normalizasyon testi sonucu anlamlı fark bulunmamıştır. MU (p=0,04) ve tedavi süresi (p=0,01) için normal dağılım sağlanamamıştır. MU ve tedavi süresi için planlama verilerinde hangileri arasında anlamlı fark olduğunu öğrenmek için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Yapılan karşılaştırmalar sonucunda MU için (p= 0,012) Iris- ÇYK ve (p= 0,009) sabit kolimatör- ÇYK arasında yapılan karşılaştırmalarda ÇYK lehine anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca tedavi süresi için (p= 0,043) Iris-

ÇYK ve (p= 0,018) sabit kolimatör- ÇYK arasında yapılan karşılaştırmalarda ÇYK lehine anlamlı bir fark bulunmuştur. Özellikle MU ve tedavi süresi ÇYK ile yapılan sanal planlarda daha düşük bulundu.

Planların maksimum dozu reçete edilen dozun %120'sinden az olmalıdır. Sırasıyla Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için maksimum doz %117, %118, %117 olarak bulunmuştur. Reçete edilen doz % 80'lik izodoz eğrisine tanımlanmıştır. Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için % 82,72- 83,76- 82,8 olarak bulunmuştur. Planlar için doğru optimizasyon sağlanmıştır

Tablo III. ÇYK, Iris ve sabit kolimatör için tedavi parametreleri ve kritik organların maksimum dozları

Parametre	Iris Ortalama (aralık)	Sabit Ortalama (aralık)	ÇYK Ortalama (aralık)
Hİ	1,2 (1,18-1,23)	1,2 (1,16-1,23)	1,19 (1,14-1,24)
Kİ	1,08(1,03-1,17)	1,06(1,04-1,09)	1,07(1,0-1,1)
Tedavi Süresi (dk)	47,6(42-53)	52,2(46-59)	25,4(23-28)
Monitor Unit	19736,2 (28921,1-16248,7)	20267,3(28523,6-17511,5)	7161,3(8004,7-6326,6)
GTV V ₉₅ (Gy)	30,14(29,99-30,36)	30,13(30,04-30,27)	30,14(29,96-30,36)
Aynı Taraf Meme V ₃₀ (Gy)	12,44 (9,1-13,8)	12,52(9,5-14,6)	10,9 (7,6-12,4)
Aynı Taraf Meme V ₁₅ (Gy)	22,13(20,3-24,5)	23,02(22,6-25,9)	21,95(17,2-20,2)
Karşı Akciğer V _{1,5} (Gy)	0,12 (0-0,3)	0,2 (0-0,7)	0,22 (0-0,6)
Karşı Akciğer D _{max} (Gy)	1,84(0,85-2,74)	1,94(1,05-3,26)	1,96(0,86-3,42)
Aynı Akciğer V ₉ (Gy)	3,02 (2,4-3,5)	3,5 (2,9- 3,8)	4,18 (3,7-4,9)
Aynı Akciğer D _{max} (Gy)	18,39(15,17-21,26)	19,26(17,47-21,33)	19,34(17,86-22,03)
Kalp (sol meme) D _{max} (Gy)	3,85(1,50-5,61)	2,65(1,02-5,41)	3,49(1,80-6,76)
Kalp (sağ meme) D _{max} (Gy)	0,73(0,39-1,08)	0,46(0,39-0,54)	0,51(0,51-0,52)
Karşı meme D _{max} (Gy)	1,48(0,9-2,2)	1,66(1,4-4)	1,72(1,2-4,5)

V₉₅: 95'lik hacmin Gy cinsinden aldığı doz değeri
V_{1,5, 9, 15, 30}: %1,5, 9, 15, 30'luk hacmin Gy cinsinden aldığı doz değerleri
D_{max}: Hacmin aldığı maksimum doz
Hİ: Homojenite İndeksi
Kİ: Konformite indeksi
dk: dakika

