

MÜGE ÖZKIRIM

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2020



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**ÖZOFAGUS KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE
HASTA SOLUNUM HAREKETİNİN DOZ DAĞILIMINA
ETKİSİNİN FARKLI PLANLAMA TEKNİKLERİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

MÜGE ÖZKIRIM

**DANIŞMAN
NAZMIYE DÖNMEZ KESEN**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
SAĞLIK FİZİĞİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS**

İSTANBUL-2020

ÍTHAF

Canim anneanneme...



TEŞEKKÜR

Beni bu çalışmaya yönlendiren, çalışmamda bana her türlü desteği veren, bilgilerini benimle özveri ile paylaşan, önerileri ile çalışmamı destekleyen, desteğini her zaman hissettiren, bana yol gösteren Sayın Nazmiye Dönmez Kesen' e saygı, minnet ve teşekkürlerimi en içten dileklerle sunarım.

Yüksek lisans eğitim sürecimin ders aşamasında alanımla ilgili beni geliştiren ve bana çok şey öğreten İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü öğretim üyeleri, değerli hocalarım Prof. Dr. Hatice Bilge Becerir ve Dr. Murat Okutan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusunun belirlenmesi, gerçekleşmesi ve tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen, Sayın Doç. Dr. Şule Karaman'a ve Doç. Dr. Nergiz Dağoğlu'na sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca yardımlarını hiçbir zaman benden esirgemeyen Araş. Gör. Canan Köksal, Uzm. Fiz. Levent Demirkol, Uzm. Fiz. Leyla Suncak'a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni yetiştirip bugünlere getirmek için elinden geleni yapan, hep daha iyiye ulaşmamı dileyen, aldığım bütün kararlarda arkamda olan canım aileme, bu süreçte her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Osman Şıklar'a gösterdikleri özveriden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|---|
| TEZ ONAYI | HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. |
| BEYAN..... | HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. |
| İTHAF..... | İİİ |
| TEŞEKKÜR..... | İV |
| İÇİNDEKİLER | V |
| TABLolar LİSTESİ..... | Vİİİ |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | X |
| SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ | Xİ |
| ÖZET | XİV |
| ABSTRACT..... | XV |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Özofagus Anatomisi..... | 3 |
| 2.1.1. Özofagus Kanseri..... | 6 |
| 2.1.2. Özofagus Kanserinin Epidemiyolojisi | 6 |
| 2.1.3. Özofagus Kanserinin Etiyolojisi | 9 |
| 2.1.3.1. Yaş ve cinsiyet..... | 10 |
| 2.1.3.2. Genetik ve aile öyküsü | 10 |
| 2.1.3.3. Obezite ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)..... | 11 |
| 2.1.3.4. Alkol ve Sigara | 11 |
| 2.1.3.5. Diyet | 12 |
| 2.1.3.6. Helicobacter pylori | 12 |
| 2.1.3.7. İlaçlar ve ek risk faktörleri..... | 13 |
| 2.1.4. Özofagus Kanserinde Tanı | 13 |
| 2.1.5. Özofagus Kanserinde Evreleme..... | 15 |
| 2.2. Özofagus Kanserinde Tedavi | 18 |
| 2.2.1. Cerrahi Yaklaşım | 18 |
| 2.2.2. Endoskopik Terapi | 19 |
| 2.2.3. Sistemik Terapiler | 19 |
| 2.2.4. Radyoterapi | 20 |

| | |
|--|----|
| 2.3. Radyoterapide Hacim Tanımlamaları | 20 |
| 2.4. Radyoterapi Uygulama Yöntemleri | 22 |
| 2.4.1. 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) | 24 |
| 2.4.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) | 24 |
| 2.4.3. Volumetrik Ayarlı Arkterapi (VMAT) | 25 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 26 |
| 3.1. Gereç | 26 |
| 3.1.1. Big Bore Brilliance 4-B Bilgisayarlı Tomografi Cihazı | 26 |
| 3.1.2. Gerçek Zamanlı Konum Takip Sistemi | 26 |
| 3.1.3. Varian DHX (RapidArc) Linear Hızlandırıcı Tedavi Cihazı | 28 |
| 3.1.4. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi | 29 |
| 3.1.5. SPSS İstatistik Programı | 29 |
| 3.2. Yöntem | 30 |
| 3.2.1. Hasta Seçimi ve Tedavi Yöntemlerinin Tanımlanması | 30 |
| 3.2.2. 3BKRT Planlarının Oluşturulması | 31 |
| 3.2.3. Yoğunluk Ayarlı RT Planlarının Oluşturulması | 31 |
| 3.2.4. Volumetrik Ayarlı RT Planlarının Oluşturulması | 32 |
| 3.2.5. Hasta Planlarının Değerlendirilmesi | 33 |
| 4. BULGULAR | 34 |
| 4.1. PTV Verileri | 34 |
| 4.1.1. PTV'nin D ₂ (Gy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 34 |
| 4.1.2. PTV'nin D ₉₈ (Gy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 35 |
| 4.1.3. PTV'nin HI Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 36 |
| 4.1.4. PTV'nin KI Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 37 |
| 4.2. Kritik Organlar (Akciğer, Kalp, Karaciğer, Spinal Cord) İçin Elde Edilen Verileri | 38 |
| 4.2.1. Total Akciğer-PTV için Veriler | 38 |
| 4.2.1.1. Total Akciğer-PTV için V _{5 Gy} (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 38 |
| 4.2.1.2. Total Akciğer-PTV için V _{10 Gy} (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 39 |
| 4.2.1.3. Total Akciğer-PTV için V _{20 Gy} (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 40 |
| 4.2.2. Kalp için Veriler | 41 |
| 4.2.2.1. Kalp için V _{30 Gy} (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 41 |
| 4.2.2.2. Kalp için D _{MEAN} (cGy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 42 |

| | |
|---|---|
| 4.2.3. Karaciğer için Veriler..... | 43 |
| 4.2.3.1. Karaciğer için $V_{30\text{Gy}}$ (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları..... | 43 |
| 4.2.3.2. Karaciğer için D_{MEAN} (cGy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları..... | 44 |
| 4.2.4. Spinal Kord için Veriler | 45 |
| 4.2.4.1. Spinal Kord için D_{MAKS} (cGy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları | 45 |
| 4.3. MU Değerleri İçin Elde Edilen Veriler..... | 46 |
| 5. TARTIŞMA | 47 |
| KAYNAKLAR | 56 |
| HAM VERİLER | 56 |
| FORMLAR | 65 |
| ETİK KURUL KARARI | HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. |
| PATENT HAKKI İZİNİ | 66 |
| İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI..... | 67 |
| ÖZGEÇMİŞ | HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ. |

TABLOLAR LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2-1: Özofagus kanserinde TNM evrelemesi..... | 20 |
| Tablo 3-1: Kritik Organ Dozları..... | 35 |
| Tablo 4-1: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait $D_{\%2}$ (Gy) verileri..... | 34 |
| Tablo 4-2: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait $D_{\%98}$ (Gy) verileri..... | 35 |
| Tablo 4-3: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait KI verileri .. | 36 |
| Tablo 4-4: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait HI verileri .. | 37 |
| Tablo 4-5: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait $V_{5\text{ Gy}}$ (%) verileri..... | 38 |
| Tablo 4-6: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait total akciğer-PTV için $V_{10\text{ Gy}}$ (%) verileri..... | 39 |
| Tablo 4-7: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait total akciğer-PTV için $V_{20\text{ Gy}}$ (%) verileri..... | 40 |
| Tablo 4-8: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait kalp için $V_{30\text{ Gy}}$ (%) verileri..... | 41 |
| Tablo 4-9: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait kalp için D_{MEAN} (cGy) verileri..... | 42 |

| | |
|--|----|
| Tablo 4-10: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait karaciğer için $V_{30\text{Gy}}$ (%) verileri..... | 43 |
| Tablo 4-11: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait karaciğer için D_{MEAN} (cGy) verileri..... | 44 |
| Tablo 4-12: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait spinal kord için D_{MAKS} (cGy) verileri..... | 45 |
| Tablo 4-13: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri ile kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait spinal kord için MU verileri | 48 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 2-1: Özofagus..... | 5 |
| Şekil 2-2: Özofagusun bölümleri..... | 7 |
| Şekil 2-3: Radyoterapide Hacim Türleri..... | 25 |
| Şekil 3-1: Big Bore Brilliance 4-B Bilgisayarlı Tomografi Cihazı | 26 |
| Şekil 3-2: Kızılötesi kamera | 27 |
| Şekil 3-3: Derin inspirasyon solunumu | 28 |
| Şekil 3-4: Derin ekspirasyon solunumu..... | 28 |
| Şekil 3-5: Bir hastanın frontal kesitteki 3BKRT doz dağılımı ve DVH görüntüsü | 31 |
| Şekil 3-6: Bir hastanın transvers kesitteki YART doz dağılımı ve DVH görüntüsü..... | 32 |
| Şekil 3-7: Bir hastanın transvers kesitteki VMAT doz dağılımı ve DVH görüntüsü | 33 |

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

‰: Yüzde

3-B: Üç Boyutlu

3BKRT: 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi

4-B: Dört Boyutlu

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ASCP: American Society for Clinical Pathology

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAP: College of American Pathologists

Ce: Servikal Özofagus

cm: Santimetre

CTV: Klinik Hedef Hacmi

CTVnd: Lenf Düğümlerinin Klinik Hedef Hacmi

Dmak: Hedef Hacimdeki Maksimum Doz

Dmin: Hedef Hacimdeki Minimum Doz

DNA: Deoksiribonükleik Asit

Dort: Hedef Hacimdeki Ortalama Doz

DVH: Doz-volüm histogramları

Dx‰: x‰ hacminin aldığı doz

E: Abdominal Özofagus

EAC: Özofagus Adenokarsinomu

EMR: Endoskopik Mukozal Rezeksiyon

ESCC: Özofagus Skuamöz Hücreli Karsinom

ESD: Endoskopik Submukozal Diseksiyon

ETT: Endoskopik Eradikasyon Tedavisi

EUS: Endoskopik Ultrason

FDG-PET: 18F-floro-2-deoksi-D-glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi

FNA: İnce İğne Aspirasyonu

G: Adenokarsinomlar

GER: Görüntü Eşliğinde Radyoterapi

GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı

GTV: Brüt Tümör Hacmi

GTVnd: Lenf Düğümlerinin Brüt Tümör Hacmi

GTVp: Birincil Brüt Tümör Hacmi

Gy: Gray

HER2: İnsan Epidermal Büyüme Reseptörü 2

HI: Homojenite İndeks

IMRT: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

IV: Intravenöz

KI: Konformite İndeks

KV: Kilovoltaj

L: Skuamöz Hücreli Karsinomlar

Lt: Alt Torasik Özofagus

M: Uzak Metastaz

MeV: Megaelektron Voltaj

MLC: Kolimatör

Mt: Orta Torasik Özofagus

MU: Monitor Unit

MV: Megavoltaj

N: Lenf Nodu Tutulumu

NSAID: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

OAR: Riskli Organ

PTV: Planlama Hedef Hacmi

RPM: Realtime Position Management

RT: Radyoterapi

SBRT: Stereotaktik Vücut Radyasyon Tedavisi

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T: Tümörün İnvazyon Derinliği

Te: Torasik Özofagus

TNM: Patolojik Evreleme

Ut: Üst Torasik Özofagus

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VMAT: Volumetrik Ark Tedavi

$V_{X_{Gy}}$: X_{Gy} hacminin absorbe ettiği doz % cinsinden

YART: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

yp TNM: Neoadjuvant Tedavi Sonrası Evreleme

ÖZET

Özkırım, M. (2020). Özofagus Kanseri Radyoterapisinde Hasta Solunum Hareketinin Doz Dağılımına Etkisinin Farklı Planlama Teknikleri ile Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlık Fiziği. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Özofagus kanseri dünya çapında sık görülen kötü huylu tümör tiplerindedir. Günümüzde tıbbi olarak uygun olan özofagus kanserli hastalar için tam cerrahi rezeksiyon standart tedavi şeklidir. Radyoterapi, özofagus kanserinin multimodalite sistemik tedavisinde kritik bir bileşendir.

Torasik yerleşimli özofagus kanseri için nefes hareketinin neden olduğu yer değiştirme ve deformasyon, tedavi doğruluğunu ve hassasiyetini etkileyen kritik faktörlerdendir. Aktif solunum kontrolü uygulamasının, solunumun neden olduğu hareketi azalttığı birçok araştırmada gözlenmiştir.

Bu çalışmada Sievert II-III yerleşimli özofagus karsinomunun serbest solunum, derin inspirasyon ve ekspirasyon solunumu olmak üzere 3 faz ile yapılan aktif solunum kontrollü radyoterapisinde 3 boyutlu konformal (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve volümetrik ark tedavi (VMAT) teknikleri kullanılarak tedavi planları oluşturulup, hastaların solunum hareketlerinin doz dağılımına etkisinin araştırılması, hedef hacmin aldığı doz ve kritik organ dozları bakımından birbirlerine karşı üstünlüklerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Tez çalışmamızda kullanılan özofagus kanserli 10 hastanın 3 farklı solunum fazı ile bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri çekilip, hastanın kritik organları ve hedef volümü (PTV) konturlanmıştır. Her hasta için aynı kriterler kullanılarak tedavi planları hazırlanmış, planlara ait konformite ve homojenite indeksleri (KI-HI) hesaplanıp, PTV ve kritik organların (OAR) aldığı doz değerleri ve tedavi süreleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızın sonunda, özofagus ışınlamalarında kullanılan radyoterapi tekniğinden bağımsız olarak, derin nefes alıp tutma yöntemi ile kritik organ dozlarının azaldığı görülmüştür. Torasik yerleşimli özofagus kanseri tanılı, solunum kontrol sistemleri ile koopere olabilecek hastaların tedavilerinde derin inspirasyon solunum yöntemi güvenilir bir teknik olarak görülebilir. VMAT tekniği yüksek doz konformite-homojenitesi sağlama, kritik organları daha iyi koruması ve düşük tedavi süreleri ile özofagus kanseri ışınlamalarında tercih edilebilir bir radyoterapi tekniğidir.

Anahtar Kelimeler: 3BKRT, VMAT, YART, Özofagus Kanseri

ABSTRACT

Özkırım, M. (2020). Investigation of the Effect of Patient Respiratory Movement on Dose Distribution in Esophageal Cancer Radiotherapy with Different Planning Techniques. Istanbul University Institute of Health Sciences, Health Physics. Master Thesis. Istanbul.

Esophageal cancer is one of the most common malignant tumor types worldwide. Currently, complete surgical resection is the standard treatment for patients with esophageal cancer who are medically appropriate. Radiotherapy is a critical component in the multimodality systemic treatment of esophageal cancer.

For thoracic esophageal cancer, displacement and deformation caused by respiratory motion are critical factors affecting treatment accuracy and precision. It has been observed in many studies that active respiratory control practice reduces movement caused by breathing.

In this study, three-phase active breathing controlled radiotherapy of esophageal carcinoma with free breathing, deep inspiration (DIBH) and expiration was performed using 3-dimensional conformal (3DCRT), intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric arc therapy (VMAT) techniques. It was aimed to create treatment plans, investigate the effect of respiratory movements on dose distribution and compare the advantages of techniques in terms of the target volume and critical organ doses.

Computed tomography (CT) images of 10 patients with esophageal cancer used in our thesis were taken with 3 different respiratory phases. Treatment plans were prepared using the same criteria for each patient, the conformity and homogeneity-index (HI-CI) of the plans were calculated, the dose values and treatment durations received by PTV and critical organs (OAR) were compared.

Consequent of our study, independent of the techniques used, it was observed that critical organ doses decreased with the method of DIBH. This method can be considered as a reliable technique in the treatment of patients who may cooperate with breathing control systems. VMAT is a preferred radiotherapy technique for esophageal cancer irradiation with high dose conformity-homogeneity, better protection of OAR and shorter treatment duration.

Keywords: 3DCRT, VMAT, IMRT, Esophageal Cancer

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Özofagus kanseri, yemek borusunu kaplayan dokuda oluşan ve dünya çapında en sık görülen malign tümör türlerinden biridir. Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olmak üzere iki ana özofagus kanseri türü bulunmaktadır (European Society for Medical Oncology, 2012).

Özofagus kanserinin tedavisinde günümüzde halen tam cerrahi rezeksiyon, tıbbi olarak uygun olan hastalar için standart tedaviyi oluşturmaktadır (Gong ve ark., 2013). Radyasyon tedavisi (RT) ise özofagus kanserinin multimodalite sistemik tedavisi için kritik bir bileşen olmaya devam etmektedir (Fakrian ve ark., 2012; Tu ve ark., 2013). Radyoterapi (RT), özofagus kanserinin tedavisinde ameliyat öncesinde ve sonrasında önemli bir rol oynamaktadır. Radyoterapide uygun planlama hedef hacminin (PTV) ve uygun dozun belirlenmesi, yerel bölge rekürrensini en aza indirmek ve normal çevre dokuların toksisitesini sınırlamak için önemlidir.

