

SOL MEME KANSERİ HASTALARININ RADYOTERAPİSİNDE TOMOTHERAPY HI-ART VE VARIAN TRILOGY CİHAZLARINDA YAPILAN TEDAVİ PLANLARININ DOZİMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Deniz KURT^{a,*} | Süheyla AYTAÇ ARSLAN^a | Birsen YÜCEL^b | Eda ERDİŞ^b | Taha ERDOĞAN^c | Gonca ALTINIŞIK İNAN^a | İpek Pınar ARAL^a | Betül ÖZYÜREK^d | Özge SÖYÜNMEZ^b

^aAnkara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye.

^bSivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye.

^cAfyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Afyon, Türkiye.

^dKırıkkale Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kırıkkale, Türkiye.

*Sorumlu Yazar; Deniz KUR, E-Posta: fizikcideniz@hotmail.com

ÖZET

Anahtar Kelimeler

- Meme kanseri,
- IMRT,
- Helikal Işınlama.

Makale Hakkında

Araştırma Makalesi

Gönderim Tarihi

05.03.2022

Kabul Tarihi

13.04.2022

Amaç: Bu çalışmada amaç, tüm hastalarda Helikal ve IMRT Işınlama teknikleri kullanılarak, göğüs duvarı ve lenfatikler toplamı olan PTV (Planlanan hedef hacim) nin %50 ve %80 izodoz volümü ile kritik organ (akciğer, kalp ve LAD) dozlarının dozimetrik olarak karşılaştırılıp değerlendirilmesidir. **Yöntem:** Bu çalışmada 21sol meme kanserli hastaların iki ayrı cihazda, IMRT ve Helikal Işınlama teknikleri kullanılarak tedavi planı yapıldı. (PTV) için, Homojenite İndeksi (HI), Konformalite İndeksi (CI) hesaplandı. Risk altındaki organlar (akciğer, kalp ve LAD) dozları incelendi. İki cihaz arasında dozimetrik karşılaştırma yapıldı. İstatiksel analizde SPSS program kullanılarak $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Helikal Işınlama yönteminde %50 izodoz hacmi daha yüksek, 5 Gy doz alan (V_5) sol akciğer hacmi değeri, kalp ve LAD (Left Anterior Descending) ortalama dozları (D_{mean}) daha düşük bulundu. IMRT ışınlama tekniğinde ise 5 Gy (V_5), 20 Gy (V_{20}) doz alan sağ akciğer hacimleri ve 20 Gy doz alan (V_{20}) sol akciğer hacmi yüksek bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada, her iki ışınlama tekniğinde de kabul edilebilir sonuçlar bulunmuştur. Tercih edilen teknik, hastanın kritik organ ve izodoz dağılımına bakılarak, hasta bazında kabul edilmelidir.

DOSIMETRIC EVALUATION OF TREATMENT PLANS MADE WITH TOMOTHERAPY HI-ART AND VARIAN TRILOGY DEVICES IN RADIOTHERAPY OF LEFT BREAST CANCER PATIENTS

Deniz KURT* | Süheyla AYTAÇ ARSLAN | Birsen YÜCEL | Eda ERDİŞ | Taha ERDOĞAN | Gonca ALTINIŞIK İNAN | İpek Pınar ARAL | Betül ÖZYÜREK | Özge SÖYÜNMEZ

*Corresponding Author; Deniz KURT, E-mail: fizikcideniz@hotmail.com

ABSTRACT

Keywords

- Breast Cancer,
- IMRT,
- Helical Irradiation.

Article Info

Research article

Received

05.03.2022

Accepted

13.04.2022

Aim: The aim of this study is to dosimetrically compare and evaluate the isodose volume of %50 and %80 of the PTV, which is the sum of the chest wall and lymphatics, and the critical organ doses, using Helical and IMRT irradiation techniques in all patients.

Materials and methods: IMRT and Helical plans were created for a total of 21 left breast cancer patients. All plans were compared in terms of Homogeneity Index (HI) and Conformity Index (CI) for PTV; volume receiving a dose of 5 Gy or above (V_5) and V_{20} for total lung, mean heart dose for heart and mean LAD dose for LAD. Statistical analysis were performed using SPSS program and values for $p < 0,05$ were considered meaningful.