Üç farklı kolimatör ile yapılan aynı taraf (p=0,02) ve karşı taraf (p=0,20) akciğerin D_{max} değerleri, karşı memenin (p=0,12) D_{max} değeri, sağ (p=0,14) / sol (p=0,06) yerleşimli kalbin D_{max} değerlerine bakıldığında anlamlı farklılık bulunmadı. Karşı ve aynı taraf akciğer için en düşük değer Iris'te; en yüksek değer ise ÇYK'de saptansa da aradaki farklar çok küçüktür ve istatistiksel anlamlılık yoktur. Sağ veya sol yerleşimli tümörlerde kalp dozları en düşük sabit

Parsiyel Meme Işınlamasında Cyberknife

kolimatörde, en yüksek değer Iris'te elde edilmiştir. Karşı meme için en düşük değer Iris'te elde edilmiştir.

Tartışma ve Sonuç

MKC geçirmiş hastalarda lokal yinelemenin sıklıkla tümör yatağı etrafında görülmesi nedeniyle erken evre olgularda standart tedavi şekli yerine sadece tümör yatağına yüksek fraksiyon dozu ve kısa fraksiyon sayısı ile tedavi süresini kısaltan alternatif radyoterapi şeması hızlandırılmış kısmi meme ışınlaması uygulamalarına geçilmiştir. Meme radyoterapi teknikleriyle ilgili endişelere ve sınırlamalara yanıt olarak, günümüzde gelişen cihaz ve planlama teknolojileri ile erken evre meme kanseri için uygun olgularda CK-HKMI yöntemine başvurulmaktadır.

CK, hedefin en yüksek dozu almasına, risk altındaki organların korunmasına olanak sağlar. MKC geçirmiş erken meme kanserli olgularda ışınlanan hedef hacmin küçük olması nedeniyle akciğer ve kalp dozlarını azaltarak sağlıklı organların daha fazla korunmasını sağlar. Solunum ile hareket eden organların lokalizasyonu radyoterapi tedavisi sırasında sorunlara neden olur. Ancak CK sisteminde marker yerleştirilmiş olgularda gerçek zamanlı izleme ile solunum takibi mm altında bir doğrulukla yapılmaktadır. Memenin şekil, büyüklük vücut yapısı yandaş hastalıklara göre sabitliği bazı olgularda zor sağlanabilir.

Çalışmamızda CK-HKMI tekniği kullanılarak erken evre meme kanserli 5 olgunun SBRT ile sanal planları yapıldı. CK sisteminde her plan için üç farklı kolimatör kullanıldı. Tümör dozu 5 fraksiyonda toplam 30 Gy olarak belirlendi. MU, Hİ, Kİ, GTV, karşı akciğer, aynı taraf akciğer, kalp ve karşı meme'nin maksimum dozlarına bakıldı. Ayrıca GTV'nin V_{95} , karşı akciğerin $V_{1,5}$, aynı taraf akciğerin V_9 dozuna, aynı taraf memenin V_{30} ve V_{15} dozuna bakıldı. Üç farklı kolimatörün kullanıldığı CK planlama sisteminde sanal tedavi planlarının birbirine göre üstünlükleri belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmamızda reçete dozunun %100'ünü kapsayan ortalama yüzde hacim, %95,4'tür ve protokole gerekli olan hedef dozdan yüksek çıkmıştır. İpsilateral memenin V_{30} ve V_{15} değerleri protokol sınırlarının oldukça altındadır ve CK uyumlu sonuçlar vermiştir. Karşı meme protokole göre maksimum 1-2 Gy'e kadar alabilir. Üç kolimatörde elde ettiğimiz maksimum değer protokolden çok daha düşük çıkmıştır.