Uygun hedef hacmi ve dozun belirlenmesinde interfraksiyon ve intrafraksiyon hareketi gibi kriterler rol oynamaktadır (Cohen ve ark., 2010). Bunlar içerisinde intrafraksiyon hareketi içinde bulunduğumuz görüntü kılavuzlu radyoterapi çağında giderek önemli hale gelen bir konuyu oluşturmaktadır. İntrafraksiyon hareketine solunum, iskelet kası, kalp ve gastroinrestinal sistemler neden olabilmektedir. Bu üç sistemden bugüne kadarki araştırma ve geliştirmenin çoğu solunum hareketi üzerine odaklanmaktadır ve solunum hareketinin radyoterapide potansiyel bir hata kaynağı olarak değerlendirilmesinde önem arz etmektedir (Keall ve Mageras, 2004).

Göğüs ve karın bölgelerinde geleneksel radyoterapi tekniklerinin uygulandığı durumlarda görüntü elde etme sırasında solunum hareketi hesaba katılmazsa, hareket görüntü elde edimi sırasında artefaktlar ortaya çıkarabilmektedir. Bu artefaktlar hedef hacmin bozulmasına ve yanlış konumsal ve hacimsel bilgilere neden olmaktadır (Shimizu ve ark., 2001; Vedam ve ark., 2002). Öte yandan tedavi planlama sırasında, hedefin kapsanmasını sağlamak için marjinlerin yeterince büyük olması gerekmektedir. Bu marjların doğru eklenmesi tedavi planlamada hedef hacmin doğru belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Tümörün hareket sınırlarını kapsayacak şekilde tedavi marjları ekleyerek solunum hareketini hesaba katmak her ne kadar sağlıklı dokulara

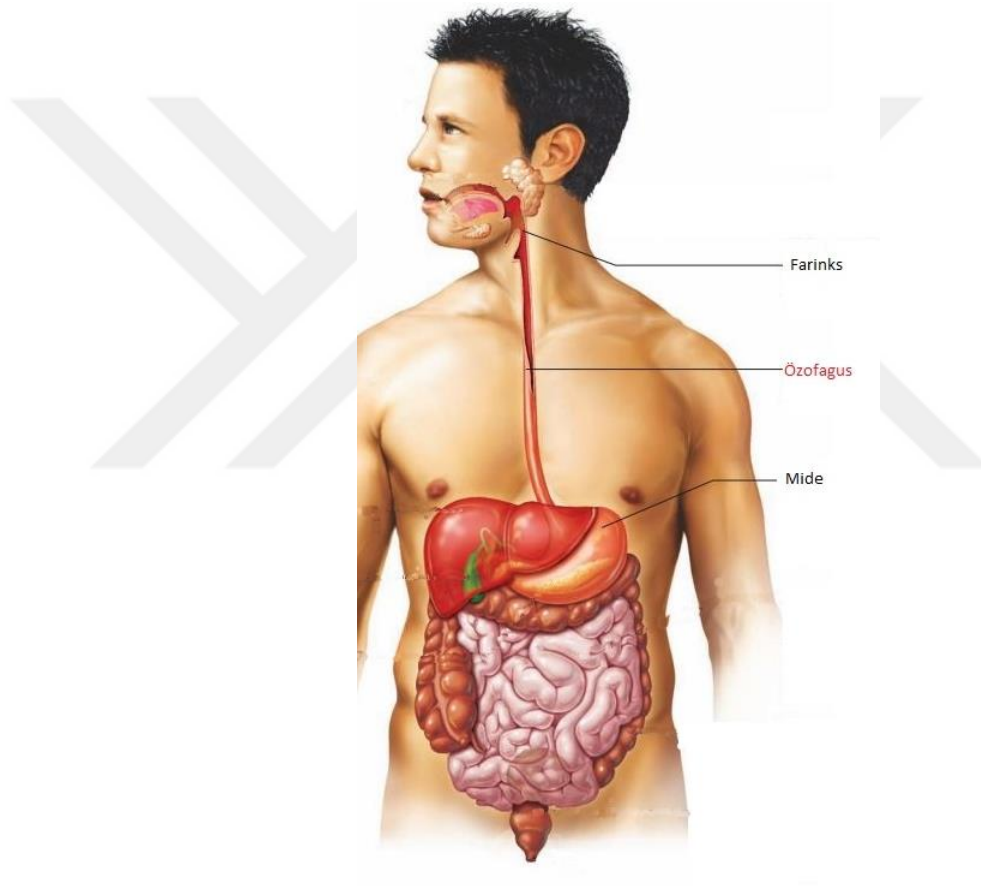
yüksek doz uygulamama açısından tercih edilmese de solunum hareketinin hesaba katılmadığı (bilgisayarlı tomografi) BT görüntülerinde gözlenen artefaktlar nedeniyle, özellikle geniş bir tümör hareketinin gözlemlendiği bireysel hastalar için, solunum hareketine izin verme sınırının büyüklüğünü ölçmek önemlidir (Seppenwoolde ve ark., 2002). Son olarak solunum hareketi varlığında radyasyon iletimi, doz dağılımının değişmesine neden olmaktadır. Bu değişim yer değiştirme, amaçlanan doz ile fiilen verilen doz arasında bir sapma gerçekleştirmektedir (Keall ve Mageras, 2004). Bu da çeşitli kanserlerin radyoterapisinde hasta solunum hareketinin doz dağılımına etkisinin belirlenmesini ve farklı planlama teknikleri ile araştırılmasını gerektirmektedir.

Bu doğrultuda bu çalışmada Sievert, II-III yerleşimli özofagus karsinomunun serbest solunum, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunumu olmak üzere 3 faz ile yapılan aktif solunum kontrollü radyoterapisinde 3 boyutlu konformal (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve volümetrik ark (VMAT) tedavi teknikleri kullanılarak hastaların tedavi planları oluşturuldu. Hastaların solunum hareketlerinin doz dağılımına etkisinin araştırılıp, hedef hacmin aldığı doz ve kritik organ dozları bakımından tedavi tekniklerinin birbirlerine karşı üstünlükleri karşılaştırılması amaçlandı. Bu amaçla İstanbul Onkoloji Enstitüsü'nde 2020 yılında 10 özofagus kanserli hastanın RT planlaması için, serbest solunum, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunumu olmak üzere 3 faz ile elde edilen aktif solunum kontrollü bilgisayarlı tomografi görüntüleri 3BKRT, YART ve VMAT teknikleri ile tedavi planları hazırlanarak, tedavi planlama sistemlerinden elde edilecek planlara ait doz volüm histogramları yardımı ile konformite, homojenite indeksleri, kritik organ doz dağılımları ve tedavi süreleri incelenerek kullanılan radyoterapi tekniklerinin birbirleri arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Yapılan çalışma ile Sievert II-III yerleşimli özofagus karsinomu tanılı hastaların radyoterapisinde, radyoterapi tedavi tekniklerinin kritik organ dozları ve hedef hacim dozu açısından kliniğe katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Özofagus Anatomisi

Özofagus yaklaşık 25 santimetre uzunluğunda düz, katlanabilir bir tüp olan yemek borusu olup, farinksten mideye yiyecek geçiş yoludur (Şekil 1). Özofagus, laringofarenksin tabanında başlamakta ve mediastenden geçerek trakeanın arkasına doğru inmektedir. Bir açıklıktan, yemek borusu boşluğundan diyaframa nüfuz etmekte ve diyaframın karın tarafında mide ile sürekli hale gelmektedir (Shier ve ark., 2018).



Şekil 2-1: Özofagus¹

Özofagus mukoza, submukoza, muskularis propria ve adventisya olmak üzere dört histolojik katmandan oluşmaktadır (Ferhatoğlu ve Kıvılcım, 2017). Mukoza tabakası nonkeratinize tabakalı skuamöz epitelden oluşmakta ve tüm özofagus lümenini

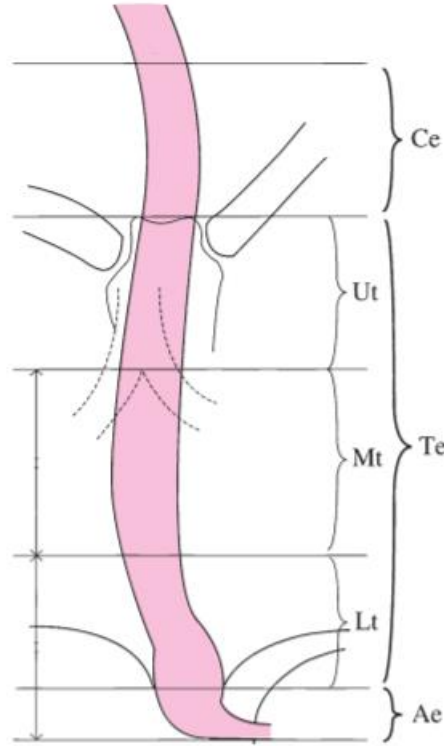
¹ Shier ve arkadaşları (2018) kaynağından alınarak yazar tarafından Türkçeleştirilmiş ve düzenlenmiştir.

kaplamaktadır. Lamina propia ve lamina muscularis mukozası bu epitelin altında bulunmaktadır. Lamina propia çoğunlukla gevşek bağ dokusundan oluşmakta ve lamina muscularis mukozası bir miktar düz kas dokusu ve elastik liflerden oluşmaktadır. Düzensiz bir zikzak çizgisi olan “Z çizgisi” olarak adlandırılan bir noktada meydana gelen, mukozanın nonkeratinize tabakalı skuamöz epitelyumu, midenin kardiasındaki basit kolumnar epitelyumu dönüştürmektedir. Submukoza, sinirler, lenfatik kanallar, kan damarları ve submukozal bezleri içeren gevşek bağ dokusundan oluşmaktadır. Submukozal bezler, merkezi bir lümeni çevreleyen ve yassı çizgili kanallar yoluyla yemek borusunun lümenine açılan mukoza hücrelerini içermektedir (Mills, 2007). (Ferhatoğlu ve Kıvılcım, 2017). Muskularis propria geniş bir şekilde iç dairesel ve dış uzunlamasına katmanlara bölünmüştür. Üst yemek borusunda çizgili kas ve alt yemek borusunda düz kastan oluşmaktadır. Adventisya, yemek borusunu kendisini çevreleyen yapılara bağlayan kalın bir kaba bağ dokusu tabakasıdır. Bu katman kalın sinirler, lenfatik damarlar ve kan damarları içermektedir (Richter ve Castell, 2012).

Özofagus, farenksi mideye bağlayan tübüler bir forma sahip oldukça gerilebilir kaslı bir organdır. Özofagus, krikoid kıkırdağın alt kenarı seviyesinde (6. servikal vertebra seviyesinde) hipofarinksten ortaya çıkmakta, ancak mukozal yüzeyi hipofarenksinkinden ayırt edilememektedir. Yemek borusu midenin kardiası ile 11. veya 12. torasik omur seviyesinde bağlanmaktadır. Yemek borusu genel olarak üç bölümde ele alınabilmektedir (Şekil 2) (Takubo, 2009):

1. İlki, servikal özofagus (Ce) olup, sternal manubriumun üst kenarında biten kısa bir segmenttir. Orta hatta yer almakta, trakeanın membranöz kısmının arkasına ve vertebral kolonun önüne doğru uzanmaktadır.
2. Torasik özofagus (Te), vertebral kolon ve torasik aortun önüne inmekte ve diyaframın özofagus boşluğundan geçmektedir. Toraksa girdikten sonra, yemek borusu yavaş yavaş trakeanın soluna sapmakta ve trakeal çatallanma seviyesinde aşağı yukarı sol ana bronşun arkasında yer almaktadır. Özofagus başlangıçta göğüs kafesinin üst kısmında torasik aortun sağında yer almakta, ancak yavaş yavaş aortun önüne gelmekte ve diyaframın özofagus boşluğundan geçerken aortun solunda ve önünde yer almaktadır. Torasik özofagus ayrıca üç alt bölüme ayrılmaktadır:

- a. sternal manubriumun üst kenarından trakeal bifürkasyonun alt kenarına kadar uzanan üst torasik özofagus (Ut);
 - b. trakeal bifurkasyonun alt kenarının seviyesinden, özofagogastrik bileşkenin ortasındaki bir noktaya uzanan orta torasik özofagus (Mt);
 - c. trakeal bifurkasyonun alt kenarı ile özofagogastrik bileşkenin ortasından toraks içindeki diyafram seviyesine kadar uzanan alt torasik özofagus (Lt).
3. Abdominal özofagus (E), üç bölümden en kısasıdır. Diyaframdaki özofageal boşluk seviyesinden uzanmakta ve hafifçe sola doğru kıvrıldıktan sonra midenin kardiası ile 11. veya 12. torasik omurun solunda ve önünde bir noktada bağlanmaktadır.



Şekil 2-2: Özofagusun bölümleri (Takubo, 2009)

2.1.1. Özofagus Kanseri

Özofagus kanseri dünya çapında en yaygın sekizinci ve kanser ölümlerinin nedenleri arasında en yaygın altıncı kanseri oluşturmaktadır. Özofagus kanseri, cinsiyet, etnik köken ve coğrafi konuma göre insidans ve histopatolojik malignite tipinde belirgin farklılıklar göstermektedir. Çevresel ve sosyoekonomik faktörler de karsinogenezde anahtar rol oynamaktadır (Arnold ve ark., 2015).

Özofagus kanserinin iki ana histopatolojik tipi skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomdur. Diğer yaygın olmayan varyantlar arasında sarkomatöz özelliklere sahip skuamöz hücreli karsinom, mezenkimal tümörler, adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom, nöroendokrin kanser ve iyi huylu tümörler bulunmaktadır (Kumar ve ark., 2019). Skuamöz hücreli karsinom, dünya çapında ana hücre tipi olmaya devam etmektedir. Skuamöz hücreler yemek borusunun yüzeyini kaplayan düz, ince hücrelerdir. Skuamöz hücreli karsinom en sık yemek borusunun üst ve orta kısımlarında görülmektedir. Geç ortaya çıkması ve hızlı ölümle sonuçlanması ile karakterizedir. Küresel olarak tüm özofagus kanserlerinin yaklaşık % 87'si, skuamöz hücreli karsinomlardır. Tüm özofagus kanserlerinin sadece %11'i özofageal adenokarsinomlardır. Adenokarsinom özofagusun mukus salgılayan bezlerin hücrelerinde başlamaktadır. Adenokarsinom en sık yemek borusunun alt kısmında görülmektedir (Tong ve Law, 2018).

2.1.2. Özofagus Kanserinin Epidemiyolojisi

Özofagus kanserleri, yılda 500.000'den fazla ölüme neden olmaktadır. Bu rakam tüm küresel kanser ölümlerinin %5,3'ünü oluşturmaktadır (Bray ve ark., 2018). Özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC) dünya çapında en yaygın histolojik tipi oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve diğer Batı ülkelerinde ağırlıklı olarak özofagus adenokarsinomu (EAC) görülmektedir (Umar ve Fleischer, 2008; Ilson ve van Hillegersberg, 2018). Özofagus kanserlerinin ABD dağılımı, %64 adenokarsinom, %31 skuamöz hücreli karsinom ve %5 bazal, geçişli ve diğer tanımlanmamış karsinomları içermektedir (Howlader ve ark., 2019). EAC tipik olarak, özellikle erken evre hastalıkta ESCC'den daha iyi bir genel medyan sağkalıma sahiptir (Gavin ve ark., 2012; Niei ve ark., 2016; Smyth ve ark., 2017). EAC'nin Barrett's özofagusu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve tipik olarak özofagusun distal üçte

birinde ve gastroözofageal bileşkede meydana gelmektedir, ancak malign dönüşümün mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Barrett's özofagusu bir hastanın EAC riskini 30-40 kat artırmaktadır (Pickens ve Orringer, 2003). Karşılıklı olarak, ESCC tipik olarak özofagusun proksimal üçte ikisinde bulunmaktadır (Ilson ve van Hillegersberg, 2018).

GLOBOCAN 2018 verilerine göre özofagus kanseri, dünya çapında en yüksek 8. vaka sayısına sahip, en ölümcül 6. kanserdir (Umar ve Fleischer, 2008; Bray ve ark., 2018). Özofagus kanseri orantısız bir şekilde daha yüksek mortaliteye sahiptir, çünkü ilerlemeden veya metastaz yapmadan önce nadiren bulunmaktadır. Aslında, ABD'de özofagus kanserlerinin sadece %18'i tanı anında birincil bölge ile sınırlıdır. Olguların% 40'ında uzak metastaz gösterilmekte ve bu da prognozu anlamlı derecede kötüleştirmektedir. 1975'te, hastaların %5'inden azı 5 yıl hayatta kalmaktadır ancak 5 yıllık sağkalım şimdi dünyanın bazı bölgelerinde %20'yi aşmaktadır (Howlader ve ark., 2019).

Özofagus kanseri görülme sıklığı bölgelere ve popülasyonlara göre değişmektedir. 2018 yılında yaklaşık 570.000 kişiye özofagus kanseri teşhisi konulduğu tahmin edilmekte ve bu da tüm kanser teşhislerinin %3,2'sini oluşturmaktadır (Bray ve ark., 2018). Küresel olarak, tüm özofagus kanserlerinin kabaca % 87'si ESCC'dir ve % 11'i EAC'yi oluşturmaktadır (Arnold ve ark., 2015).

Yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı en yüksek Doğu Asya'da (100.000 kişide 12,2), ardından Doğu ve Güney Afrika'da (sırasıyla 100.000 kişide 8,3 ve 7,4) ve Kuzey Avrupa'da (100.000 kişide 5,5) görülmüştür. En düşük oran Orta Amerika'da görülmüştür (100.000'de 0,98). En yüksek orana sahip ülke (Malawi, Güneydoğu Afrika: 18,7) ile her iki cinsiyete ilişkin veri bildiren en düşük orana sahip ülke (Gine, Batı Afrika: 0,42) arasında insidans oranlarındaki farklılıklar 56 kat olmuştur (Ferlay ve ark., 2020). Özofagus karsinomu Malawi'de en yaygın kanser tanısıdır (Global Burden of Disease Cancer Collaboration, 2017). Asya, bir kıta olarak, tüm özofagus kanseri vakalarının yaklaşık %78'ini oluşturmaktadır. Tüm vakaların % 49'unun ise Çin'de meydana geldiği bilinmektedir (Ferlay ve ark., 2020).