Results: For the Helical Irradiation technique, %50 isodose volume was higher and left lung V_5 value, Heart and LAD mean dose values were lower. For the IMRT technique, values of the right lung V_5 , V_{20} and left lung V_{20} were higher.

Conclusions: Critical organ dose values for Helical Irradiation Technique (left lung V_5 , Heart and LAD) were lower. For the IMRT technique, right and left lung V_{20} dose values were lower.

GİRİŞ

Meme kanserli hastalarda Radyoterapi (RT) genellikle operasyon sonrasında meme, göğüs duvarı ve kol altında kalmış olabilecek kanser hücrelerini öldürmek için yapılır (1). RT de amaç hedeflenen volüme uygun görülen dozu çevre sağlam dokuya en az zararla verebilmektir.

Radyasyona bağlı hasar, organın veya dokunun radyasyona maruz kalan hacmi ve radyasyon dozu ile ilişkilidir. Bu nedenle RT uygulamalarında normal dokular olabildiğince radyasyondan korunmalıdır (2, 3).

RT bağlı etkiler, akut ve kronik olarak iki şekilde değerlendirilmektedir. Akut etkiler; RT sırasında veya sonrasında 4-6 ay arasında ortaya çıkan, genellikle ışınlanan organın veya dokunun hızlı yinelenen hücrelerinin kaybı sonucu, ödem, ülserasyon vb. şeklinde görülür. Kronik etkiler; tedaviden 4-6 ay sonrası ortaya çıkan genellikle ciddi, kalıcı ve ilerleyici komplikasyonlardır. Ortaya çıkan bu geç yan etkiler, RT de istenmeyen ve toplam radyasyon dozunu kısıtlayan bir durumdur (4).

Meme RT' si, göğüs bölgesinin anatomik yapısı ve çeşitliliği nedeniyle kişisel farklılıklar göstermektedir. Hedef bölgenin homojen bir şekilde ışınlanmasına çalışılırken akciğer, kalp gibi kritik organların ve karşı memenin mümkün olduğunca az doz almasına dikkat edilmelidir. Özellikle sol meme RT de kalp dokusunun radyasyona maruz kalması geç dönemde kardiyak ölümlerde artışa neden olmaktadır (5).

Bu çalışmada amaç; CI ve HI benzer olan planlarda kritik organ ve %50-%80 izodoz hacimlerini karşılaştırmaktır.

YÖNTEM VE GEREÇ

Bu çalışma Ağustos-Eylül 2021 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi (AYBÜ) tarafından 30/07/2021 tarihli ve 20 karar nolu Etik Kurul Kararı ile yapılmıştır. Çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı' nda bulunan Tomotherapy HI-ART ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı' nda bulunan Varian Trilogy RT cihazları ile sol meme kanseri olan 21 kadın hasta üzerinde retrospektif olarak çalışılmıştır.

Materyal Özellikleri: Tomotherapy HI-ART tedavi cihazı 6MV foton enerjisi kullanan, 360 derece dönerek helikal ışınlama yapan cihazdır. Her bir yaprak uzunluğu 1 cm ve karşılıklı iç içe geçmiş toplam 80 adet çok yapraklı kolimatör (ÇYK) bulunmaktadır. Her fraksiyonda (ışınlama seansı) çok küçük dozlarda 3 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi görüntüleri alarak, hastanın tümörünü her günkü yerini 3B olarak belirler ve tümörün değişen yerine göre biçimlendirilmiş tedavi yapmaktadır.

Varian Trilogy Cihazında ise Eclips tedavi planlama sistemi kullanılmaktadır. Nominal olarak 6 MV Ve 15 MV düzleştirilmiş filtreli (FF) x ışını enerjisine sahip olan cihaz en fazla 600 MU/dk doz hızına sahiptir. Merkezde 20 cm boyunca yaprak kalınlığı 0,5 cm ve bunun dışındakilerde 1 cm yaprak kalınlığına sahip 120 adet Millenium HD çok yapraklı kolimatör (ÇYK) sistemine sahiptir (6).

Çalışma Aşamaları: Çalışmada seçilen 21sol meme hastası, uygun pozisyonda meme borduna yatırılarak bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri çekildi. Çekilen görüntüler radyasyon onkoloğu tarafından 'Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Uluslararası Komiyonu' (ICRU) 50 ve 62 raporlarındaki önerilere göre konturlandı (7). Tüm hastalarda sol göğüs duvarı ve lenfatikler PTV olarak belirlendi. Her iki planlama sisteminde de aynı PTV kullanıldı. Konturlama Radiation Therapy Oncology (RTOG) atlasının önerilerine göre yapıldı.