Erken evre meme kanserinde nüks en sık tümör yatağında olmasından dolayı GTV'nin yeterli dozu alması önemlidir. GTV'nin maksimum dozları sırasıyla Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için 36,92 Gy, 36,8 Gy, 36,45 Gy olarak bulunmuştur. Rault ve ark., (2016) CyberKnife, 3BKRT ve tomoterapi tekniklerini

karşılaştırdıkları 10 erken evre meme kanserli hastada 5 günde 10 fraksiyonda 38- 40 Gy'lik doz kullanmışlardır (10). CK planlarında Iris kolimatör $D_{max} < 40$ Gy olarak planlama yapılmış ve sonuç olarak $D_{max} = 38,9$ Gy hesaplanmıştır. Sonuç olarak CK tedavi planlama sistemini diğer tekniklere göre üstün bulmuşlardır. Rault ve ark., (2016) yaptığı çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermiştir¹⁰. Meme kanserli olgularda memeye CK uygulamasının zorluğu tümör yatağının takibi ve bunu izlemek için görünürlük sağlanması amacıyla altın seed yerleştirilmesidir. Bu işlem hastaya ve hekime ikinci bir yük ve altın seed kullanımı mali yük getirirse de toplam tedavinin kısa sürede tamamlanması avantaj olarak düşünülmelidir.

Çalışmamızda aynı taraf meme için V_{30} (8- 13 %) değerleri protokole uygundur ve Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için sırasıyla %5,54- %5,57- %4,85 olarak bulunmuştur. Aynı taraf memenin V_{15} (16- 30 %) değerleri Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için sırasıyla %9,85- %10,25- %9,77 olarak bulunmuştur. Goggin ve ark., (2015) 9 hastada 3BKRT ile CK planlarının karşılaştırmış ve bizim çalışmamızdaki gibi CK planlarında Iris ve ÇYK kolimatör kullanarak hedef hacme 5 fraksiyonda 30 Gy doz vermişlerdir²⁹. Iris planlarında MonteCarlo (MC), RayTracing algoritması ve ÇYK planlarında Finite Size Pencil Beam (FSPB) algoritmasını kullanmışlardır. Yapılan planlarda aynı taraf memenin V_{30} dozu Iris (MC) ve ÇYK (FSPB) için sırasıyla 12,5- 12,2 Gy, V_{15} dozunu 25,8- 24,2 Gy bulmuşlardır. Çalışmamızda MC algoritması kullanılmış, V_{30} ve V_{15} dozları protokol değerlerini sağlamıştır. Iris ve ÇYK değerleri arasında V_{30} ve V_{15} dozları Goggin ve ark. gibi ÇYK'da daha düşük çıkmıştır.

Meme radyoterapisi sırasında anatomik yakınlık yüzünden riskli organlarda akut ve geç yan etkiler görülebilir. Akciğer dozunun yüksek olmamasına ve verilen protokollere uygun olmasına dikkat edilmelidir. Çalışmamızda karşı akciğerin $V_{1,5}$ dozları (2- 10 %) sırasıyla Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için 0,12 Gy, 0,2 Gy, 0,22 Gy olarak bulunmuştur. Lozza ve ark., (2018) 20 hastayı CK-HKMI ile 5 fraksiyonda 30 Gy doz ile tedavi etmişlerdir³¹. Yapılan planlarda Iris kolimatör kullanılmış ve tedavi sonrası hastalarda toksisite açısından değerlendirme yapılmıştır. Karşı akciğer için reçete edilen dozun en fazla % 5'i almasını istemişlerdir. Yapılan analizler sonucunda V_5 dozunun ortalama değeri 1,15 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda $V_{1,5}$ dozları sanal planlarımızda en düşük Iris kolimatörde çıkmış ve Lozza ve ark., çalışması ile sonuçlarımız birbirine yakındır. Ayrıca aynı taraf akciğerin V_9 dozları sırasıyla Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için 3,02 Gy, 3,5 Gy, 4,18 Gy olarak bulunmuştur. Vermeulen ve ark., (2011) erken evre meme kanserli 12 hastada yaptıkları çalışmada 3BKRT ile CK_HKMI değerlendirmişlerdir³⁰.