ABD'de özofagus kanseri insidansı (100.000'de 5,6), dünya (100.000'de 9,3) (1) ile karşılaştırıldığında daha düşüktür ve ABD içinde en yüksek olan Kafkaslılar arasında olup, toplam 27,340 histolojinin %85'ini oluşturmaktadır (4). ABD'de,

Kafkasyalılar tüm EACS'lerin %94'ünü, ancak tüm ESCC'lerin %66'sını oluşturmaktadır. Siyahlarda ve Asya/Pasifik Adalarında özofagus kanseri ESCC olma eğilimindeyken (aynı dönemde sırasıyla 2621 vakanın %76'sı ve 1208 vakanın %69'u), Hispaniklerde EAC'ye eğilim bulunmaktadır (2067 vakanın %56'sı) (Howlader ve ark., 2019).

Çoğu sindirim sistemi kanserinde olduğu gibi (safra kesesi kanseri hariç), erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bir insidans vardır ve erkeklerde tüm özofagus kanserlerinin %70'ini özofagus kanserleri oluşturmaktadır. Doğumdan 74 yaşına kadar yemek borusu kanserinin kümülatif riski erkekler için %1,15 ve kadınlar için %0,43'tür (Barclay ve ark., 2018). Erkeklerin ESCC gelişme riski kadınlardan üç ila dört kat daha yüksek ve EAC geliştirme riski yedi ila on kat daha yüksektir (Pickens ve Orringer, 2003). Her iki cinsiyet için insidans oranı yaşla birlikte artmaktadır. Özofagus kanseri ağırlıklı olarak yaşlıları etkilemektedir, Vakaların %60'ı 65 yaşın üzerindeki kişilerde bildirilmiştir ve vakaların %12'si 55 yaşından önce teşhis edilmiştir (Montgomery, 2014; Barclay ve ark., 2018).

Özofagus kanseri, insidansa göre daha yüksek oranda kanser mortalitesi ile ortaya çıkan gastrointestinal kanserler arasında genel bir eğilimi sürdürmektedir. İnsidans dünya çapındaki tüm kanser teşhislerinin %3,2'sini oluştururken, özofagus kanseri ölümleri tüm kanser ölümlerinin %5,3'ünü oluşturmaktadır. Karaciğer, pankreas, mide ve safra kesesi kanserleri de bu eğilimi takip etmektedir. Özofajik kanserin tahmini yaşa göre standartlaştırılmış ölüm oranı 100.000'de 5,5'tir. Diğer gastrointestinal kanserler kolorektum (8,9), karaciğer (8,5), mide (8,2), pankreas (4,4) ve safra kesesi (1,7) şeklindedir. 2018 yılında dünya çapında yaklaşık 508.000 kişi özofagus kanserinden ölmüştür. Bunlardan yaklaşık 357.000'i erkek ve 151.000'i kadındır. Cinsiyet eşitsizliği, insidans eşitsizliği ile aynı seviyededir. Yaşa göre standartlaştırılmış ölüm oranı erkekler için 100.000'de 8,3 ve kadınlar için 3,0'dır. Özofagus kanserinden ölme kümülatif riski erkekler için %1,00 ve kadınlar için %0,36'dır (Montgomery, 2014; Barclay ve ark., 2018).

ABD'de yılda yaklaşık 16.000 kişi yemek borusu kanserinden ölmektedir. Bu, Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre erkeklerde 100.000'de 7,1 ve kadınlar için 100.000'de 1,5'lik bir oran oluşturmaktadır. Görülme sıklığında olduğu gibi, ABD'de ölüm Kafkasyalılar arasında en yüksektir. Bununla birlikte, yaşa göre ayarlanmış ölüm

oranının insidansa göre daha yüksek olduğu tek ırk/ etnik köken olan Amerikan Kızılderili/Alaska Yerlileri (100.000 ölüm başına 6.2'ye karşı 5.9 insidans)'dir. (Howlader ve ark., 2019).

Dünya çapında özofagus kanseri yaşa göre standartlaştırılmış ölüm oranları her iki cinsiyet için (100.000'de) en yüksek Doğu Asya (10,7), Doğu Afrika (8,2) ve Güney Afrika'da (7,2), ardından Güney Merkez Asya (4,6) ve Kuzey Avrupa (4,3) şeklindedir. Kenya en yüksek ölüm oranına sahiptir (18,4). Asya, bir kıta olarak, tüm özofagus kanseri ölümlerinin %78'ini oluşturmaktadır; Bu ölümlerin %56'sı Çin'de meydana gelmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek ölüm oranları Nepal'de, bazı orta/batı Afrika ülkelerinde (Kamerun, Orta Afrika Cumhuriyeti, Liberya ve Fildişi Sahili) ve Umman Denizi'ne yakın olan birkaç ülkede (Cibuti, Eritre, Etiyopya, Umman) gösterilmiştir. 2018'de özofagus karsinomunun Kenya, Botsvana ve Bangladeş'te kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedeni olduğu tahmin edilmektedir (Ferlay ve ark., 2020).

Dünya çapında özofagus kanseri vakalarının 2018'den 2030'a yaklaşık %35 artması beklenmektedir. Aynı zaman dilimi içinde tahmini ölüm sayısının yaklaşık %37 artması beklenmektedir (Ferlay ve ark., 2018).

Türkiye'de özofagus kanserinin epidemiyolojisi ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Son veriler Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü için 2018 yılında Alim tarafından hazırlanan bir sunumda verilmiştir. Buna göre; Türkiye'de özofagus kanserleri 2012 yılında 3862 vaka ile ele alınmakta ve atfedilen risk oranı %33 olarak belirtilmektedir (Alim, 2018).

2.1.3. Özofagus Kanserinin Etiyolojisi

Özofagus karsinomundan önce genellikle özofagusta normal hücre sinyalini ve büyümesini bozan kronik inflamasyon görülmektedir. Örneğin, ağır alkol kullanımının ESCC riskini artırdığı gösterilmiştir. Barrett's özofagusu EAC'deki en önemli faktör olarak kabul edilmektedir. Tütün kullanımı (sigara veya çiğneme) her iki tipin oranını artırmaktadır (Chen ve ark., 2015; Huang ve Yu, 2010). Çok sayıda çalışma, obezite ile EAC riskinin arttığını ancak ESCC riskinin azaldığını göstermiştir (Howo ve ark., 2012; Lindkvist ve ark., 2014). Düşük gelir, Vitamin A ve C, çinko eksiklikleri, sıcak içecekler ve enfeksiyonların (insan papilloma virüsü gibi) yanı sıra içsel özofagus hastalıklarının ESCC insidansını artırdığı gösterilmiştir (Chen ve ark., 2015). Afrika,

Çin, Avrupa, İran, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri'nden yapılan çalışmalar, bir popülasyon için önemli risk faktörlerinin diğer popülasyonlarda o kadar önemli olmayabileceğini düşündüren verilere sahiptir. Bu nedenle özofagus kanserinin etiyolojik heterojenlik gösterdiği söylenmektedir (Van Loon ve ark., 2014). Genel olarak özofagus kanserinde etiyolojik faktörler şu şekildedir:

2.1.3.1. Yaş ve cinsiyet

Özofagus kanseri oranları yaşla birlikte daha yaygın hale gelmektedir, çünkü muhtemelen bu karsinomun gelişmesi onlarca yıl almaktadır. ABD'de ortalama tanı yaşı 68'dir. Özofagus kanseri tüm vakaların %88'inin meydana geldiği 55 yaşından sonra oldukça yaygındır.

Özofagus kanseri erkeklerde kadınlardan daha yaygındır. Erkekler kadınlardan iki ila sekiz kat daha fazla etkilenmektedir. Ancak, Batı/Orta Afrika'da, Afrika Boynuzu'nda ve ayrıca Arap Yarımadası'nda birçok bölgede özofagus kanserinin kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Yemen'de kadınların erkeklere oranı 1,8 ile en yüksek değerdedir (Ferlay ve ark., 2020).

Özofagus kanserindeki büyük cinsiyet eşitsizlikleri iyi bilinen bir fenomendir, ancak bu modelin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Erkeklerde görülen daha yüksek EAC oranlarının, kısmen daha yüksek abdominal obezite ve gastroözofageal reflü hastalığı prevalansı ve erkeklerde testosteron ilişkileri ile açıklandığı düşünülmektedir. Östrojen kadınlarda koruyucu bir etkiye sahip gibi görünmektedir (Arnold ve ark., 2016). Emzirmenin de EAC riskini azalttığı gösterilmiştir (Cronin-Fenton ve ark., 2010). Bu bulgular özofagus kanseri için olası bir hormonal bileşeni düşündürmektedir.

2.1.3.2. Genetik ve aile öyküsü

Ailevi özofagus kanseri riskine ilişkin raporlar çelişkili sonuçlara sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri, İtalya ve İsviçre'deki çalışmalar kesin bir sonuç göstermemektedir (Dhillon ve ark., 2001; Turati ve ark., 2013). Bununla birlikte, Çin'de (çok daha yüksek ESCC oranlarına sahip bir ülke) yapılan çalışmalar, birinci dereceden bir akrabasında ailesel ESCC öyküsü olan kişilerde ESCC riskinin neredeyse iki katına çıktığını göstermiştir (Chen ve ark., 2015; Su ve ark., 2019). Diyet, obezite ve tütün

kullanımı gibi aile üyeleri arasında paylaşılan çevresel faktörler, bu uyumsuz bulguları açıklayabilmektedir.

2.1.3.3. Obezite ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)

Obezite, EAC'nin geliştirilmesinde iyi araştırılmış ve uzun süredir anlaşılmış bir risk faktörü olmuştur (Howo ve Cook, 2012; Barclay ve ark., 2018). EAC riski ile artan vücut kitle indeksi veya artan bel çevresi arasında doza bağımlı bir yanıt var gibi görünmektedir (Huang ve Yui 2018). 141 makaleden 221 veri setinin bir meta-analizi, Vücut Kitle İndeksi(VKİ)'ndeki her 5 kg/m² artış için EAC riskinde önemli bir artış olduğunu göstermiştir (Renehan ve ark., 2007). VKİ>40 olan bireylerin EAC geliştirmede iki kat artmış riski vardır ve bu ilişki, VKİ <25 olanlara kıyasla GÖRH semptomlarına bakılmaksızın güçlü olmaya devam etmektedir (Hoyo ve ark., 2012). Bu potansiyel olarak obezite ile görülen daha yüksek GÖRH ve Barrett özofagusu oranları ile; özellikle de büyük miktarlarda abdominal yağ içerenlerle açıklanabilmektedir (Steffen ve ark., 2009).

Öte yandan GÖRH'lü bireysel bir hastada EAC'nin mutlak riski oldukça düşüktür. ABD'deki yetişkinlerin %44'ü en az ayda bir reflü semptomları yaşamaktadır; ancak 50 yaşın üzerindeki bu bireylerde EAC görülme sıklığı 65/100.000'dir. Ek olarak, EAC vakalarının% 40'ı reflü öyküsü bildirmemektedir (Holmes ve Vaughan, 2007).

2.1.3.4. Alkol ve Sigara

Alkol tüketimi ve sigara, ESCC için iyi bilinen risk faktörleridir (Choi ve ark., 2017; Blot ve Tarrone, 2018). Alkol tüketimine bağlı olarak ESCC'nin popülasyona atfedilebilir fraksiyonu coğrafi olarak büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Riskteki artış, tüketilen alkol miktarına ve içecek tipine bağlı değişmektedir. Göreceli riskler, haftalık alkol tüketimine bağlı olarak % 1,8 ile 74 arasında değişmektedir (DomberArnal ve ark., 2015).

İleriye dönük epidemiyolojik veriler, sürekli olarak sigara içmenin ESCC için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir ve bu riskin doza bağlı olduğu görülmektedir. Afrika, Asya, Avrupa ve ABD'deki çalışmalar bunu çeşitli derecelerde göstermiştir. Bu da risk faktörünün coğrafi bir fenomen olmadığını düşündürmektedir (Smyth ve ark., 2017)

2.1.3.5. Diyet

Meyve ve sebzelerle ilgili 32 çalışmanın meta-analizi, yüksek alımın ESCC'ye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Yazarlar, 160 g/gün nişastalı olmayan sebzeler ve 20 g/gün meyveler gibi önemli eşik değerlerinin koruyucu bir fayda sağladığını öne sürmüş, ancak özel tüketim gereksinimlerinde aşırı abartıya karşı uyarıda bulunmuşlardır (Liu ve ark., 2016). Dünya çapındaki vaka-kontrol çalışmaları bu bulguyu hem ESCC hem de EAC ile göstermiştir (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

Lif içeriği yüksek diyetlerin özofagus kanseri riskini azaltabileceğine dair kanıtlar da vardır (Coleman ve ark., 2018; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018).

Öte yandan kırmızı, tuzlanmış veya işlenmiş et tüketiminin, EAC için not edilen riskte önemsiz bir artışla ESCC riskinde ise % 57'ye kadar artışla ilişkili olduğu görülmüştür (Lin ve ark., 2017). Bununla birlikte, popülasyon çalışmaları et içeriği yüksek bir diyet tüketenlerde EAC'nin öncüsü olan Barrett's özofagusunda bir artış olduğunu göstermiştir (Kubo ve ark., 2008).

2.1.3.6. Helicobacter pylori

Helicobacter pylori, 1983 yılında peptik ülser hastalığının bir nedeni olarak keşfedilmiştir. Günümüzde mide kanserinin iyi bilinen nedenlerinden birisi olarak kabul edilmektedir (Marshall ve ark., 1984). 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü, Helicobacter pylori'yi sınıf I (kesin) kanserojen olarak sınıflandırmıştır. Bu süreç, intestinal metaplaziye ve ardından displaziye yol açan atrofik gastrit ile sonuçlanan kronik inflamasyon yoluyla gerçekleşmektedir (Ahn ve Lee, 2015). 2015 yılında dünya çapında 4,4 milyar kişinin H. pylori'ye sahip olduğu tahmin edilmiştir. Helicobacter pylori'nin yaygınlık aralığı oldukça geniştir ve en yüksek yaygınlık tahminleri Afrika'da ve en düşük Okyanusya'da bulunmuştur (Hooi ve ark., 2017).

Mevcut kanıtlar, H. pylori enfeksiyonu olanlarda azalmış bir EAC riskini destekleme eğilimindedir (İslami ve Kamangar, 2008; Nie ve ark., 2014). H. pylori asit üretimini ve reflüyü azaltarak atrofik gastrit yoluyla EAC riskini azaltabilmektedir. Batı ülkelerinde H. pylori kolonizasyonundaki belirgin düşüş, bu bölgelerde görülen EAC oranlarındaki artışı kısmen açıklayabilmektedir. H. pylori'nin ESCC riski üzerindeki etkileri, büyük olasılıkla çalışmalar arasında görülen geniş heterojenite ve önemli

ölçüde farklılık gösteren çalışma sonuçları nedeniyle daha az nettir. Bu da herhangi bir ilişkinin belirlenmesini zorlaştırmaktadır (İslami ve Kamangar, 2008).

2.1.3.7. İlaçlar ve ek risk faktörleri

Büyük ölçüde EAC ile ilgili olarak, özofagus kanseri riskinin azaltılmasında birçok ilaç ele alınmıştır. Aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ve statinler, muhtemelen antiinflamatuvar etkilerinden dolayı riski azaltan birçok çalışmada yer almıştır. Aspirin ve NSAID'leri değerlendiren İrlanda FINBAR çalışması, EAC riskini azaltmada önemli etki göstermiştir (Anderson ve ark., 2006).

Büyük bir Belçika kohort çalışması, evre I-III özofagus kanseri olan hastalarda, statin kullanımının genel ve kansere özgü mortalitede azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Lacroix ve ark., 2019). Çin'den yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, özofagus kanseri tanısından sonra statin kullanımının azalmış tüm nedenler ve kansere özgü mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmada koruyucu etkinin kanserin histolojik alt tipine bakılmaksızın gözlendiği ve tanıdan önce statin kullanımının da sağkalım avantajını doğruladığı belirlenmiştir (Deng ve ark., 2019). Bu çalışmalar, özofagus kanseri tedavisinde ve önlemede statin kullanımının potansiyel bir önemi olduğunu göstermektedir.

Öte yandan asbest, pestisit, beton/duvar işi, biyoyakıt, kömür/yağ ve orman yangınlarından kaynaklanan yanma ürünlerinin mesleki maruziyetleri doza bağlı bir şekilde özofagus kanseri ile ilişkilendirilmektedir (Jansson ve ark., 2006; Offermans ve ark., 2014).

2.1.4. Özofagus Kanserinde Tanı

Özofagus kanserinin tanısında endoskopi, tomografi, ultrason ya da minimum invaziv evreleme yöntemleri kullanılabilir;

Özofagram

Bu yöntemde hasta baryum içeren bir sıvıyı yutmakta ve ardından bir dizi röntgen çekilmektedir. Baryum yemek borusunun yüzeyini kaplayarak bir tümörü veya diğer alışılmadık değişiklikleri röntgende görmeyi kolaylaştırmaktadır. Anormal görünen bir alan varsa, doktor kanserli olup olmadığını anlamak için bir üst endoskopi ve biyopsi önerebilmektedir (Cancernet Editorial Board, 2019a).