BT ile çekilen ve konturlanan hastalarda Helikal ışınlama tekniği ile 6 MV foton enerjisi ile çalışıldı. IMRT (Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi =Intensity Modulated Radiotherapy) ışınlama tekniği ise 7 alan ve

6 MV foton enerjisi, 400 MU/dk dose rate ile çalışıldı.

Tedavi Bilgileri: Hedef hacmin alması gerekli olan doz 25 fraksiyondan 50 Gy' dir. PTV hacminin tamamı tanımlanan dozun en az %95'ini (V%95) kapsayacak şekilde optimizasyon yapıldı. PTV izodoz dağılımı dozun V%80 ve V%50 izodoz hacimleri otomatik olarak çizdirildi. Akciğer değerlerinde 5 Gy, 20 Gy doz alan hacim değerine (V₅,V₂₀) bakıldı. Kalbin ve LAD ortalama doz değerlerine (D_{mean}) değerlerine bakıldı. Kritik organ doz değerleri, V%80 ve V%50 hacimleri SPSS programı ile analiz edilerek karşılaştırma yapıldı.

İstatistik: 2 farklı tedavi planlaması ile oluşturulan planların DVH (Dose Volume Histogram) değerlerinden elde edilen PTV %50, %80 izodoz hacimleri akciğer V₅, V₁₀ hacim yüzdeleri, kalp ve LAD D_{mean} değerleri gibi ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluklarının incelenmesinde 'Tek Örneklem Kolmogorov-Smirnov' testi kullanıldı. Verilerin dağılımı normale uymadığından 2 tedavi planının karşılaştırılmasında 'Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örneklem' Testi kullanıldı. Anlamlı fark için p<0,05 değeri sınır olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

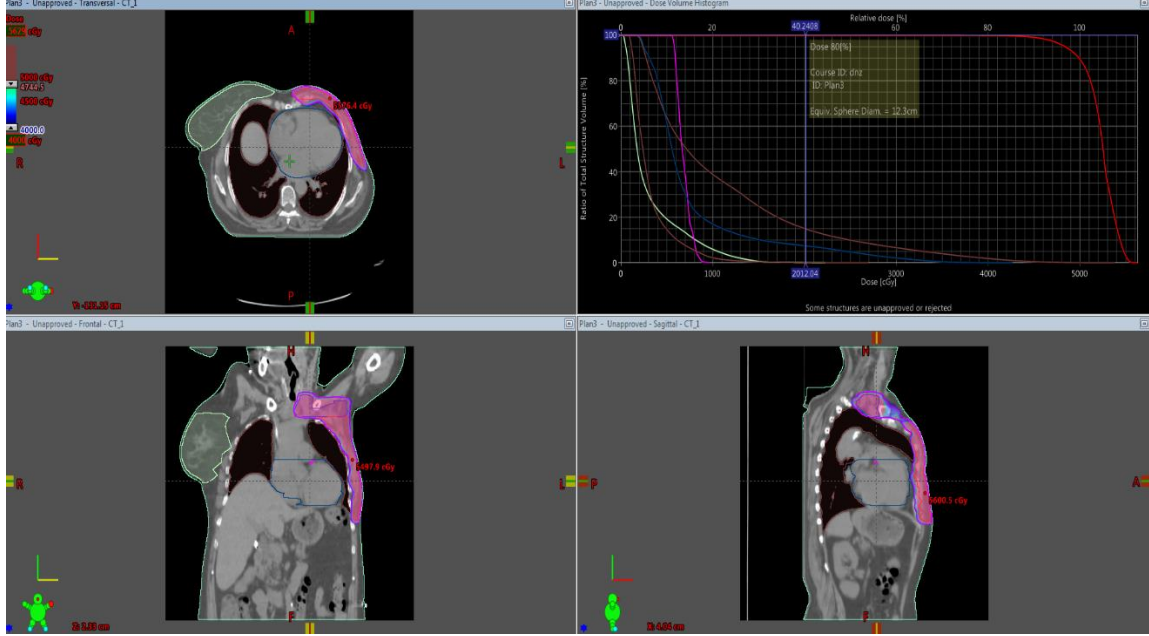
Çalışmada iki ışınlama tekniğinde hastaların (retrospektif) tedavi planlamalarında PTV volüm, CI, HI, akciğer, kalp ve LAD doz değerleri alındı. Her iki planlamada sisteminde elde edilen sonuçları (Tablo 1.) karşılaştırıldı. CI ve HI değerlerinde her iki ışınlama tekniğinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Tablo 1. İki ışınlama tekniğinde karşılaştırma sonuçları.