Çalışmada 5 fraksiyonda 30 Gy doz reçete edilmiştir. CK planlarında Iris kolimatör kullanılmış ve sonuç olarak CK'nin üstün olduğu bulunmuştur. Aynı taraf akciğerin V₉ değeri CK için (0-10 %) olarak kaydedilmiş ve ortalama %5 olarak elde edilmiştir. Çalışmamızda en düşük V₉ değeri Iris kolimatörde çıkmış ve Vermeulen ve ark., çalışmasından daha düşük çıkmıştır.

Kalp dozuna özellikle riskli hasta gruplarında dikkat etmek gerekir. Kardiyak yan etkilerin azalması için kalbin düşük doz alması sağlanmalıdır. "20 yıllık EBCTGG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group)'nin verilerinin ön analizinde, ortalama kalp dozundaki her 1 Gy'lik artış ile kalp hastalığından ölüm riski %3 oranında arttığı bildirilmektedir."³ Taylor ve ark., (2015) 10 yıllık çalışmaları sonucunda meme hastaları için ortalama kalp dozunu (5,6- 3,3 Gy) olarak bulmuştur²⁷. NSABP-39/RTOG 0413²⁴ protokolünde CK tedavi planlama sistemi için kalbe verilen doz sağ ve sol taraflı tümörler için kategorize edilmiştir. Sonuçlarımız ise kalp dozu, sağ yerleşim hastalar için minimum 0,46 Gy ve maksimum 0,73 Gy, sol yerleşimli hastalarda minimum 2,65 Gy maksimum 3,85 Gy olarak elde edilmiştir. Çalışmamızda en yüksek değerler İriste en düşük değerler sabit kolimatörde elde edilmiştir. Sol meme ışınlamasında kalp dozu için en düşük değerler sabit kolimatörde olsa da farkların çok az olması ve anlamlı olarak saptanmaması tedavi süresi açısından uzun olduğu için klinik olarak uygulanması zordur. Lee ve arkadaşları, çalışmalarında kalbin CK'da daha iyi korunduğunu bulmuşlardır²⁸. Bizim sonucumuza göre kalbin en düşük değerleri sabit kolimatörde saptansa da aralarındaki fark anlamlı değildir. Sonucumuz, Lee ve ark., çalışması ile benzerlik göstermektedir.

Tedavi süresi uzadıkça hastanın immobilizasyonunu sağlamak zorlaşır. MU değerinin yüksek olması tedavi süresini uzatır. Goggin ve ark., (2015) tedavi sürelerini Iris ve ÇYK için sırasıyla 28- 14,7 dk olarak kaydetmişlerdir.²⁹ MU sayısı Iris 23861, ÇYK için 11903 verilmiştir. Çalışmamızda tedavi süresi (25,4 dk) ve MU (7161,3) değerleri ÇYK kolimatör için daha düşük elde edilmiştir. Lozza ve ark., tedavi süresini 60 dk bulmuştur³¹. Çalışmamızda Iris (47,6 dk) için tedavi süresini daha düşük bulduk. Herein ve ark., (2021) 32 hastada CK ile brakiterapiyi karşılaştırmış ve 4 fraksiyonda toplam 25 Gy doz reçetelendirmişlerdir. ÇYK kullanarak tedavi süresini ortalama 33 dk bulmuşlardır³². Biz ÇYK için ortalama tedavi süresini (25,4) daha düşük bulduk.

İkinci primer meme kanserini önlemek için karşı memeyi radyasyondan korumak gerekir¹². Karşı memenin D_{max} (1- 2 Gy) değerleri Iris, sabit kolimatör ve ÇYK için sırasıyla 1,48 Gy, 1,66 Gy, 1,72 Gy olarak bulunmuştur. Karşı meme için Iris kolimatör kullanarak D_{max} dozunu 3 Gy olarak kaydetmişlerdir. Çalışmamızda karşı meme D_{max} en düşük Iris'te

çıkmıştır. Lee ve ark., ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında D_{max} dozlarımız daha düşüktür²⁸.