Üst endoskopi

Bir üst endoskopi, doktorun yemek borusunun iç yüzeyini görmesini sağlamaktadır. Ucunda ışık ve video kamera bulunan, endoskop adı verilen ince, esnek bir tüp, hasta sakinleştirilirken boğazdan aşağı yemek borusuna geçirilmektedir. Üst endoskopi, özofagus karsinomu tanısında altın standarttır. Bir kitle veya nodül varlığı üst endoskopi ile teşhis edilirken, tümörün derinliği ve lenf nodu tutulumu bu yöntemle değerlendirilememektedir (Erasmus ve Munden, 2007).

18F-floro-2-deoksi-D-glikoz pozitron emisyon tomografisi

18F-floro-2-deoksi-D-glukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) taraması yakın zamanda özofagus kanseri evrelemesine girmiştir ve özellikle uzak metastazların saptanmasında geleneksel bilgisayarlı tomografi görüntülemeye daha doğru kabul edilmektedir. Sistematik bir inceleme, lokorejyonel lenf nodu metastazlarının saptanması için sırasıyla %51 ve %0,84 oranında orta düzeyde bir duyarlılık ve özgüllük ve uzak metastazların saptanması için sırasıyla %67 ve %97'lik bir duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (Imdahl ve ark., 2004).

Endoskopik ultrason (EUS)

Bu prosedür genellikle üst endoskopi ile aynı anda yapılmaktadır. Ultrason sırasında, ses dalgaları yemek borusu duvarının ve yakındaki lenf düğümlerinin ve yapılarının bir resmini sağlamaktadır. Endoskopik bir ultrason sırasında, ses dalgalarını üreten ekli bir ultrason ile endoskopik bir sonda, ağız yoluyla yemek borusuna yerleştirilmektedir. Ultrason, tümörün yemek borusu duvarına doğru büyüyüp büyümediğini, tümörün ne kadar derin büyüdüğünü ve kanserin lenf düğümlerine veya diğer yakın yapılara yayılıp yayılmadığını öğrenmek için kullanılmaktadır. EUS, özofagus kanserinin lokorejyonel evrelemesi (T ve N sınıflandırma) için en doğru noninvaziv testtir, ancak erken lezyonları (T1a veya T1b) ayırt etmede kullanılması sorunludur. T sınıflandırması için EUS'un genel doğruluğu %84'tür (Imdahl ve ark., 2004).

Bronkoskopi

Bir üst endoskopiye benzer şekilde, doktor, ucunda bir ışık bulunan ince, esnek bir tüpü ağza veya buruna, aşağı nefes borusundan akciğerlerin solunum yollarına geçirmektedir. Tümörün hava yoluna doğru büyüyüp büyümediğini anlamak için yemek

borusunun üst üçte ikisinde bir tümör bulunuyorsa bronkoskopi yapılabilir (Cancernet Editorial Board, 2019a).

Tanısal endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR)

Endoskopik mukozal rezeksiyon, mukozal (T1a) tümörleri submukozal (T1b) tümörlerden ayırmak için en iyi yöntemdir. EMR'nin kullanımı hem tanısal bir modalite hem de terapötik bir modalite olarak artmıştır. Özofajektomiye uygun olmayan hastalarda EMR, yüzeysel özofagus kanseri için ablatif tedavilerle birlikte bir terapötik modalite olarak kullanılmaktadır (Gerson, 2009).

Tümörün moleküler testi

Doktor, tümöre özgü spesifik genleri, proteinleri ve diğer faktörleri tanımlamak için bir tümör numunesi üzerinde laboratuvar testleri yapılmasını önerebilmektedir. Bu testlerin sonuçları tedavi seçeneklerinin belirlenmesine yardımcı olabilmektedir.

Minimal invaziv evreleme

Minimal invaziv evreleme (laparoskopi veya torakoskopi) kullanımı, invaziv olmayan yöntemlerin artan doğrulukları göz önüne alındığında, yaygın olarak uygulanmamaktadır. Evreleme laparoskopi, minimal invaziv özofajektomi veya kesin rezeksiyon yapılmadan önce de yapılabilir. Laparoskopi, özofagus kanseri olan hastalarda potansiyel olarak tedaviyi ve prognozu değiştirebilecek düğüm tutulumu ve uzak metastatik hastalığı saptamak ve onaylamak açısından yararlıdır. Laparoskopinin planlanan terapötik yaklaşımı hastaların %10 ila %17'sinde değiştirdiği bildirilmektedir (Espat ve ark., 2005).

Biyopsi

Diğer testler kanserin var olduğunu gösterebilmekte, ancak yalnızca biyopsi kesin tanı koyabilmektedir. Biyopsi, muayene için şüpheli alandan az miktarda dokunun alınmasıdır. Bir patoloğ daha sonra numuneleri analiz etmektedir (Cancernet Editorial Board, 2019a).

2.1.5. Özofagus Kanserinde Evreleme

Özofagus kanserlerinde evreleme prognoz tayininde, tedavi seçiminde ve hastalığın derecesini belirlemede oldukça önemlidir. Evreleme üç ana faktör dikkate alınarak yapılmaktadır (Rice ve ark., 2010):

1. Tümörün İnvazyon Derinliği (T): Özofagus epiteliyle sınırlı olan kötü huylu hücreler T olarak kategorize edilmektedir. Mukozayla sınırlı kanserler T1a'dır (intramukozal). Ötesini istila eden ancak submukozayla sınırlı olanlar T1b'dir (submukozal). Muskularis propria ile sınırlı kanserler T2'dir. Adventisya tabakasını istila eden kanserler T3'tür. Bitişik yapıları istila eden kanserler ise T4a ve T4b olarak alt kategorilere ayrılan T4 ile kategorize edilmektedir. Yani T evrelemesinde tümörün özofagus tabakalarının invazyonu dikkate alınmaktadır.
2. Lenf Nodu Tutulumu (N): N evrelemesi özofagusun primer tümörünün bulunduğu anatomik bölgedeki bölgesel lenf nodlarının sayısını esas almaktadır. N'nin sınıflandırılmasında veriler, pozitif düğümlerin (sıfır, bir ila iki, üç ila altı, yedi veya daha fazla) uygun gruplandırmasını desteklemektedir. Bu gruplar N1 (bir ila iki), N2 (üç ila altı) ve N3 (yedi veya daha fazla) olarak adlandırılmaktadır.
3. Uzak Metastaz (M): Uzak metastaz bölgesel olmayan ve komşuluk lenf nodlarına yayılımı ifade etmektedir. Uzak bölgelere metastaz kanıtı yoksa, kategori M0'dır. Uzak bölgelere metastaz varsa, bunlar M1 olarak kategorize edilmektedir.

Öte yandan adenokarsinomlar G kategorisi, Skuamöz hücreli karsinomlar ise G ve L kategorileri ile evrenmektedir (Akgül, 2020).

Bu doğrultuda özofagus kanserinde TNM evrelemesi aşağıda verilen Tablo 2-1'de özetlenmektedir.

Tablo 2-1: Özofagus kanserinde TNM evrelemesi ((Rice ve ark., 2010)

| Primer Tümör (T) | |
|--|---|
| T kategorisi | T kriterleri |
| Tx | Primer tümörün değerlendirilmesi |
| T0 | Primer tümör bulgusu yok |
| Tis | Yüksek dereceli displazi |
| T1 | Tümörün submukoza, muscularis mukoza ya da lamina propria invazyonu |
| T1a* | Tümör muscularis mukozaya ya da lamina propriaya invaze |
| T1b* | Tümör submukozaya invaze |
| T2 | Tümör muscularis propriaya invaze |
| T3 | Tümör adventisyaya invaze |
| T4 | Tümör komşu yapılara invaze |
| T4a* | Tümör periton, diyafram, azigos veni, perikard ya da plevraya invaze |
| T4b* | Tümör trakea, vertebra gövdesi ve aort gibi diğer yapılara invaze |
| Bölgesel Lenf Nodları (N) | |
| N kategorisi | N kriterleri |
| Nx | Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi |
| N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| N1 | 1-2 tane var |
| N2 | 3-6 tane var |
| N3 | 7 veya daha fazla var. |
| Uzak Metastaz | |
| M kategorisi | M kriterleri |
| M0 | Var |
| M1 | Yok |
| Adenokarsinom G Kategorisi | |
| GX | Farklılaşma değerlendirilemez |
| G1 | İyi farklılaşmış |
| G2 | Orta farklılaşmış |
| G3 ^a | Kötü farklılaşmış |
| Skvamöz Hücreli Karsinom G kategorisi | |
| GX | Farklılaşma değerlendirilemez |
| G1 | İyi farklılaşmış |
| G2 | Orta farklılaşmış |
| G3 ^b | Kötü farklılaşmış |
| Skvamöz Hücreli Karsinom G kategorisi^{***} | |
| LX | Konum bilinmiyor |
| Üst | Servikal özofagus, azygos ven alt sınırına |
| Orta | Azigos ven alt sınırını alt pulmoner ven alt sınırına |
| Alt | Özofagogastrik bağlantı da dahil olmak üzere alt pulmoner venin mideye alt sınırı |

* alt kategoriler

a kötü diferansiye" kanserlerin daha fazla test edilmesi halinde glandüler bir bileşen ortaya çıkarsa, adenokarsinom G3 olarak sınıflandırılır;

b " kötü diferansiye " kanserlerin daha fazla test edilmesi, skuamöz bir hücre bileşenini ortaya çıkarırsa veya başka bir testten sonra farklılaşmamış kalırsa, skuamöz hücreli karsinom G3 olarak sınıflandırılır;

*** yer, özofagus tümörü merkez üssü tarafından tanımlanır.

Öte yandan özofagus kanserinde klinik evrelemede ilk aşama klinik değerlendirmeyi oluşturmaktadır. Klinik değerlendirme hastanın geçmişi ve fiziksel muayenesi ile başlamaktadır. Yakın zamanda başlayan disfaji ve kilo kaybı, çoğu zaman en azından lokal olarak ilerlemiş bir hastalığı göstermektedir. Palpe edilebilen lenfadenopati veya deri altı kitleler gibi uzak metastazı düşündürülen anormal fiziksel bulgular, görüntüleme, aspirasyon sitolojisi, biyopsi veya diğer yöntemlerle nedenin derhal tanımlanmasını gerektirmektedir (Rice ve ark., 2010).

Evreleme kapsamında patolojik evreleme (TNM) ve neoadjuvant tedavi sonrası evrelemede (yp TNM) yapılmaktadır. Doğru patolojik evreleme, tümör boyutu, şekli, konfigürasyonu, konumu, kenarlardan uzaklığı (proksimal, distal ve radyal/çevresel) ve nodal diseksiyon açısından brüt durumunun incelenmesini gerektirmektedir. Klinik verilerle amalgamasyon, daha önce endoskopik rezeksiyon geçirmiş hastalarda tedavi öncesi uzunluk veya nihai derinlik tespiti için kritiktir. Tedavi öncesi klinik M kategorisi (cM), rezeksiyondan sonra cM0'dan pM1'e (ypTypNcM) evrelendirilmediği sürece ypTNM tanımına dahil edilmektedir (Rice ve ark., 2010).

2.2. Özofagus Kanserinde Tedavi

Özofagus kanserinde tedavi cerrahi yaklaşım, endoskopik terapi, radyasyon terapisi ve sistemik terapiler şeklinde ele alınabilmektedir.

2.2.1. Cerrahi Yaklaşım

Özofagus tümörünün rezeksiyonu için bir dizi cerrahi yaklaşım bulunmaktadır. Seçim, tümörün yeri, hastanın genel sağlığı ve cerrahi ekibin deneyimi ve tercihi gibi bir dizi faktöre bağlı olarak yapılmaktadır. Özofagusun bir kısmını veya çoğunu çıkarmak için yapılan ameliyata özofajektomi adı verilmektedir. Kanseri özofagusun ötesine henüz yayılmadıysa, özofagusu (ve yakındaki lenf düğümlerini) çıkarmak kanseri iyileştirebilmektedir. Ne yazık ki, özofagus kanserlerinin çoğu, doktorların ameliyatla tedavi edilecek kadar erken saptanmamaktadır (Allum ve ark., 2014).

2.2.2. Endoskopik Terapi

Endoskopik eradikasyon tedavisi (ETT) olarak da adlandırılan endoskopik terapi erken özofagus kanserinin tedavisi için yarattığı olumlu sonuçlar nedeniyle günümüzde oldukça popüler bir yöntemdir. Çalışmalar, uzun dönem sağkalım açısından EET ile cerrahi yöntemler arasında benzer sonuçlar göstermektedir (Prasad ve ark., 2009; Cho ve ark., 2014).

EET, kanserin endoskopik rezeksiyonunu ve ardından nüksü önlemek için çevredeki kanser öncesi dokunun ablasyonunu içermektedir. Yaygın olarak kullanılan rezeksiyon teknikleri EMR ve ESD'dir. (Malik ve ark., 2018).

2.2.3. Sistemik Terapiler

Sistemik terapi, kanser hücrelerini yok etmek için ilaç kullanılmasıdır. Bu tür ilaçlar, vücuttaki kanser hücrelerine ulaşmak için kan dolaşımı yoluyla verilmektedir. Sistemik tedaviler genellikle kanserin ilaçla tedavisinde uzmanlaşmış bir tıbbi onkolog tarafından reçete edilmektedir. Sistemik tedavi vermenin yaygın yolları arasında, bir iğne kullanılarak bir damara veya ağızdan yutulan bir hap veya kapsül içine yerleştirilen intravenöz (IV) bir tüp bulunmaktadır. Özofagus kanseri için kullanılan sistemik tedavi türleri şunları içermektedir: (Cancernet Editorial Board, 2019b):

- **Kemoterapi:** Kemoterapi, genellikle kanser hücrelerinin büyümesini ve daha fazla hücre yapmasını önleyerek kanser hücrelerini yok etmek için ilaçların kullanılmasıdır. Bir kemoterapi rejimi veya programı genellikle belirli bir süre boyunca verilen belirli sayıda döngüden oluşmaktadır. Kemoterapinin yan etkileri kişiye ve kullanılan doza bağlıdır, ancak yorgunluk, enfeksiyon riski, bulantı ve kusma, saç dökülmesi, iştahsızlık ve ishali içerebilmektedir. Bu yan etkiler genellikle tedavi bittikten sonra kaybolmaktadır.
- **Hedefe yönelik tedavi:** Hedefe yönelik tedavi, kanserin büyümesine ve hayatta kalmasına katkıda bulunan kanserin spesifik genlerini, proteinlerini veya doku ortamını hedefleyen bir tedavidir. Bu tür bir tedavi, sağlıklı hücrelere verilen zararı sınırlarken kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını engellemektedir.

- İmmünoterapi: Biyolojik terapi olarak da adlandırılan immünoterapi, kanserle savaşmada vücudun doğal savunmasını güçlendirmek için tasarlanmıştır. Bağışıklık sistemi işlevini iyileştirmek, hedeflemek veya eski haline getirmek için vücut tarafından veya bir laboratuarda yapılan malzemeleri kullanmaktadır.

2.2.4. Radyoterapi

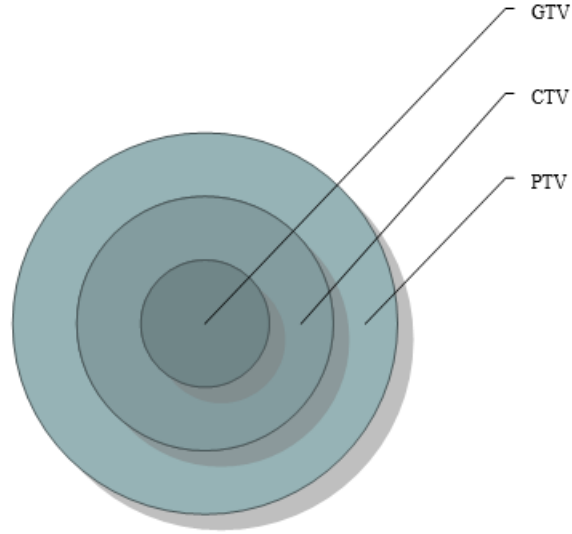
Cerrahi bakış açısından, erken evrede kanser, lezyonun sadece mukoza ve/veya submukozayı içerdiği anlamına gelmektedir. Tedavi seçeneği, çok erken kanserler için (pT1b evresine kadar) cerrahi olarak kalırken, metastatik özofagus kanseri durumunda palyatiftir. Diğer durumlarda, radyasyon terapisi gibi ek tedaviler, hayatta kalma oranını artırabilmektedir (Shridhar ve ark., 2013).

Radyasyon tedavisi, kanser hücrelerini yok etmek için yüksek enerjili x-ışınlarının veya diğer parçacıkların kullanılmasıdır. En yaygın radyasyon tedavisi türü, vücut dışındaki bir makineden verilen radyasyon terapisi olan harici ışın radyasyon tedavisidir (Cancernet Editorial Board, 2019b).

Radyasyon tedavisi radyasyon uygulama yöntemlerinde daha detaylı ele alınmaktadır.