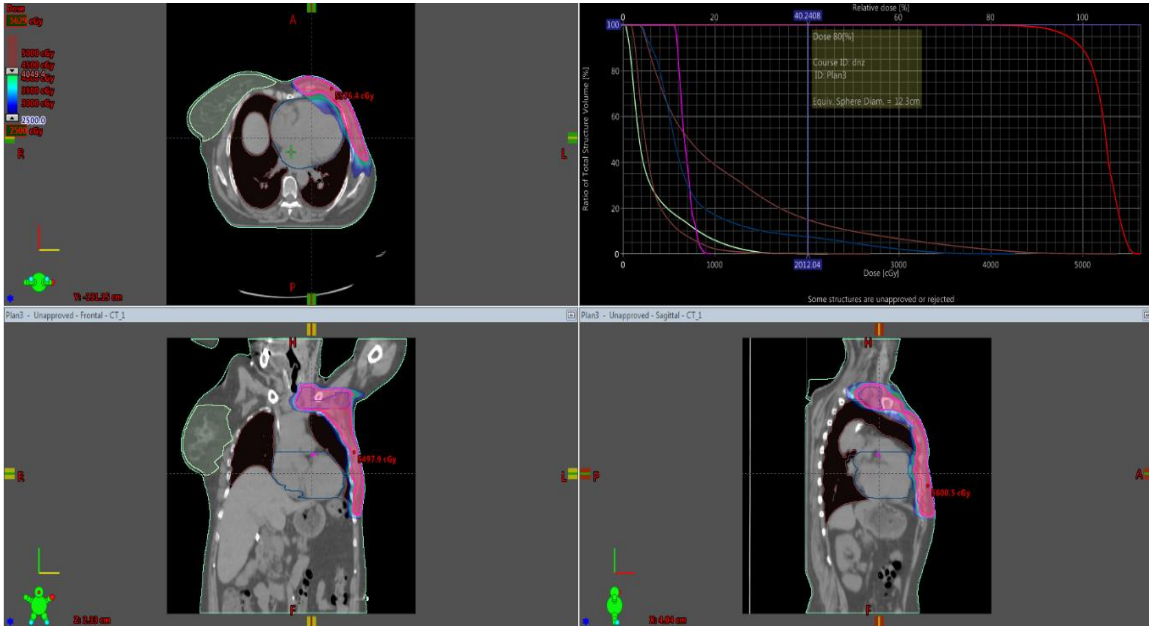
		VARIAN TRILOGY CİHAZI	TOMOTHERAPY HI-ART CİHAZI	Grup içi p	FARK
VOL-%80	Ort ± SD sapma	2046,74 ± 688,24	1890,44 ± 504,2	0,095 (t=1,751)	156,3 ± 409,01
	Medyan (min-max)	1902,6 (402, 5-3644,1)	1879,06 (1160,6- 3266,82)		117,45 (-758, 1- 1077,19)
VOL-%50	Ort ± SD sapma	3905,46 ± 1089,97	4656,62 ± 1059,51	0.0001* (t=-4,612)	-751,17 ± 746,37
	Medyan (min-max)	3688,76 (2385, 79- 7812,3)	4718,86 (3154, 5- 7620,46)		-587,7 (-2395, 38- 191,84)
CI	Ort ± SD sapma	1,1 ± 0,46	1,03,37 ± 0,06	0,187 (z=-1,806)	0 ± 0,12
	Medyan (min-max)	1,02 (0,87- 0,98)	1,27 (1,01- 0,99)		-0,02 (-0,29- 0,78)
HI	Ort ± SD sapma	0,37 ± 0,16	0,37 ± 0,05	0,159 (z=-1,408)	0 ± 0,15
	Medyan (min-max)	0,35 (0,21- 0,97)	0,35 (0,31- 0,49)		-0,02 (-0,11- 0,63)
SAĞAKCİĞER_V ₅	Ort ± SD sapma	9,9 ± 7,73	42,49 ± 10,37	0.0001*(t=16,256)	-32,59 ± 9,19
	Medyan (min-max)	8,9 (0- 26,84)	44 (15, 5- 54,39)		-32,42 (-50, 2- -14,45)
SAĞAKCİĞER_V ₂₀	Ort ± SD sapma	0 ± 0	1,44 ± 1,59	0.0001*(z=-4,015)	-1,44 ± 1,59
	Medyan (min-max)	0 (0- 0)	0,8 (0, 01- 6,1)		-0,8 (-6, 1- -0,01)
SOLAKCİĞER_V ₅	Ort ± SD sapma	58,15 ± 8,81	50,47 ± 4,9	0,002* (t=3,609)	7,69 ± 9,76
	Medyan (min-max)	60,85 (40- 69,7)	51,8 (42, 2- 56,28)		9,2 (-11, 8- 25,86)
SOLAKCİĞER_V ₂₀	Ort ± SD sapma	15,29 ± 4,24	17,52 ± 2,58	0,002* (z=-3,042)	-2,23 ± 3,42
	Medyan (min-max)	14,3 (12, 1- 31,3)	17,1 (13, 1- 22,6)		-2,3 (-8- 8,7)
LAD (Mean= D _{mean})	Ort ± SD sapma	6,18 ± 1,73	4,6 ± 1,34	0.0001* (t=6,03)	1,58 ± 1,2
	Medyan (min-max)	6,56 (2, 92- 9)	4,57 (2, 43- 7,28)		1,59 (-0, 5- 4,57)
KALP (Mean= D _{mean})	Ort ± SD sapma	6,91 ± 0,83	4,76 ± 0,64	0.0001*(t=13,446)	2,14 ± 0,73
	Medyan (min-max)	7 (5, 09- 8,2)	4,72 (3, 44- 5,68)		2,26 (0, 75- 3,3)