Erken evre meme kanseri CyberKnife ile hızlandırılmış kısmi meme ışınlaması, RT uygulamalarında kolimatör tipinin seçimi hastanın tümör yerine, hacmine ve kritik organların durumuna göre karar verilmelidir. Çalışmada CK sisteminin HKMI tedavisi için uygulanabilir olduğunu bulduk. Akciğer ve kalp dozları arasında önemli bir fark yoktur. Riskli gruplar dışında önemli bir handikap yoksa ÇYK uygulanabilir, olgu bazında sabit kolimatör de seçilebilir. CK sisteminde kullanılan kolimatörün hangisinin yan etkiler ve özellikle kalp açısından daha iyi olduğunu test etmek istedik.

Sonuç olarak yapılan planlarda Hİ, Kİ değerleri birbirine yakın çıkmıştır. MU ve tedavi süresi en düşük çok yapraklı kolimatörde çıkmıştır. Kritik organ dozları kalp için sabit kolimatör, akciğer için ise Iris'te uyumlu çıksa da ÇYK ile aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Memenin sabitliğinin sağlanması zor bir organ olması ve MU ve tedavi süresinin daha kısa olması sebebiyle planlamada öncelikle ÇYK uygulanmalıdır. Kritik organ dozları sağlanırsa hasta bazında diğer kolimatörlerle de plan yapılabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 16 Mart 2022
Karar No: 2022-6/25

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.K.Ç., M.K.,C.D.A., Ö.S.; Veri toplama ve işleme: Ö.S., T.Ö.,A.A.; Analiz ve verilerin yorumlanması: S.K.Ç., Ö.S.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.K.Ç., Ö.S.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, et al. (2019). Breast cancer. Nat Rev Dis Primers, 5(1), 66.
2. Lazovich, D., Solomon, C. C., Thomas, D. B., Moe, R. E., White, E. (1999). Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. Cancer, 86 (4), 628-637.
3. Clarke, M., Collins, R., Darby, S., et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G. (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet, 366 (9503), 2087-2106.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., Darby, S., McGale, P., Correa, et al. (2011). 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, 378 (9804), 1707-1716.