2.3. Radyoterapide Hacim Tanımlamaları

Radyoterapi planlamasında dikkate alınması gereken üç ana hacim vardır. Bunlardan ilki, birincil tümörün konumu ve boyutudur; bu, brüt tümör hacmi (GTV) olarak bilinmektedir. İkinci hacim GTV'yi çevrelemekte ve mikroskopik, görüntülenemeyen tümör yayılmasının boyutunu açıklamaktadır; bu klinik hedef hacim (CTV) olarak bilinmektedir. Bu iki hacim oluşturulduktan sonra, üçüncü hacim, planlamada belirsizliklere izin veren planlama hedef hacminin (PTV) eklenmesi ve hedefin yakınındaki normal doku yapılarının dikkate alınması gerekmektedir (Liu ve Gao, 2017).



Şekil 2-3: Radyoterapide Hacim Türleri

GTV, esasen tümörün gösterilebilir brüt konumu ve boyutudur. Görülebilir, palpe edilen veya görüntülenebilen volümdür. Bir birincil bölgenin yanı sıra, lenf düğümlerini içeren veya bitişik yumuşak dokuya yayılan büyük tümör GTV'ye dahil edilmelidir. Tipik olarak, GTV'nin, tümör hücre yoğunluğunun en yüksek olduğu tümör kısmına karşılık geldiği düşünülmektedir. CTV, gösterilebilir GTV artı klinik altı hastalık yayılımı için bir marj içermektedir. Bazen, örneğin belirgin bir GTV'nin olmadığı bölgesel bir lenf düğümünde ikinci bir CTV olabilmektedir. CTV önemlidir çünkü iyileşme sağlanacaksa bu hacim yeterince işlenmelidir. CTV'deki tümör hücre yoğunluğunun GTV'den daha düşük olduğu ve sonuç olarak radyoterapi dozunun daha düşük olabileceği varsayılmaktadır. PTV ise, radyoterapi reçete dozunun aslında CTV'ye iletilmesini sağlamak için tasarlanmış gerçekten geometrik bir konsepttir. Hastanın anatomisinden çok doğrusal hızlandırıcının izomerkeziyle ilgili bir hacimdir. Bu nedenle PTV, kemikli sınırlar gibi anatomik engellerin ötesine geçebilmektedir (Burner ve ark., 2004).

Özetle GTV, BT dilimlerinde makroskopik birincil tümör ve ilgili lenf düğümleri olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca GTV'ler birincil GTV'ler (GTVp) ve ilgili lenf düğümlerinin GTV'leri (GTVnd) şeklinde ayrılabilir. Klinik hedef hacim (CTV), GTV'nin ötesinde subklinik hastalığı içermektedir. İlgili lenf düğümlerine sahip CTV (CTVnd), özofagus kanserinde rol oynayan lenf düğümlerinin drenaj bölgelerini ifade etmektedir (Liu ve Gao, 2017).

2.4. Radyoterapi Uygulama Yöntemleri

Radyasyon, kanser hücrelerini yok etmek için kullanılan fiziksel bir ajandır. Kullanılan radyasyona iyonlaştırıcı radyasyon adı verilmektedir; çünkü iyonları oluşturmakta (elektrik yüklü parçacıklar) ve içinden geçtiği dokuların hücrelerinde enerji biriktirmektedir. Bu biriken enerji, kanser hücrelerini öldürebilmekte veya kanser hücresi ölümüyle sonuçlanan genetik değişikliklere neden olabilmektedir. Yüksek enerjili radyasyon, hücrelerin genetik materyaline (deoksiribonükleik asit, DNA) zarar vermekte ve böylelikle bölünme ve daha fazla çoğalma yeteneklerini bloke etmektedir (Bernier ve ark., 2004). Radyasyon hem normal hücrelere hem de kanser hücrelerine zarar verse de, radyasyon tedavisinin amacı, anormal kanser hücrelerinde radyasyon dozunu maksimize ederken, kanser hücrelerine bitişik veya radyasyon yolundaki normal hücrelere maruz kalmayı en aza indirmektir. Normal hücreler genellikle kendilerini daha hızlı bir şekilde onarabilmekte ve normal işlev durumunu kanser hücrelerine göre koruyabilmektedir. Genel olarak kanser hücreleri, radyasyon tedavisinin neden olduğu hasarı onarmada normal hücreler kadar etkili değildir ve bu da kanser hücrelerinin ölümüne neden olmaktadır (Begg ve ark., 2010).

Radyasyon, tedavi amacıyla verilebileceği gibi, hastaları kanserin neden olduğu semptomlardan kurtarmak için çok etkili bir palyatif tedavi yöntemi olarak da kullanılabilir. Radyasyon tedavisinin diğer endikasyonları arasında cerrahi, kemoterapi veya immünoterapi gibi diğer tedavi modaliteleri ile kombinasyon stratejileri de yer almaktadır. Ameliyattan önce kullanılırsa (neoadjuvan tedavi), radyasyon tümörü küçültmeyi amaçlamaktadır. Ameliyattan sonra kullanılırsa (adjuvan tedavi), radyasyon geride kalmış olabilecek mikroskobik tümör hücrelerini yok etmektedir. Tümörlerin radyasyon tedavisine duyarlılıkları açısından farklılık gösterdiği iyi bilinmektedir. Kanser bulduğu yere radyasyon vermenin iki yolu vardır. Dış ışın radyasyonu, yüksek enerjili ışınları (fotonlar, protonlar veya parçacık radyasyonu) tümörün bulunduğu yere hedefleyerek vücudun dışından tutulmaktadır. Bu, klinik ortamda en yaygın yaklaşımdır. İç-dahili radyasyon veya brakiterapi, radyoaktif kaynaklarla vücudun içinden verilmekte, kateterlerde veya doğrudan tümör bölgesine uygulanmaktadır. Bu, özellikle jinekolojik ve prostat kanserlerinin rutin tedavisinde ve kısa süreli etkilerine bağlı olarak yeniden tedavinin endike olduğu durumlarda kullanılmaktadır (Baskar ve ark., 2012).

Radyoterapi uygulama yöntemleri arasında fraksiyonasyon en temel yöntemi oluşturmaktadır. Fraksiyonasyon ile yapılan bir rejimde uygulanan radyasyon tedavisi, kanserin ve çeşitli normal dokuların farklı radyobiyolojik özelliklerine dayanmaktadır. Bu yöntem genel olarak normal dokuların kanser hücrelerine göre hayatta kalma avantajını güçlendirmekte, büyük ölçüde kanser hücrelerine kıyasla normal hücrelerdeki radyasyon hasarının daha iyi ölümcül olmayan hasar onarımına dayanmaktadır. Mevcut rejimler, bireysel tümör tipleri ve normal dokular için zaman-doza faktörlerini ele alan daha rafine lineer-kuadratik formüle dayanmaktadır. Tipik bir radyasyon tedavisi rejimi artık birkaç hafta boyunca verilen günlük 1.5 ila 3Gy'lik fraksiyonlardan oluşmaktadır (Ellis, 1969).

Radyoterapinin amacı, normal dokuyu korurken tümöre olabildiğince fazla doz vermektir. Yeni görüntüleme modalitelerini, daha güçlü bilgisayarları, yazılımları ve gelişmiş doğrusal hızlandırıcılar gibi yeni dağıtım sistemlerini içeren teknolojik gelişmeler, bunun başarılmasına yardımcı olmuştur. Yeni radyoterapi uygulama yöntemleri arasında görüntü rehberliğinde radyoterapi (IGRT), Stereotaktik vücut radyasyon tedavisi (SBRT), Volumetrik Ayarlı Radyoterapi (VMAT), Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART) ve 3 Boyutlu Konformel Radyoterapi (3BKRT) yer almaktadır (Baskar ve ark., 2012).

Tedavi sınırları daha sıkı ve daha uyumlu hale geldikçe, organ hareketine ve hasta kurulum varyasyonlarına bağlı olarak tümörü gözden kaçırma potansiyeli artmaktadır. Kritik yapılar tümöre yakın olduğunda, hafif bir konum hatası da normal organların yanlışlıkla radyasyona maruz kalmasına neden olabilmektedir. IGRT, düzeltmeye izin veren radyoterapi öncesi görüntüleme yoluyla elde edilen bilgilerle bu tür hataların tespitine izin vermektedir (Langen ve Jones, 2001).

Yaşanan teknolojik gelişmeler, vücudun herhangi bir yerindeki küçük, iyi tanımlanmış primer ve oligometastatik tümörleri ortadan kaldırmak için yalnızca birkaç tedavi fraksiyonu üzerinden çok yüksek bireysel radyasyon dozlarını hassas bir şekilde ileten SBRT'yi mümkün kılmıştır. Yüksek radyasyon dozu nedeniyle, tümöre hemen komşu olan herhangi bir dokunun hasar görmesi muhtemeldir. Bununla birlikte, yüksek doz bölgesindeki normal doku miktarı küçük olduğundan ve anlamlı olmadığından, klinik olarak anlamlı toksisite düşüktür. SBRT, ameliyat için uygun olmayan hastalarda

erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinin tedavisinde mükemmel sonuçlar göstermiştir (Bass ve ark., 2012).

Bu çalışmada ele alınacak olan yöntemler VMAT, YART ve 3BKRT şeklindedir ve aşağıda başlıklar halinde ele alınmaktadır.

2.4.1. 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT)

3BKRT veya üç boyutlu konformal radyasyon tedavisi, bir hastanın tümörünün ve yakındaki organ ve dokularının üç boyutlu görüntülerini oluşturmak için görüntüleme teknolojilerinin kullanımını içeren gelişmiş bir tekniktir. Tedavi planlama sürecinde üç boyutlu görüntülerin kullanılması, 3BKRT'yi diğer geleneksel radyasyon terapisi biçimlerinden ayırmaktadır. Sonuç olarak, daha yüksek ve daha etkili bir radyasyon dozu, doğrudan kanserli hücrelere verilebilmektedir. Aynı zamanda çevredeki sağlıklı dokular tarafından alınan radyasyon miktarı önemli ölçüde azaltılabilmektedir (Moffitt, 2020).

En basit haliyle, 3D-KRT tekniğinde çok yapraklı bir kolimatör (MLC) kullanılmaktadır. Bir MLC tipik olarak ışın yoluna bağımsız olarak hareket edebilen ve böylece neredeyse sınırsız ışın şekli oluşturan 40-80 tungsten yapraktan oluşmaktadır. Bu 'konformal' ışınlardan birkaçı daha sonra tümör hacmini tedavi etmek için farklı açılardan verilmektedir. Bu tedavi, sağlıklı dokudan kaçınırken tam olarak tümöre odaklanmak için hedefleme bilgilerini kullanmaktadır. Bu kesin hedefleme, tedavide daha yüksek radyasyon seviyelerinin kullanılmasını mümkün kılmaktadır. Daha yüksek radyasyon, tümörleri küçültmede ve öldürmede daha etkilidir (Hug ve ark., 2000).

2.4.2. Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (YART)

YART, kötü huylu bir tümöre veya tümör içindeki belirli alanlara hassas radyasyon dozları vermek için bilgisayar kontrollü doğrusal hızlandırıcılar kullanan gelişmiş bir yüksek hassasiyetli radyoterapi modudur. YART, çok sayıda küçük hacimde radyasyon ışınının yoğunluğunu modüle ederek radyasyon dozunun tümörün üç boyutlu (3-B) şekline daha kesin bir şekilde uymasını sağlamaktadır. YART ayrıca, dozu çevreleyen normal kritik yapılarda dozu en aza indirirken daha yüksek radyasyon dozlarının tümöre odaklanmasına izin vermektedir. Tümör şekline en iyi uyacak doz yoğunluğu modelini belirlemek için, hastanın 3-B bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile bilgisayarlı doz hesaplamaları kullanılarak tedavi dikkatlice

planlanmaktadır. Tipik olarak, farklı ışın yönlerinden gelen çoklu yoğunluk modülasyonlu alanların kombinasyonları, komşu normal dokulara dozu en aza indirirken tümör dozunu maksimize eden özelleştirilmiş bir radyasyon dozu üretmektedir. Özetle YART, radyasyonun hastaya üniform olmayan radyasyon akışına sahip alanlar yoluyla verilmesidir (Elith ve ark., 2011).

YART kullanılarak elde edilen karmaşık şekiller, YART'ın her bir radyasyon ışınını çoklu ışınlar veya hüzmeler olarak görmesi ve ayrı ayrı ışınlara farklı ışın kuvvetleri atamasıyla mümkün hale getirilmektedir. Bu ışın demetleri, kübik milimetre boşluk olan voksel adı verilen küçük doku alanlarını tedavi etmektedir. Hüzmeler, tümör bölgesine ve çevreleyen normal dokulara yönelik önceden belirlenmiş doz spesifikasyonlarını karşılayacak şekilde tasarlanmıştır. Her alandaki hem tedavi alanlarının sayısını hem de yoğunluğu modüle ederek, hedefin etrafındaki doz dağılımının ve hedef içindeki doz homojenliğinin kontrolü bu yöntemde 3BKRT'ye göre daha fazladır (Cash, 2006).

2.4.3. Volumetrik Ayarlı Arkterapi (VMAT)

Volumetrik ayarlı arkterapi (VMAT), tedavi makinesi dönerken sürekli olarak radyasyon dozu veren yeni bir radyasyon tedavisi tekniğidir. Bu teknik, tümörü çevreleyen organların dozunu en aza indirirken tümöre radyasyon dozunu doğru bir şekilde ayarlamaktadır. 1995 yılında Yu tarafından önerilmiştir. VMAT, rotasyonel YART'ın geleneksel bir doğrusal hızlandırıcı üzerinde verildiği bir radyasyon verme tekniğidir (Yu, 1995).

VMAT'ta tedavi, hastanın etrafında sürekli dönen bir koni ışını kullanılarak doğrusal bir hızlandırıcı üzerinde verilmektedir. Koni ışını, hasta etrafında tek bir optimize edilmiş yay içinde YART kalitesinde doz dağılımları oluşturmak için dinamik çok yapraklı bir kolimatör (MLC), değişken doz hızı ve değişken gantri hızı ile modüle edilmektedir. Bu şekilde normal, sağlıklı dokuyu korurken tüm tümör hacmine sürekli olarak modüle edilmiş doz vermek için doğrusal bir hızlandırıcı kullanımı mümkün olmaktadır (Elith ve ark., 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmada kullanılan gereçler aşağıda başlıklar halinde ele alınmaktadır.

3.1.1. Big Bore Brilliance 4-B Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

Çalışmada planlama işleminde hastanın 3B görüntü kesitlerinin anatomik olarak alınmasında Big Bore Brilliance 4-B Bilgisayarlı Tomografi cihazı kullanılmıştır (Şekil 3-1). Onkoloji için özel olarak üretilen bu cihaz normal bilgisayarlı tomografi cihazlarından farklı olarak 60 cm tarama uzunluğu ve 85 cm gantry açıklığına sahiptir. Ayrıca bu cihaz immobilizasyon gereçleri yardımıyla hastanın tedavi cihazında aynı pozisyonda yatmasına olanak sağlamakta ve BT taramasının aynı pozisyonda yapılmasına izin vermektedir.



Şekil 3-1: Big Bore Brilliance 4-B Bilgisayarlı Tomografi Cihazı

3.1.2. Gerçek Zamanlı Konum Takip Sistemi

Gerçek zamanlı konum takip sistemi olarak adlandırılan RPM (Realtime Position Management) sistemi, video bazlı, hızlı, kolay kullanımlı ve güvenilir bir görüntüleme sistemidir. Bu sistem, üst batin, meme ve akciğer gibi bölgelerden kaliteli

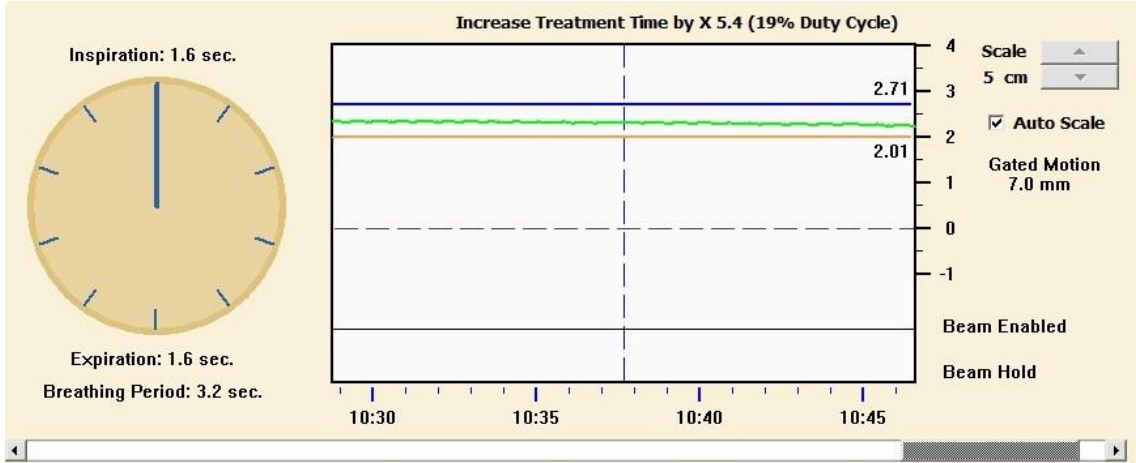
ve temiz görüntüler alabilmemize olanak sağlar. Sistemin programlanması, solunum hareketlerini daha etkin bir şekilde kontrol edebilmek için hastanın nefes alış verişiyle ışının açılıp kapanması prensibine dayanır.