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; tanımlayıcı istatistiksel Aritmetik ortalama ± standart sapma; medyan (minimum-maksimum değerler) olarak gösterilmiştir; t: İki eş arasındaki farkın önemlilik testi; z: Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi

IMRT ışınlama tekniği planlama sisteminde, PTV hacminin %95 ve %50 izodoz dağılımı ile DVH Şekil 1. de gösterildi. Şekil 2. de ise PTV hacminin %95 ve %80 izodoz dağılımı ile DVH gösterildi.

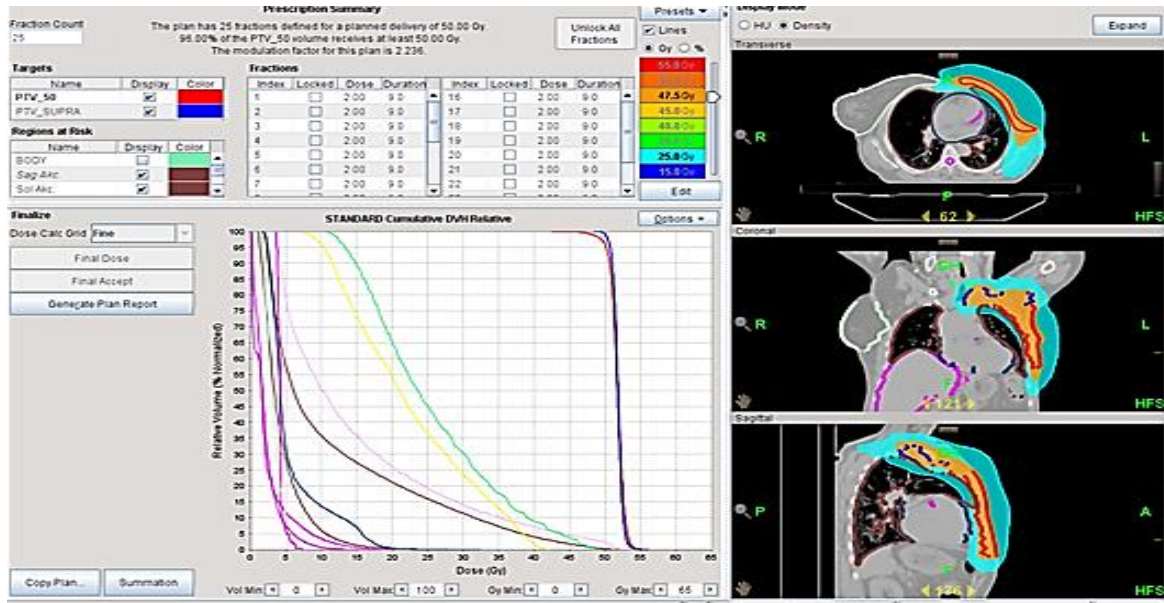


Şekil 1. IMRT ışınlama tekniği planlama sistemi PTV hacminin %95 ve %50 izodoz dağılımı ile DVH görüntüsü.

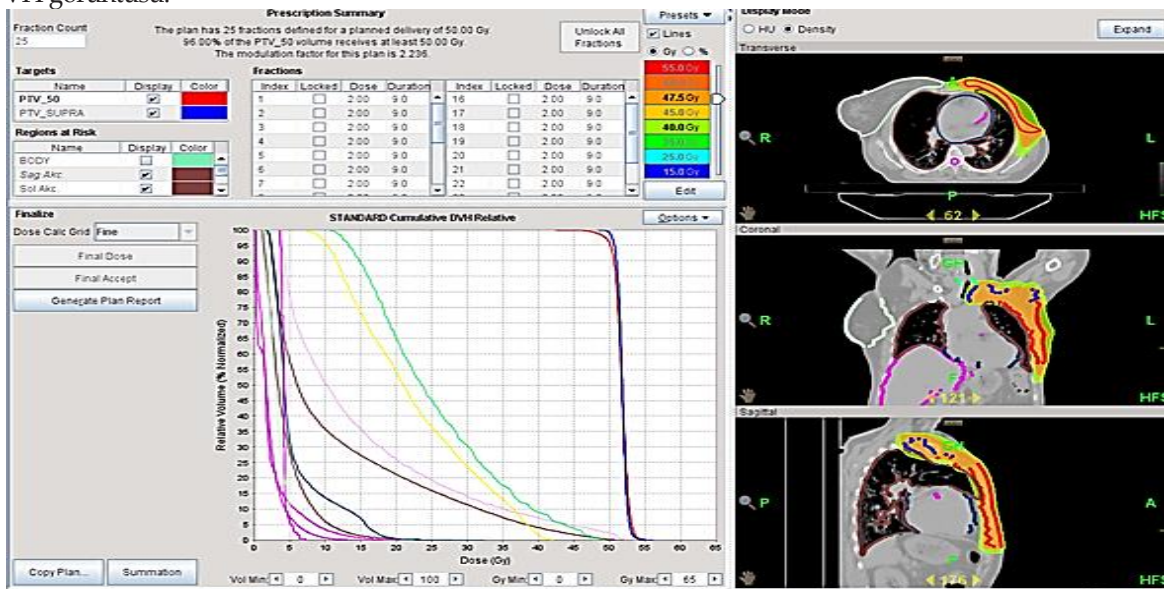


Şekil 2. IMRT ışınlama tekniği planlama sistemi PTV hacminin %95 ve %80 izodoz dağılımı ile DVH görüntüsü.

Helikal ışınlama tekniği planlama sisteminde ise, PTV hacminin %95 ve %50 izodoz dağılımı ile DVH Şekil.3. de gösterildi. Şekil.4. de ise PTV hacminin %95 ve %80 izodoz dağılımı ile DVH gösterildi.



Şekil 3. Helikal ışınlama tekniğinde planlama sistemi PTV hacminin %95 ve %50 izodoz dağılımı ile DVH görüntüsü.



Şekil 4. Helikal ışınlama tekniğinde planlama sistemi PTV hacminin %95 ve %80 izodoz dağılımı ile DVH görüntüsü.

Bu sonuçlara göre %50 hacimli izodoz dağılımı, IMRT tekniğinde düşük iken, Helikal ışınlama tekniğinde anlamlı şekilde yüksektir. Bu sonuca göre PTV hacminin dışında kalan volüm ve kritik organlarda 25 Gy alan izodoz volümü Helikal ışınlama tekniğinde daha fazladır.