Parsiyel Meme İşnlanmasında Cyberknife

5. Nattinger, A. B., Hoffmann, R. G., Kneusel, R. T., Schapira, M. M. (2000). Relation between appropriateness of primary therapy for early-stage breast carcinoma and increased use of breast-conserving surgery. *Lancet*, 356 (9236), 1148-1153.
6. Group, S. T., Bentzen, S. M., Agrawal, R. K., et al. (2008). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*, 371 (9618), 1098-1107.
7. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. (2010). Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 362, 513–20.
8. Touboul, E., Buffat, L., Belkacemi, Y., et al. (1999). Local recurrences and distant metastases after breast-conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43 (1), 25-38.
9. Veronesi, U., Marubini, E., Del Vecchio, M., et al. (1995). Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst*, 87 (1), 19-27.
10. Njeh, C. F., Saunders, M. W., Langton, C. M. (2010). Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol*, 5, 90.
11. Rault, E., Lacomberie, T., Dang, H. P., Crop, F., Lartigau, E., Reynaert, N., Pasquier, D. (2016). Accelerated partial breast irradiation using robotic radiotherapy: a dosimetric comparison with tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiat Oncol*, 11, 29.
12. Grantzau, T., Overgaard, J. (2015). Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol*, 114 (1), 56-65.
13. Strnad, V., Ott, O. J., Hildebrandt, G., et al. (2016). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*, 387 (10015), 229-238.
14. Vaidya, J. S., Joseph, D. J., Tobias, J. S., et al. (2010). Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*, 376 (9735), 91-102.
15. Recht, A., Ancukiewicz, M., Alm El-Din, M. A., et al. (2009). 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*, 27 (24), 3887-3893.
16. Benedict, S. H., Yenice, K. M., Followill, D., et al. (2010). Stereotactic body radiation therapy: the report of AAPM Task Group 101. *Med Phys*, 37 (8), 4078-4101.
17. Hoekstra, N., Habraken, S., Swaak-Kragten, A., Pignol, J. P., Hoogeman, M. (2021). Fiducial marker motion relative to the tumor bed has a significant impact on PTV margins in partial breast irradiation. *Radiother Oncol*, 163, 1-6.
18. Ciervide, R., Montero, A., Potdevin, G., et al. (2021). 5-year results of accelerated partial breast irradiation (APBI) with SBRT (stereotactic body radiation therapy) and exactrac adaptive gating (Novalis(R)) for very early breast cancer patients: was it all worth it? *Clin Transl Oncol*, 23 (11), 2358-2367.
19. CK – 028096 – TRK. CyberKnife® Tedavi Uygulama Kılavuzu.
20. Hoogeman, M., Prevost, J. B., Nuyttens, J., Poll, J., Levendag, P., Heijmen, B. (2009). Clinical accuracy of the respiratory tumor tracking system of the cyberknife: assessment by analysis of log files. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74 (1), 297-303.
21. Wong, K. H., Dieterich, S., Tang, J., Cleary, K. (2007). Quantitative measurement of CyberKnife robotic arm steering. *Technol Cancer Res Treat*, 6 (6), 589-594.
22. Baglan, K. L., Sharpe, M. B., Jaffray, D., et al. (2003). Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 55 (2), 302-31.
23. Tosun, M., K. Çetintaş, S., Kılıç, H., ark. (2021). CyberKnife sisteminde Iris ve MLC tabanlı kolimatörler için beyin metastazlı olgularda SRT tedavi planlarının dozimetrik karşılaştırılması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 431-437.
24. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. (2006). *Clin Adv Hematol Oncol*, 4 (10), 719-721.
25. Kılıç, H.M., Tosun, M., K. Çetintaş, S., ark. (2021). Erken Evre Meme Kanseri Hastalarında Hızlandırılmış Kısmi Meme İşnlanmasında VMAT-CyberKnife Sanal Tedavi Planlarının İncelenmesi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 47 (3), 357-364.
26. Bilge, H., Çetingöz, R., Garipoğlu, M., ark. (2013). Planların Değerlendirilmesi, Temel ve Klinik Radyoterapi, *Hürriyet Matbaa*, 82-83.
27. Taylor, C. W., McGale, P., Povall, J. M., et al. (2009). Estimating cardiac exposure from breast cancer radiotherapy in clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 73 (4), 1061-1068.
28. Lee, C.Y., Kim, W.C., Kim, H.J., Lee, J., Park, S., Huh, H.D. (2018). Dosimetric plan comparison of accelerated partial breast irradiation (APBI) Using CyberKnife. *Prog Med Phys*, 29, 73-80.
29. Goggin, L. M., Descovich, M., McGuinness, C., Shiao, S., Pouliot, J., Park, C. (2016). Dosimetric Comparison Between 3-Dimensional Conformal and Robotic SBRT Treatment Plans for Accelerated Partial Breast Radiotherapy. *Technol Cancer Res Treat*, 15 (3), 437-445.
30. Lozza, L., Fariselli, L., Sandri, M., et al. (2018). Partial breast irradiation with CyberKnife after breast conserving surgery: a pilot study in early breast cancer. *Radiat Oncol*, 13(1), 49.
31. Vermeulen, S. S., Haas, J. A. (2014). CyberKnife stereotactic body radiotherapy and CyberKnife accelerated partial breast irradiation for the treatment of early breast cancer. *Translational Cancer Research*, 3 (4), 295-302.
32. Herein, A., Stelzner, G., Pesznyak, C., et al. (2021). Multicatheter interstitial brachytherapy versus stereotactic radiotherapy with CyberKnife for accelerated partial breast irradiation: a comparative treatment planning study with respect to dosimetry of organs at risk. *Radiol Oncol*, 55(2), 229-239.