RPM sisteminde hastanın nefes takibini ve hastanın nefesinin hareket aralığını belirlemek için kızılötesi izleme kamerası kullanılır (Şekil 3-2). Bu kızılötesi kameranın ölçtüğü veriler dalga formunda RPM uygulaması ekranına aktarılır. Solunum eşikleri, tümör solunum döngüsünün istenen kısmında olduğunda ayarlanır. Belirlenen bu aralık, hastanın nefes döngüsüne göre tedavi ışınının ne zaman verilir ne zaman verilmeyeceğini belirler. Hem serbest solunum yöntemleri hem de nefes tutma yöntemleri tedavi olanağı sağlamakta; hastalar için yüksek uygulama rahatlığı sunmaktadır.

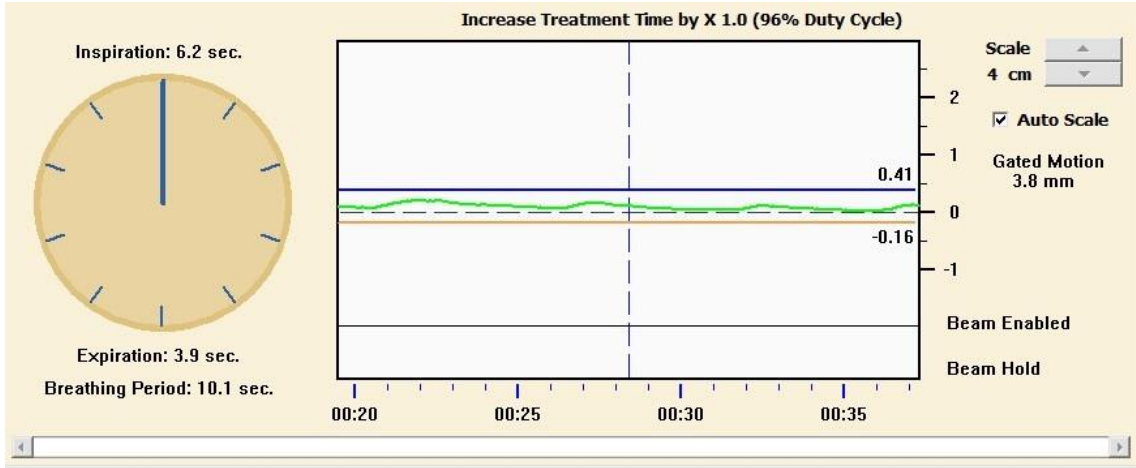


Şekil 3-2: Kızılötesi kamera

RPM sistemi sayesinde hedef hacim ve hedef hacme yakın olan kritik organlarda nefes yüzünden oluşan değişimler gözlemlenebilmektedir. Hastalarda bu sistemi uygulamak rahat ve kolay olmakla beraber farklı solunum şekilleri ile tedavi imkanı sağlamaktadır. RPM’de nefes alıp tutma (derin inspirasyon solunumu) ve nefesi boşaltıp tutma (derin ekspirasyon) grafikleri Şekil 3-3 ve Şekil 3-4’de verilmektedir.



Şekil 3-3: Derin inspirasyon solunumu



Şekil 3-4: Derin ekspirasyon solunumu

3.1.3. Varian DHX (RapidArc) Lineer Hızlandırıcı Tedavi Cihazı

Varian DHX (RapidArc) Lineer Hızlandırıcı cihazı, 6 MV ve 15 MV foton enerjilerine, 6 MeV, 9 MeV, 12 MeV, 16 MeV ve 20 MeV elektron enerjilerine sahiptir. Foton ışınlarında 6 MV ve 15 MV için D_{max} sırasıyla 1,5 cm ve 3 cm'dir. Sistemde en fazla 600 MU/dk olabilen doz hızı değişkendir.

Aplikatör yardımı ile elektronlarda en fazla 25x25 cm² olmak üzere 6×6 cm², 10×10 cm², 15×15 cm², 20×20 cm²'lik alanlar açılabilir.

Cihazda görüntü eşliğinde radyoterapi (GERT), statik ve dinamik YART gibi tedavi planlamaları yapılabilmektedir. Ayrıca tedavi sırasında görüntü alınmasını ve hastanın yatış pozisyonunun doğruluğunu sağlamak amacıyla KV ve MV portal görüntüleme detektörleri bulunmaktadır.

3.1.4. Varian Eclipse Tedavi Planlama Sistemi

Windows tabanlı olan Varian Eclipse bilgisayarlı tomografiden görüntü aktarılmasına olanak veren “ARIA network ağı”na sahiptir. Bu sistemden alınan görüntüler ile hastaların tedavi planı yapılmaktadır. Plan yapılırken kritik organ ve hedef hacim dozlarını istenen seviyede tutmak ve doz-volüm histogramı (DVH) oluşturmak mümkündür. Eclipse planlama sistemi ile brakiterapi, GERT, VMAT, YART, 3BKRT gibi teknikler yapılabilmektedir.

Sistemde farklı doz hesaplama algoritmaları bulunmaktadır. Elektronlar için Monte Carlo, fotonlar için Analytical Anisotropic Algorithm (AAA), Pencil Beam Convolution (PBC) ve Acuros XB (AXB) algoritmaları kullanılmaktadır. Çalışmamızda hesaplamalar AAA v15.1 için kullanılmıştır.

3.1.5. SPSS İstatistik Programı

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) fen bilimleri, sosyal bilimler ve sağlık bilimleri gibi alanlarda en çok kullanılan istatistik veri analizi programıdır.

Bu çalışmada bu programın 26. sürümü kullanılmış ve üç farklı grup karşılaştırması gerçekleştirilmiştir. İlk olarak normalizasyon testi yapılmıştır. Bu testin sonucunda 0,05’den büyük p değeri sonucunda “One-Way Anova” testi yapılmıştır. Eğer bu test sonucunda p değeri 0,05’den büyük ise teknikler arasında anlamlı fark olmadığına karar verilmiştir. Değer daha küçük ise teknikler arasında anlamlı fark olduğu kabul edilmiş ve tek tek karşılaştırmaları yapılmıştır. Yapılan karşılaştırmalar sonucunda p değeri 0,05’den küçük olursa teknikler arası anlamlı fark olduğu kabul edilmiş; eğer büyük ise fark olmadığı kabul edilmiştir. Bu sıralama ile “One-Way Anova” testi uygulanmıştır.

p değerinin normalizasyon testi sonucunda 0,05’den küçük olduğu durumlarda ise “Kruskal Wallis” testi yapılmıştır. Bu test sonucunda p değeri 0,05’den büyük ise teknikler arasında anlamlı bir fark olmadığı; 0,05’den küçük ise anlamlı bir fark olduğu kabul edilmiş ve teknikler tek tek karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucunda p değeri 0,05’den büyük ise anlamlı fark olmadığı; küçük ise anlamlı fark olduğu belirlenmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hasta Seçimi ve Tedavi Yöntemlerinin Tanımlanması

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nde 10 özofagus kanserli hastanın serbest solunum, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunumu olmak üzere 3 faz ile yapılan aktif solunum kontrollü radyoterapisinde bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanıldı. Bu hastaların ışınlanacak hedef hacim ve kritik organ kontur bilgileri kullanılacak olan tedavi planlama sistemlerine yüklenmiş olup bu kontur bilgilerinden yararlanılarak 3BKRT, YART ve VMAT teknikleri ile bu hastaların tedavi planları yapılmıştır. Kritik organ dozlarının limitler içerisinde olmasına dikkat edilerek en uygun ışın açıları ve yoğunlukları kullanılarak en iyi tümör sarımı elde edilmiştir.

Hasta seçim kriterleri ise şu şekildedir:

- Radyoterapiye uygun özofagus kanseri hastası olmak
- Çalışmaya girmeye gönüllü olmak
- 18 – 80 yaş aralığında olmak.
- Radyoterapi almasına engel durumu olmamak (daha önce radyoterapi almış ve/veya radyoterapiyi reddetmek)

Tablo 3-1: Kritik Organ Dozları

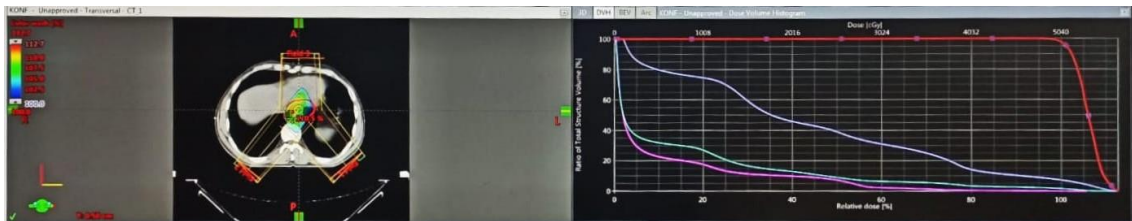
| ORGAN | | SINIR |
|--------------------|--------------------|--------|
| KALP | DORTALAMA | <32 Gy |
| | V ₃₀ Gy | <50 % |
| TOTAL AKCİĞER- PTV | V ₂₀ Gy | <25 % |
| | V ₁₀ Gy | <40 % |
| | V ₅ Gy | <50 % |
| SPİNAL KORD | D _{MAKS} | <45 Gy |
| KARACİĞER | V ₃₀ Gy | <30 % |
| | DORTALAMA | <21 Gy |

3.2.2. 3BKRT Planlarının Oluşturulması

3BKRT planları Eclipse planlama sisteminde DBX cihazı kullanılarak oluşturulmuştur. Sisteme BT görüntüleri aktarılan hastalarda başlangıçta 6 MV ışın ve izosentrik tekniği kullanılmıştır.

Tedavi için ilk olarak GTV hekim tarafından çizilmiştir. 0,5 cm marj verilerek GTV'den PTV çizilmiş ve OAR çizilmiştir. PTV hacminin merkezi tedavi merkezi olacak şekilde ayarlanmıştır. Tedavi hacmi tüm hastalarda orta merkezli olduğu için 3 alan tekniği kullanılmıştır. Işın verilirken akciğer, medulla ve kalp için minimum doz alabileceği alanlar belirlenerek en uygun gantri açılarında 3 alanlı olarak uygulanmıştır. 28 fraksiyonda toplamda 50,4 Gy doz uygulanmıştır. Homojen olarak dozun dağılması için alan ağırlıkları ayarlanmış ve hesaplamalar yapılmıştır. Hesaplamanın ardından PTV %95'e normalize edilmiştir. Akciğerlerde başlangıçta akciğerden PTV çıkarma işlemi yapılarak total akciğer-PTV adında yeni bir kontür oluşturulmuştur. Total akciğer-PTV hacminin 20 Gy alan volümünün %20 nin altında olması sağlanmıştır. Kalp için aldığı ortalama dozun 26 Gy'nin altında olmasına dikkat edilmiştir.. Spinal kord için maksimum dozun 45 Gy altında olmasına özen gösterilmiştir.

Bir hastanın transvers kesitteki 3BKRT doz dağılımı ve DVH görüntüsü Şekil 3-5'de verilmiştir.



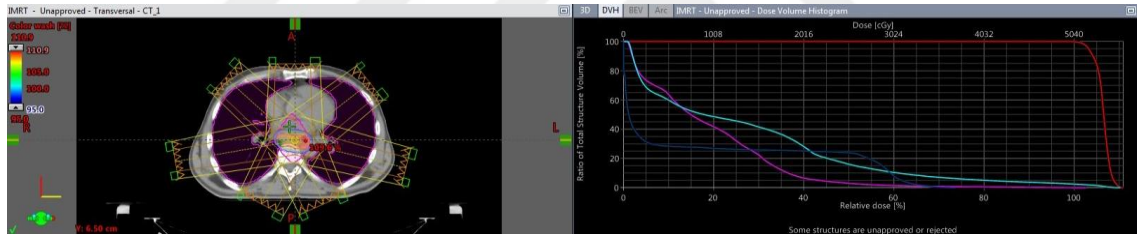
Şekil 3-5: Bir hastanın frontal kesitteki 3BKRT doz dağılımı ve DVH görüntüsü

3.2.3. Yoğunluk Ayarlı RT Planlarının Oluşturulması

Yoğunluk ayarlı RT için İstanbul Üniversitesi'ne ait Varian DHX (RapidArc) lineer hızlandırıcı cihazı kullanılmıştır. Aynı kritik organ ve PTV hacimleri kullanılarak 28 fraksiyonda PTV dozu 50,4 Gy olacak şekilde ayarlanmıştır. YART tedavisi için tüm hastalarda 7 alan ışın tedavisi, 400 MU doz hızı ve 6 MV ışın kullanılmıştır. Tüm YART planları için gantri açıları 0°, 52°, 104°, 156°, 208°, 260° ve 312° olarak ayarlanmıştır.

Hedef hacmin istenen doz değerini alması için kriterler tedavi planlama bilgisayarına tanımlanmış ve spinal kord, kalp ve total akciğer-PTV kritik organları için sınır değerler belirtilerek optimizasyon gerçekleştirilmiştir. Doz hesaplamasının ardından PTV %95'e normalize edilmiş ve DHV grafiğinden PTV değerine bakılmıştır. PTV'nin %95'inin 50,4 Gy almasını ve Dmak değerinin %110'unu geçmemesi sağlanmıştır. Akciğer için ilk olarak akciğerden PTV çıkarma işlemi yapılarak yeni bir hacim oluşturulmuştur. Total akciğer-PTV için 20 Gy alan hacmin %20'nin altında olması sağlanmıştır. Total akciğer-PTV için ise 20 Gy alan hacminin %20'nin altında, 30 Gy alan hacminin %15'in altında, 40 Gy alan hacmin %10'nun altında olmasına dikkat edilmiştir. Kalp için de ortalama doza bakılarak, ortalama dozunun 26 Gy'in altında olmasına özen gösterilmiştir. Spinal kord için ise maksimum doza bakılmış ve maksimum dozun 45 Gy'in altında olmasına özen gösterilmiştir.

Bir hastanın transvers kesitteki YART doz dağılımı ve DVH görüntüsü Şekil 3-6'da verilmiştir.



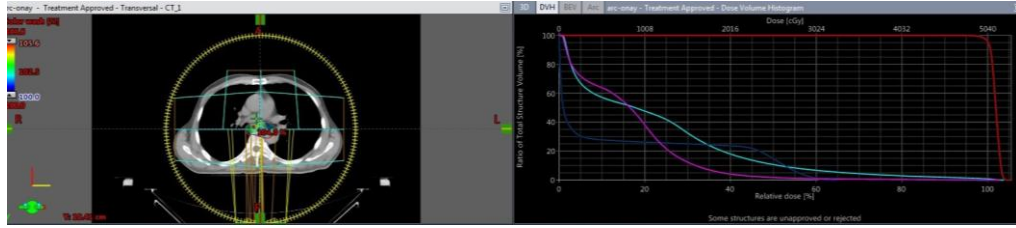
Şekil 3-6: Bir hastanın transvers kesitteki YART doz dağılımı ve DVH görüntüsü

3.2.4. Volumetrik Ayarlı RT Planlarının Oluşturulması

Volumetrik ayarlı RT tekniğinin planlaması İstanbul Üniversitesi'ne ait RapidArc DHX cihazında yapılmıştır. 28 fraksiyon olarak PTV dozu 50,4 Gy ayarlanmıştır. Tedavi için 2 adet 360° lik alan kullanılmıştır. İlk ark için gantry 179.9°-180.1° saat yönünün tersine çevrilmiştir. Tongue and groove etkisini azaltmak amacı ile kolimatör açısı ise 30° olarak ayarlanmıştır. Diğer alan ise 80.1°-179.9° saat yönüne çevrilerek kolimatör açısı 330° olarak ayarlanmıştır. 600 MU doz hızı tanımlanmıştır.

Hedef hacmin istenen doz değerini alması için kriterler tedavi planlama bilgisayarına tanımlanmış ve spinal kord, kalp, akciğer-PTV ve akciğer kritik organları için sınır değerler belirtilerek optimizasyon gerçekleştirilmiştir. YART tekniğinde kullanılan doz kriterleri bu teknikte de kullanılmıştır.

Bir hastanın transvers kesitteki VMAT doz dağılımı ve DVH görüntüsü Şekil 3-7’de verilmiştir.



Şekil 3-7: Bir hastanın transvers kesitteki VMAT doz dağılımı ve DVH görüntüsü

3.2.5. Hasta Planlarının Değerlendirilmesi

Bu süreçte ilk olarak PTV verileri değerlendirilmiştir. “ICRU 83” protokolüne göre ve D95% değerlerine (volümün %95’inin aldığı doz değeri) ,“D98% (volümün %98’inin aldığı doz değeri)” minimum absorbe doz ve “D2% (volümün %2’sinin aldığı doz değeri)” maksimum absorbe doz değerlerine ve bu veriler ile Homojenite İndeks (HI) ve Konformite İndeks (KI)değerlerine bakılmıştır.

Konformite İndeks, yapılan planın uygunluk derecesini ifade etmekte olup %95’lik izodoz hattının hacminin PTV’nin hacmine oranıdır. 1’e yaklaşan KI değerleri daha uygun görülmektedir.

Homojenite İndeks, PTV’nin içerisinde dozun homojenliği olarak belirtilmekle beraber PTV’nin %2’sinin aldığı dozdan %98’inin farkının %50’lik doza oranıdır. 0’a yaklaşan değerlerin daha iyi olduğu kabul görmektedir.

4. BULGULAR

4.1. PTV Verileri

4.1.1. PTV'nin D₂ (Gy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve serin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait D₂ (Gy) verileri Tablo 4-1'de gösterilmektedir.