Tablo.1. de bulunan sonuçlara göre %80 hacimli izodoz dağılımı, IMRT tekniğinde yüksek iken Helikal ışınlama tekniğinde anlamlı olarak düşüktür. Bu sonuca göre PTV hacminin dışında kalan volüm ve kritik organlarda 40 Gy alan izodoz volümü IMRT ışınlama tekniğinde daha fazladır.

Akciğer değerleri karşılaştırıldığında sol akciğer V_5 değeri IMRT tekniğinde yüksek iken Helikal ışınlama tekniğinde anlamlı olarak düşük bulundu. Sol akciğer V_{20} değeri IMRT tekniğinde düşük iken, Helikal ışınlama tekniğinde ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Sağ akciğer V_5 değeri IMRT tekniğinde düşük iken Helikal ışınlama tekniğinde anlamlı olarak yüksek bulundu. Sağ akciğer V_{20} değeri IMRT tekniğinde düşük iken Helikal ışınlama tekniğinde anlamlı olarak yüksek bulundu.

Kalp D_{mean} değerleri IMRT tekniğinde yüksek iken Helikal ışınlama tekniğinde anlamlı olarak düşük bulundu.

LAD D_{mean} değeri IMRT tekniğinde yüksek iken Helikal ışınlama tekniğinde anlamlı olarak düşük bulundu.

TARTIŞMA

Bu çalışmada 21 meme hastasının (retrospektif) göğüs duvarı ve lenfatik ışınlaması IMRT ve Helikal teknikleri ile planlandı. İki ayrı teknik ile kritik organ ve izodoz dağılımında en iyi değerleri bulmaya çalışıldı. CI ve HI değerleri karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, kalp, LAD ve sol akciğer V_5 değerleri Helikal ışınlama tekniğinde ideal değerlere daha yakındır. Sağ akciğer ile sol akciğer V_{20} değerleri IMRT tekniğinde ideal değere daha yakındır.

Meme RT de en ciddi endişelerinden biri uzun süreli kardiyak toksisitedir. Becker-Schiebe'nin çalışmasında serbest solunumlu RT planlarında, koroner artere verilen dozun kesin olarak tahmin edilemediği ve LAD'nin yüksek doz almasının, kalbin yüksek doza maruz kalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).

Janjan ve Prows tarafından 'Primer meme ışınlamasında kardiyak vasküler ve iletim sistemlerine uygulanan doz' çalışmasında sol meme kanserli hastalarda en sık etkilenen damar sol ön inen koroner arter (LAD)'dır. Belirgin bir eşik değeri olmamasına rağmen kalbin ortalama dozu ile doğrusal olarak arttığı gözlemlenmiştir (8). Sol meme RT de kalp dokusunun radyasyona maruz kalması geç dönemde kardiyak hasara, morbiditeye ve mortaliteye neden olmaktadır (9). D_{mean} kalp dozu ve V_{30} değerleri kardiyak komplikasyonları için önemli bir göstergedir. D_{mean} kalp dozu ile uzun süreli major komplikasyon riski doğrusal olarak artar ve kalpte her 1 Gy ortalama doz artımının %7,4 oranında risk oluşturduğu tespit edilmiştir (10).

Yapılan bu çalışmada ise IMRT ve Helikal Işınlama teknikleri kullanılırken kalp ve LAD nin aldığı doz değerleri cihazın kısıtlama özelliklerinden yararlanarak en aza indirilmeye çalışılmıştır. IMRT tekniğinde kalp ve LAD D_{mean} değeri daha yüksek sonuçlar verirken, Helikal Işınlama Tekniğinde daha düşük sonuçlar elde edilmiştir. Oluşabilecek kardiyak riske karşı Helikal ışınlama tekniği daha az risk oluşturmaktadır.

Meme kanserine bağlı bir diğer doz sınırlayıcı organ ise akciğerdir. Meme ışınlamalarında ipsilateral akciğer hacmi 20 Gy' den fazla olursa pulmoner komplikasyon görülme olasılığı da artar (2, 3, 15). Meme kanserinde akciğer için radyoterapi toksiteleri, erken dönemde radyasyon pnömonisi, geç dönemde ise pulmoner fibrozis olarak görülmektedir (11,15).