Tablo 4-1: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait D₂ (Gy) verileri

| | D ₂ (Gy) | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|---------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 5462 | 5494 | 5482 | 5549 | 5512 | 5461 | 5364 | 5546 | 5355 |
| HASTA 2 | 5432 | 5509 | 5467 | 5517 | 5510 | 5455 | 5221 | 5396 | 5393 |
| HASTA 3 | 5481 | 5894 | 5440 | 5379 | 5628 | 5367 | 5483 | 5624 | 5429 |
| HASTA 4 | 5523 | 5523 | 5432 | 5498 | 5498 | 5521 | 5243 | 5243 | 5536 |
| HASTA 5 | 5546 | 5462 | 5510 | 5364 | 5367 | 5429 | 5364 | 5362 | 5428 |
| HASTA 6 | 5486 | 5632 | 5320 | 5546 | 5594 | 5502 | 5412 | 5367 | 5377 |
| HASTA 7 | 5364 | 5497 | 5392 | 5374 | 5364 | 5467 | 5461 | 5426 | 5421 |
| HASTA 8 | 5496 | 5364 | 5364 | 5428 | 5462 | 5462 | 5326 | 5561 | 5302 |
| HASTA 9 | 5471 | 5632 | 5412 | 5398 | 5486 | 5528 | 5387 | 5488 | 5419 |
| HASTA 10 | 5472 | 5562 | 5422 | 5449 | 5490 | 5463 | 5360 | 5442 | 5400 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 5473 ±52,7 | 5556 ±67,4 | 5424 ±59,6 | 5450 ±76,8 | 5491 ±88,4 | 5465 ±49,3 | 5362 ±88,67 | 5445 ±119,4 | 5406 ±63,9 |
| Medyan | 5481 | 5523 | 5432 | 5428 | 5498 | 5462 | 5387 | 5426 | 5419 |
| Min | 5364 | 5364 | 5320 | 5364 | 5364 | 5367 | 5221 | 5243 | 5302 |
| Maks | 5546 | 5894 | 5510 | 5549 | 5628 | 5528 | 5483 | 5624 | 5536 |
| Tüm nefes fazları için (p) | 0,007 | | | 0,422 | | | 0,126 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | 0,040 | | | 0,085 | | | 0,061 | | |

4.1.2. PTV'nin D%98 (Gy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait D%98 (Gy) verileri (PTV'nin %98 hacminin aldığı doz) Tablo 4-2'de gösterilmektedir.

Tablo 4-2: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait D%98 (Gy) verileri

| | D%98 (Gy) | | | | | | | | |
|--------------------------------|----------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 5010 | 4933 | 4932 | 4859 | 5004 | 4892 | 4963 | 4821 | 4974 |
| HASTA 2 | 4741 | 4956 | 5020 | 5151 | 5017 | 4977 | 4999 | 4766 | 4963 |
| HASTA 3 | 5006 | 4852 | 4862 | 4954 | 4916 | 4855 | 4904 | 4952 | 4852 |
| HASTA 4 | 4920 | 5024 | 5074 | 4937 | 4972 | 4967 | 4902 | 4722 | 4923 |
| HASTA 5 | 5094 | 4938 | 4935 | 4962 | 4893 | 4955 | 4965 | 4925 | 4915 |
| HASTA 6 | 4972 | 4957 | 4961 | 4958 | 4921 | 4984 | 4930 | 4936 | 5088 |
| HASTA 7 | 5006 | 5067 | 4852 | 4801 | 4967 | 4908 | 4908 | 4927 | 4930 |
| HASTA 8 | 5043 | 4928 | 4952 | 4978 | 4952 | 5030 | 4932 | 4875 | 4808 |
| HASTA 9 | 4934 | 4991 | 4997 | 4837 | 5001 | 4976 | 4897 | 4936 | 4937 |
| HASTA 10 | 4970 | 4960 | 4950 | 4935 | 4962 | 4946 | 4936 | 4870 | 4931 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 4969 ±100,7 | 4960 ±147,4 | 4953 ±18,4 | 4937 ±102,1 | 4960 ±57,3 | 4949 ±10,8 | 4933 ±35,3 | 4973 ±51,2 | 4932 ±74,9 |
| Medyan | 4972 | 4956 | 4952 | 4935 | 4962 | 4967 | 4930 | 4870 | 4931 |
| Min | 4741 | 4852 | 4852 | 4801 | 4893 | 4855 | 4897 | 4722 | 4808 |
| Maks | 5043 | 5067 | 5074 | 5151 | 5017 | 5030 | 4999 | 4952 | 5088 |
| Tüm nefes fazları için (p) | 0,891 | | | 0,743 | | | 0,754 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | 0,608 | | | 0,005 | | | 0,740 | | |

4.1.3. PTV'nin HI Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait HI değerleri Tablo 4-3' de gösterilmektedir.

Tablo 4-3: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait HI verileri

| Homojenite İndeks (HI) | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 0,160 | 0,181 | 0,184 | 0,165 | 0,109 | 0,148 | 0,102 | 0,132 | 0,139 |
| HASTA 2 | 0,151 | 0,112 | 0,190 | 0,174 | 0,137 | 0,134 | 0,142 | 0,121 | 0,115 |
| HASTA 3 | 0,095 | 0,165 | 0,102 | 0,039 | 0,154 | 0,126 | 0,012 | 0,005 | 0,155 |
| HASTA 4 | 0,142 | 0,087 | 0,137 | 0,120 | 0,137 | 0,160 | 0,132 | 0,132 | 0,182 |
| HASTA 5 | 0,151 | 0,136 | 0,156 | 0,166 | 0,192 | 0,175 | 0,114 | 0,164 | 0,195 |
| HASTA 6 | 0,130 | 0,152 | 0,192 | 0,184 | 0,010 | 0,142 | 0,158 | 0,127 | 0,110 |
| HASTA 7 | 0,172 | 0,130 | 0,188 | 0,029 | 0,153 | 0,058 | 0,104 | 0,147 | 0,171 |
| HASTA 8 | 0,168 | 0,194 | 0,115 | 0,151 | 0,140 | 0,192 | 0,194 | 0,120 | 0,005 |
| HASTA 9 | 0,164 | 0,178 | 0,150 | 0,141 | 0,162 | 0,117 | 0,137 | 0,134 | 0,102 |
| HASTA 10 | 0,173 | 0,137 | 0,124 | 0,125 | 0,148 | 0,188 | 0,154 | 0,156 | 0,106 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 0,150 $\pm 23,8$ | 0,147 $\pm 33,3$ | 0,153 $\pm 33,7$ | 0,129 $\pm 54,3$ | 0,134 $\pm 48,4$ | 0,144 $\pm 39,4$ | 0,124 $\pm 48,3$ | 0,123 $\pm 44,1$ | 0,128 $\pm 54,6$ |
| Tüm nefes fazları için (p) | 0,983 | | | 0,313 | | | 0,307 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | 0,245 | | | 0,563 | | | 0,505 | | |

4.1.4. PTV'nin KI Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait KI değerleri Tablo 4-4' de gösterilmektedir.

Tablo 4-4: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait KI verileri

| Konformite İndeks (KI) | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 1,054 | 1,014 | 1,010 | 1,002 | 1,031 | 1,030 | 1,035 | 1,072 | 1,035 |
| HASTA 2 | 1,032 | 1,064 | 1,031 | 1,032 | 1,074 | 1,022 | 1,012 | 1,066 | 1,012 |
| HASTA 3 | 1,051 | 1,018 | 1,064 | 1,045 | 1,020 | 1,092 | 1,032 | 1,023 | 1,032 |
| HASTA 4 | 1,064 | 1,025 | 1,031 | 1,003 | 1,036 | 1,034 | 1,012 | 1,044 | 1,012 |
| HASTA 5 | 1,031 | 1,037 | 1,066 | 1,030 | 1,040 | 1,061 | 1,065 | 1,081 | 1,065 |
| HASTA 6 | 1,006 | 1,050 | 1,012 | 1,041 | 1,055 | 1,011 | 1,009 | 1,024 | 1,009 |
| HASTA 7 | 1,023 | 1,061 | 1,064 | 1,018 | 1,081 | 1,050 | 1,054 | 1,003 | 1,054 |
| HASTA 8 | 1,034 | 1,078 | 1,028 | 1,064 | 1,022 | 1,073 | 1,017 | 1,062 | 1,017 |
| HASTA 9 | 1,020 | 1,034 | 1,005 | 1,047 | 1,094 | 1,026 | 1,064 | 1,043 | 1,064 |
| HASTA 10 | 1,015 | 1,087 | 1,069 | 1,098 | 1,021 | 1,080 | 1,033 | 1,033 | 1,033 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 1,043 $\pm 18,42$ | 1,046 $\pm 25,2$ | 1,045 $\pm 25,4$ | 1,038 $\pm 28,7$ | 1,037 $\pm 27,1$ | 1,037 $\pm 27,5$ | 1,033 $\pm 21,4$ | 1,035 $\pm 24,9$ | 1,033 $\pm 21,4$ |
| Tüm nefes fazları için (p) | 0,418 | | | 0,672 | | | 0,542 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | 0,866 | | | 0,716 | | | 0,979 | | |

4.2. Kritik Organlar (Akciğer, Kalp, Karaciğer, Spinal Cord) İçin Elde Edilen Verileri

4.2.1. Total Akciğer-PTV için Veriler

4.2.1.1. Total Akciğer-PTV için $V_{5\text{ Gy}}$ (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait total akciğer-PTV için $V_{5\text{ Gy}}$ (%) verileri Tablo 4-5’ de gösterilmektedir.

Tablo 4-5: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait $V_{5\text{ Gy}}$ (%) verileri

| | $V_{5\text{ Gy}}$ (%) | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 35,43 | 30,28 | 31,51 | 63,95 | 45,23 | 46,95 | 63,86 | 54,20 | 59,35 |
| HASTA 2 | 44,35 | 35,67 | 38,60 | 55,49 | 52,98 | 52,30 | 63,17 | 50,81 | 51,47 |
| HASTA 3 | 36,96 | 26,30 | 27,05 | 60,73 | 49,76 | 48,75 | 62,92 | 49,43 | 60,45 |
| HASTA 4 | 36,17 | 31,19 | 32,16 | 51,76 | 46,66 | 46,32 | 53,24 | 45,09 | 50,41 |
| HASTA 5 | 46,55 | 30,27 | 31,94 | 64,44 | 52,34 | 55,94 | 65,06 | 52,49 | 59,62 |
| HASTA 6 | 36,53 | 28,44 | 29,67 | 58,57 | 45,50 | 49,50 | 58,22 | 46,61 | 58,09 |
| HASTA 7 | 39,52 | 34,64 | 36,54 | 62,45 | 42,59 | 52,43 | 63,28 | 45,23 | 55,58 |
| HASTA 8 | 43,16 | 39,25 | 39,18 | 52,43 | 44,45 | 53,48 | 56,44 | 42,47 | 58,42 |
| HASTA 9 | 38,24 | 34,27 | 35,57 | 56,32 | 45,54 | 55,45 | 58,01 | 44,52 | 56,38 |
| HASTA 10 | 35,09 | 25,09 | 28,90 | 60,58 | 45,63 | 50,24 | 63,56 | 45,52 | 57,92 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 38,01 $\pm 7,90$ | 30,03 $\pm 2,13$ | 33,54 $\pm 7,80$ | 60,52 $\pm 10,20$ | 45,67 $\pm 2,74$ | 50,25 $\pm 9,97$ | 61,67 $\pm 11,88$ | 45,53 $\pm 2,74$ | 56,87 $\pm 9,40$ |
| Medyan | 36,17 | 30,27 | 47,32 | 60,58 | 45,54 | 53,48 | 62,92 | 45,23 | 58,09 |
| Min | 35,09 | 25,09 | 27,05 | 51,76 | 40,98 | 46,32 | 53,24 | 42,47 | 50,41 |
| Maks | 44,35 | 39,35 | 35,57 | 64,44 | 52,98 | 55,94 | 65,06 | 54,20 | 60,45 |
| Tüm nefes fazları için (p) | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |

4.2.1.2. Total Akciğer-PTV için $V_{10\text{ Gy}}$ (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait total akciğer-PTV için $V_{10\text{ Gy}}$ (%) verileri Tablo 4-6' da gösterilmektedir.

Tablo 4-6: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait total akciğer-PTV için $V_{10\text{ Gy}}$ (%) verileri

| | $V_{10\text{ Gy}}$ (%) | | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 27,32 | 21,02 | 24,12 | 42,99 | 33,13 | 30,03 | 38,78 | 28,23 | 31,04 |
| HASTA 2 | 25,64 | 17,03 | 20,20 | 40,96 | 29,28 | 30,07 | 40,82 | 29,40 | 30,28 |
| HASTA 3 | 26,36 | 19,06 | 22,34 | 39,73 | 31,22 | 29,85 | 40,44 | 37,61 | 29,14 |
| HASTA 4 | 31,19 | 18,64 | 20,16 | 46,61 | 30,40 | 28,20 | 47,09 | 30,36 | 31,69 |
| HASTA 5 | 24,27 | 17,95 | 20,78 | 47,34 | 28,66 | 27,44 | 50,46 | 26,13 | 28,94 |
| HASTA 6 | 25,45 | 16,00 | 21,45 | 45,57 | 29,74 | 26,13 | 46,63 | 25,75 | 29,50 |
| HASTA 7 | 24,61 | 16,40 | 20,63 | 42,58 | 24,37 | 27,67 | 45,27 | 26,94 | 25,81 |
| HASTA 8 | 29,23 | 22,87 | 25,16 | 44,45 | 29,95 | 30,16 | 42,44 | 29,32 | 29,77 |
| HASTA 9 | 26,28 | 18,60 | 20,16 | 35,52 | 24,44 | 28,75 | 48,53 | 27,57 | 25,24 |
| HASTA 10 | 32,04 | 21,32 | 24,21 | 45,60 | 29,23 | 31,74 | 46,56 | 31,04 | 29,95 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 27,03 $\pm 2,13$ | 19,31 $\pm 5,38$ | 21,38 $\pm 1,89$ | 42,67 $\pm 2,74$ | 29,24 $\pm 4,57$ | 31,75 $\pm 2,91$ | 35,53 $\pm 2,74$ | 28,64 $\pm 5,72$ | 30,21 $\pm 2,81$ |
| Medyan | 26,36 | 17,95 | 21,45 | 42,99 | 29,95 | 28,20 | 45,27 | 27,57 | 29,50 |
| Min | 24,27 | 16,00 | 20,16 | 35,52 | 24,44 | 26,13 | 40,44 | 25,75 | 25,24 |
| Maks | 32,04 | 22,87 | 25,16 | 47,34 | 33,13 | 31,74 | 48,53 | 37,61 | 31,69 |
| Tüm nefes fazları için (p) | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | p<0,001 | | | 0,005 | | | p<0,001 | | |

4.2.1.3. Total Akciğer-PTV için $V_{20\text{ Gy}}$ (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait total akciğer-PTV için $V_{20\text{ Gy}}$ (%) verileri Tablo 4-7’ de gösterilmektedir.

Tablo 4-7: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait total akciğer-PTV için $V_{20\text{ Gy}}$ (%) verileri

| | $V_{20\text{ Gy}}$ (%) | | | | | | | | |
|-----------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 10,84 | 4,23 | 6,20 | 6,73 | 1,83 | 2,63 | 4,20 | 2,61 | 3,20 |
| HASTA 2 | 8,03 | 4,34 | 5,63 | 7,22 | 2,35 | 3,76 | 5,61 | 2,62 | 3,52 |
| HASTA 3 | 9,22 | 5,86 | 6,64 | 6,34 | 1,13 | 2,14 | 4,18 | 1,78 | 2,03 |
| HASTA 4 | 11,08 | 5,68 | 6,28 | 7,47 | 2,57 | 3,62 | 5,62 | 2,87 | 3,38 |
| HASTA 5 | 10,34 | 6,74 | 7,33 | 9,16 | 2,20 | 5,06 | 6,93 | 3,30 | 3,68 |
| HASTA 6 | 9,66 | 5,34 | 6,79 | 7,72 | 1,69 | 3,50 | 5,47 | 0,90 | 2,55 |
| HASTA 7 | 11,61 | 6,72 | 7,55 | 9,48 | 3,68 | 5,64 | 7,05 | 3,09 | 2,54 |
| HASTA 8 | 10,34 | 7,30 | 7,42 | 7,92 | 2,57 | 3,34 | 6,64 | 2,22 | 1,36 |
| HASTA 9 | 9,79 | 6,65 | 7,67 | 8,75 | 2,22 | 4,67 | 5,45 | 1,35 | 2,90 |
| HASTA 10 | 11,21 | 6,72 | 7,15 | 9,10 | 2,35 | 5,45 | 6,44 | 2,36 | 1,94 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 10,17 $\pm 1,72$ | 5,67 $\pm 1,89$ | 7,04 $\pm 1,55$ | 7,85 $\pm 2,93$ | 2,36 $\pm 1,84$ | 3,32 $\pm 1,82$ | 5,67 $\pm 2,39$ | 1,79 $\pm 2,08$ | 2,32 $\pm 2,05$ |
| Medyan | 10,34 | 5,86 | 7,15 | 7,72 | 2,35 | 3,50 | 5,47 | 1,55 | 2,90 |
| Min | 8,03 | 4,34 | 6,63 | 6,34 | 1,13 | 2,14 | 4,18 | 2,61 | 1,36 |
| Maks | 11,61 | 7,30 | 7,67 | 9,48 | 3,68 | 5,64 | 7,05 | 3,30 | 3,68 |
| Tüm nefes fazları için (p) | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |

4.2.2. Kalp için Veriler

4.2.2.1. Kalp için $V_{30\text{ Gy}}$ (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait kalp için $V_{30\text{ Gy}}$ (%) verileri Tablo 4-8' de gösterilmektedir.