Grantzau ve Overgaard tarafından yapılan bir meta-analizde, RT meme kanseri, meme olmayan bölgede ikincil kanser riskini önemli ölçüde artırdı. Relatif riski, 1.22 (%95 CI, 1.06-1.41) olan meme kanserleri 5 yıllık tanıdan sonra, risk1,12 RR ile (%95 CI, 1,06-1,19) önemli ölçüde yüksek kaldı. Akciğer ve yemek borusu kanser meme ışınlaması sonrası sık görülen kanserlerden biridir. Akciğer kanseri riski, meme kanseri radyasyonu ardından 5, 10 ve 15'lik bir latent dönemden sonra, ikincil akciğer kanser riski RR'si sırasıyla 1,39 (%95 CI, 1,28-1,51), 1,59 (%95 CI, 1,39-1,81) ve 1,66 (%95 CI, 1,36-2,01) kademeli olarak arttı. Meme kanseri için radyoterapi, genel olarak ve önceki tedavi alanlarına bitişik organlarda ikinci meme dışı kanser risklerinin artmasıyla önemli ölçüde ilişkilidir (13,14).

Yapılan bu çalışmada ise kritik organların dışında kalan meme olmayan bölgelerde %50 ve %80 izodoz değerleri ikincil kansere risk oluşturmaktadır. Ayrıca IMRT ışınlama tekniğinde sağ akciğer değerleri daha iyi iken Helikal ışınlama tekniğinde daha yüksek olması ve sol akciğer V_5 değeri ise Helikal yöntemle daha düşük elde edilmesine rağmen V_{20} daha yüksek olması ikincil kanser riskini artırmaktadır. Kalp ve LAD D_{mean} değerlerinin, Helikal ışınlama tekniğinde daha düşük sonuçlar vermesi oluşabilecek kardiyak sorunlarının riskini daha aza indirmesini sağlamaktadır.

SONUÇLAR

Her iki planlama tekniğinin de risk altındaki organların aldığı doz ve integral doz açısından birbirlerine üstün yönleri vardır. Hangi tekniğin uygun olduğuna hasta bazında karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Çay F. Meme kanseri. In: İçli F(ed). Tıbbi Onkoloji. Antıp. Ankara. 1997; 167-173.
2. Becker-Schiebe M, Stockhammer M, Hoffmann W, Wetzel F, Franz H. (2016) Does mean heart dose sufficiently reflect coronary artery exposure in left-sided breast cancer radiotherapy Influence of respiratory gating. *Strahlenther Onkol* 192: 624–31.
3. Lind PA, Wennberg B, Gagliardi G, Fornander T. (2001) Pulmonary complications following different radiotherapy techniques for breast cancer, and the association to irradiated lung volume and dose. *Breast Cancer Res Treat* ;68(3):199–210.
4. Grantzau T, Mellekjær L, Overgaard J. Second primary cancers after adjuvant radiotherapy in early breast cancer patients: a national populationbased study under the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Radiother Oncol* 2013; 106:42-9.
5. Hurkmans CW, Borger JA, Bos LJ. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 55:145-51, 2000.
6. T. Erdoğan, U.İnan, G. Özyiğit, Akciğer Kanseri Olgularında Stereotaktik Ablatif Beden Radyoterapisi Kalite Kontrolleri İçin Hastaya Özgü Tümör ve Solunum İzlemi Fantomu Tasarımı, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2020, syf 36.
7. Dr. Aydın ÇAKIR, Radyoterapide volüm kavramları, https://www.academia.edu/32399635/ICRU_REPORT_50_62_ve_3DCRT. Erişim tarihi 15/09/2021.
8. Haydaroglu, A., Ozyigit, G. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. New York. Springer; 2013. p. 321-337.
9. Darby, S. C., Ewertz, M., McGale, P., et al. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 368 (11), 987-998.
10. Janjan, N. A., Gillin, M. T., Prows, J., et al. (1989). Dose to the cardiac vascular and conduction systems in primary breast irradiation. *Medical Dosimetry*, 14 (2), 81-87.
11. Yavaş Ç, Yavaş G, Acar, Ata Ö (2014) Meme kanseri tanısı ile göğüs duvarına radyoterapi uygulanan hastalarda iki farklı tekniğin karşılaştırılması 24:99-104.
12. Hurkmans CW, Borger JA, Bos LJ. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 2000; 55:145-151.
13. Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 2010; 102:220-6.
14. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol* 2015; 114:56-65.
15. Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH et al. (2002) Technical factors associated with radiation pneumonitis after local regional radiation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 52:137-43.