Tablo 4-8: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait kalp için $V_{30\text{ Gy}}$ (%) verileri

| | $V_{30\text{ Gy}}$ (%) | | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 23,37 | 16,22 | 18,07 | 10,59 | 7,32 | 8,48 | 6,80 | 8,20 | 9,09 |
| HASTA 2 | 20,20 | 15,64 | 18,30 | 8,04 | 6,25 | 7,05 | 8,36 | 6,48 | 7,12 |
| HASTA 3 | 18,55 | 16,18 | 17,36 | 9,54 | 8,79 | 9,48 | 7,02 | 5,33 | 6,37 |
| HASTA 4 | 16,74 | 12,46 | 14,25 | 7,95 | 6,66 | 7,26 | 8,74 | 6,58 | 7,26 |
| HASTA 5 | 17,94 | 16,91 | 17,34 | 6,52 | 5,73 | 6,14 | 6,64 | 5,45 | 6,18 |
| HASTA 6 | 19,12 | 18,18 | 19,64 | 5,14 | 4,88 | 4,30 | 4,69 | 3,64 | 6,63 |
| HASTA 7 | 15,76 | 12,11 | 13,57 | 9,70 | 8,36 | 9,19 | 10,85 | 8,81 | 9,75 |
| HASTA 8 | 15,84 | 14,02 | 15,63 | 12,85 | 11,50 | 10,06 | 12,45 | 10,40 | 11,39 |
| HASTA 9 | 28,91 | 20,33 | 21,54 | 14,62 | 13,52 | 12,62 | 15,23 | 13,60 | 15,44 |
| HASTA 10 | 19,32 | 14,85 | 17,15 | 9,20 | 8,04 | 8,12 | 9,35 | 8,15 | 8,90 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 18,93 $\pm 4,02$ | 15,78 $\pm 2,63$ | 17,30 $\pm 2,52$ | 9,21 $\pm 2,95$ | 8,11 $\pm 2,81$ | 8,28 $\pm 2,43$ | 9,34 $\pm 3,21$ | 7,61 $\pm 3,02$ | 8,80 $\pm 3,05$ |
| Medyan | 17,94 | 16,18 | 17,52 | 8,61 | 7,32 | 8,48 | 8,74 | 6,58 | 8,56 |
| Min | 15,76 | 12,11 | 13,57 | 5,14 | 4,88 | 4,30 | 4,69 | 3,64 | 6,18 |
| Maks | 28,91 | 20,33 | 21,54 | 14,62 | 13,52 | 12,62 | 15,23 | 13,6 | 15,44 |
| Tüm nefes fazları için (p) | 0,027 | | | 0,480 | | | 0,552 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |

4.2.2.2. Kalp için D_{MEAN} (cGy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait kalp için için D_{MEAN} (cGy) verileri Tablo 4-9 'da gösterilmektedir.

Tablo 4-9: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait kalp için D_{MEAN} (cGy) verileri

| | D _{MEAN} (cGy) | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 2060 | 1725 | 1856 | 1542 | 1262 | 1323 | 1437 | 1225 | 1310 |
| HASTA 2 | 1823 | 1432 | 1564 | 1387 | 1150 | 1288 | 1424 | 1203 | 1358 |
| HASTA 3 | 1764 | 1522 | 1620 | 1422 | 1212 | 1328 | 1440 | 1316 | 1532 |
| HASTA 4 | 2141 | 1964 | 2048 | 1464 | 1196 | 1318 | 1687 | 1235 | 1527 |
| HASTA 5 | 1820 | 1521 | 1639 | 1354 | 1078 | 1260 | 1565 | 1264 | 1405 |
| HASTA 6 | 1724 | 1417 | 1510 | 1456 | 1147 | 1365 | 1510 | 1340 | 1416 |
| HASTA 7 | 1909 | 1744 | 1863 | 1555 | 1383 | 1409 | 1508 | 1254 | 1483 |
| HASTA 8 | 1854 | 1508 | 1638 | 1245 | 1057 | 1139 | 1465 | 1385 | 1356 |
| HASTA 9 | 1720 | 1300 | 1652 | 1424 | 1226 | 1382 | 1484 | 1293 | 1343 |
| HASTA10 | 1930 | 1585 | 1805 | 1490 | 1200 | 1300 | 1495 | 1810 | 1360 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 1835 ±170,7 | 1570 ±204,15 | 1690 ±173,91 | 1484 ±96,74 | 1290 ±98,69 | 1364 ±106,36 | 1481 ±51,20 | 1279 ±59,15 | 1358 ±105,09 |
| Medyan | 1864 | 1521 | 1639 | 1387 | 1196 | 1328 | 1484 | 1264 | 1360 |
| Min | 1764 | 1300 | 1510 | 1245 | 1057 | 1139 | 1424 | 1203 | 1310 |
| Maks | 2141 | 1964 | 2048 | 1555 | 1383 | 1409 | 1565 | 1385 | 1532 |
| Tüm nefes fazları için (p) | 0,002 | | | 0,002 | | | 0,015 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | p<0,001 | | | p<0,001 | | | p<0,001 | | |

4.2.3. Karaciğer için Veriler

4.2.3.1. Karaciğer için $V_{30\text{ Gy}}$ (%) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait karaciğer için $V_{30\text{ Gy}}$ (%) verileri Tablo 4-10' da gösterilmektedir.

Tablo 4-10: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait karaciğer için $V_{30\text{ Gy}}$ (%) verileri

| | $V_{30\text{ Gy}}$ (%) | | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 8,39 | 6,59 | 8,54 | 8,30 | 9,49 | 8,00 | 5,75 | 4,32 | 5,72 |
| HASTA 2 | 6,83 | 5,37 | 6,93 | 6,39 | 4,12 | 6,22 | 7,95 | 3,64 | 7,40 |
| HASTA 3 | 9,40 | 8,45 | 9,42 | 7,22 | 5,14 | 7,71 | 6,48 | 5,19 | 6,35 |
| HASTA 4 | 10,24 | 7,24 | 10,60 | 6,24 | 4,33 | 6,94 | 7,82 | 4,50 | 7,86 |
| HASTA 5 | 6,56 | 4,03 | 6,56 | 7,58 | 5,26 | 7,87 | 7,27 | 4,88 | 7,09 |
| HASTA 6 | 8,51 | 6,54 | 8,24 | 4,37 | 5,71 | 4,68 | 7,76 | 5,47 | 8,71 |
| HASTA 7 | 5,49 | 4,85 | 5,88 | 5,26 | 4,90 | 5,89 | 5,91 | 3,67 | 5,94 |
| HASTA 8 | 9,57 | 7,47 | 9,59 | 8,81 | 5,31 | 8,56 | 6,54 | 5,05 | 6,87 |
| HASTA 9 | 7,33 | 5,12 | 7,25 | 8,45 | 6,55 | 8,33 | 5,46 | 4,20 | 6,68 |
| HASTA 10 | 8,12 | 6,24 | 8,13 | 8,15 | 5,74 | 8,34 | 7,32 | 4,50 | 7,16 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 8,03 $\pm 1,58$ | 6,18 $\pm 1,43$ | 8,11 $\pm 1,57$ | 7,95 $\pm 3,32$ | 5,64 $\pm 1,60$ | 8,13 $\pm 3,06$ | 5,99 $\pm 1,01$ | 4,54 $\pm 0,65$ | 6,95 $\pm 0,94$ |
| Medyan | 8,39 | 6,54 | 8,24 | 7,22 | 5,26 | 7,71 | 6,54 | 4,50 | 6,87 |
| Min | 5,49 | 4,03 | 5,88 | 4,37 | 4,12 | 4,68 | 5,46 | 3,64 | 5,72 |
| Maks | 10,24 | 8,45 | 10,60 | 8,81 | 9,49 | 8,56 | 7,76 | 5,47 | 8,71 |
| Tüm nefes fazları için (p) | 0,009 | | | 0,036 | | | p<0,001 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | 0,113 | | | 0,018 | | | 0,123 | | |

4.2.3.2. Karaciğer için D_{MEAN} (cGy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait karaciğer için D_{MEAN} (cGy) verileri Tablo 4-11’ de gösterilmektedir.

Tablo 4-11: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait karaciğer için D_{MEAN} (cGy) verileri

| | D _{MEAN} (cGy) | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 1296 | 990 | 1297 | 1012 | 886 | 1107 | 837 | 654 | 945 |
| HASTA 2 | 1325 | 1045 | 1385 | 1194 | 854 | 1260 | 709 | 537 | 806 |
| HASTA 3 | 1254 | 1014 | 1269 | 832 | 832 | 899 | 802 | 522 | 862 |
| HASTA 4 | 1025 | 945 | 1098 | 968 | 648 | 994 | 968 | 551 | 954 |
| HASTA 5 | 933 | 843 | 964 | 855 | 655 | 934 | 954 | 610 | 856 |
| HASTA 6 | 1403 | 1203 | 1364 | 1177 | 1007 | 1207 | 1049 | 954 | 1079 |
| HASTA 7 | 1220 | 875 | 1345 | 1140 | 858 | 1190 | 752 | 740 | 758 |
| HASTA 8 | 1164 | 920 | 1268 | 950 | 635 | 984 | 860 | 505 | 860 |
| HASTA 9 | 1436 | 1036 | 1548 | 1240 | 961 | 1265 | 914 | 834 | 961 |
| HASTA 10 | 1175 | 950 | 1235 | 1086 | 793 | 1163 | 972 | 760 | 970 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 1177,4 ±208 | 948,3 ±154 | 1242,8 ±202 | 1080,1 ±166 | 792,2 ±180 | 1110,3 ±165 | 971,7 ±329 | 752,2 ±231 | 975,5 ±254 |
| Medyan | 1220 | 945 | 1269 | 1012 | 832 | 1163 | 860 | 740 | 945 |
| Min | 837 | 654 | 945 | 832 | 635 | 899 | 709 | 522 | 758 |
| Maks | 1436 | 1203 | 1548 | 1240 | 1007 | 1260 | 1049 | 954 | 1079 |
| Tüm nefes fazları için (p) | 0,023 | | | 0,109 | | | p<0,001 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | 0,157 | | | 0,053 | | | 0,020 | | |

4.2.4. Spinal Kord için Veriler

4.2.4.1. Spinal Kord için D_{MAKS} (cGy) Verileri ve İstatistiksel Sonuçları

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait spinal kord için D_{MAKS} (cGy) verileri Tablo 4-12' de gösterilmektedir.

Tablo 4-12: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait spinal kord için D_{MAKS} (cGy) verileri

| | D_{MAKS} (cGy) | | | | | | | | |
|--------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 3851 | 3851 | 3885 | 3831 | 3796 | 3835 | 3741 | 3705 | 3815 |
| HASTA 2 | 3964 | 3964 | 4015 | 3946 | 3810 | 3913 | 3855 | 3714 | 3784 |
| HASTA 3 | 3567 | 3567 | 3627 | 3677 | 3562 | 3634 | 3522 | 3665 | 3675 |
| HASTA 4 | 3796 | 3796 | 3796 | 3755 | 3636 | 3678 | 3615 | 3584 | 3624 |
| HASTA 5 | 3762 | 3762 | 3790 | 3797 | 3604 | 3789 | 3684 | 3564 | 3654 |
| HASTA 6 | 3952 | 3952 | 4017 | 3949 | 3777 | 3812 | 3745 | 3665 | 3650 |
| HASTA 7 | 3430 | 3430 | 3360 | 3448 | 3295 | 3305 | 3220 | 3332 | 3340 |
| HASTA 8 | 4024 | 4026 | 4098 | 4064 | 3854 | 3856 | 3840 | 3784 | 3846 |
| HASTA 9 | 3420 | 3420 | 3503 | 3431 | 3373 | 3392 | 3309 | 3302 | 3425 |
| HASTA 10 | 3825 | 3825 | 3750 | 3752 | 3630 | 3624 | 3741 | 3610 | 3710 |
| $\bar{x} \pm SD$ (n) | 3929 $\pm 192,23$ | 3752 $\pm 229,12$ | 3787 $\pm 249,96$ | 3766 $\pm 218,30$ | 3635 $\pm 218,30$ | 3690 $\pm 213,10$ | 3614 $\pm 224,74$ | 3590 $\pm 168,70$ | 3645 $\pm 170,10$ |
| Medyan | 3984 | 3796 | 3796 | 3797 | 3636 | 3789 | 3684 | 3665 | 3654 |
| Min | 3628 | 3420 | 3360 | 3431 | 3295 | 3305 | 3220 | 3302 | 3340 |
| Maks | 4024 | 4026 | 4098 | 4064 | 3854 | 3913 | 3855 | 3784 | 3846 |
| Tüm nefes fazları için (p) | 0,960 | | | 0,343 | | | 0,761 | | |
| Tüm tedavi teknikleri için (p) | SNRT | | | DİBH | | | DEBH | | |
| | 0,279 | | | 0,141 | | | 0,329 | | |

4.3. MU Değerleri İçin Elde Edilen Veriler

Sievert II-III yerleşimli özofagus kanseri tanısı konulmuş hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yöntemleri ile çekilmiş tomografi görüntüleri üzerinde oluşturulan 3BKRT, YART ve VMAT tedavi planlama tekniklerine ait MU değerleri Tablo 4-13' de gösterilmektedir.

Tablo 4-13: Serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunum yöntemleri kullanılarak yapılan 3BKRT, YART ve VMAT planlama tekniklerine ait MU değerleri

| | MU Değerleri | | | | | | | | |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 3BKRT | | | YART | | | VMAT | | |
| | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH | SNRT | DİBH | DEBH |
| HASTA 1 | 206 | 207 | 208 | 433 | 444 | 436 | 417 | 408 | 420 |
| HASTA 2 | 228 | 222 | 220 | 498 | 452 | 441 | 485 | 497 | 430 |
| HASTA 3 | 212 | 214 | 212 | 461 | 465 | 432 | 442 | 428 | 420 |
| HASTA 4 | 222 | 232 | 236 | 487 | 480 | 440 | 465 | 440 | 425 |
| HASTA 5 | 230 | 219 | 210 | 465 | 472 | 456 | 440 | 435 | 434 |
| HASTA 6 | 225 | 224 | 214 | 491 | 463 | 483 | 456 | 447 | 467 |
| HASTA 7 | 214 | 236 | 235 | 472 | 446 | 492 | 432 | 406 | 475 |
| HASTA 8 | 227 | 230 | 227 | 488 | 490 | 464 | 462 | 435 | 445 |
| HASTA 9 | 210 | 218 | 219 | 496 | 475 | 488 | 485 | 444 | 467 |
| HASTA 10 | 231 | 234 | 220 | 468 | 462 | 475 | 437 | 415 | 463 |
| $\bar{x} \pm SD (n)$ | 220,5 ±9,16 | 223,6 ±9,40 | 220,1 ±9,85 | 475,9 ±20,13 | 464,9 ±14,84 | 460,7 ±22,87 | 452,1 ±22,50 | 435,5 ±26,05 | 444,6 ±21,56 |

5. TARTIŞMA

Özofagus kanseri dünya çapında en sık görülen kötü huylu tümör tiplerinden biridir ve görülme sıklığı her geçen gün artış göstermektedir. Günümüzde tıbbi olarak uygun olan özofagus kanserli hastalar için tam cerrahi rezeksiyon standart tedavi şeklidir. Bununla birlikte cerrahi açıdan uygun olmayan hastalarla birlikte lokal ileri, skuamöz hücreli ve adenokarsinomalarda da kemo-radyoterapi, hastalar için umut verici klinik sonuçlar sağlayabilmektedir. Radyoterapi, özofagus kanserinin multimodalite sistemik tedavisinde kritik bir birleşen olmaya devam etmektedir. Tedaviye bağlı gelişebilen pnömoni, torasik yerleşimli özofagus kanseri radyoterapisi ile ortaya çıkabilecek akut ve toksik yan etkilerdendir. Teknolojik gelişmeler sayesinde iki boyutlu RT'den üç boyutlu konformal radyoterapiye (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapiden (YART), volümetrik ark radyoterapi (VMAT) ve proton tedavisine kadar özofagus kanseri için uygulanabilen RT tekniklerinde de ilerlemeler kaydedilmiştir.

YART ve VMAT tekniklerinde ayarlanabilir ışın yoğunluğu teknolojisi ve multi lif kolimatörler sayesinde 3BKRT tekniğine kıyasla daha konformal ve homojen doz dağılımları sağlanabilmektedir. Bunun yanında gantri hızı, doz hızı, MLC ve jaw şekillerinin senkronize olarak varyasyonları VMAT tekniğine YART'a kıyasla üstünlük kazandırmaktadır. VMAT tekniği ile YART ile benzer doz dağılımları oluşturulabilse de kısa tedavi süreleri ve daha az MU değerleri ile günümüzde bir çok kanser çeşidinde olduğu gibi özofagus kanseri tedavisinde de VMAT tekniği çokça tercih edilmektedir.

Torasik yerleşimli özofagus kanseri için nefes hareketinin neden olduğu yer değiştirme ve deformasyon, tedavi doğruluğunu ve hassasiyetini etkileyen kritik faktörler arasında sıralanabilir. Klinik hedef hacme uygun iç sınırların verilmesi ve kritik organların radyasyon alanı içerisindeki volüm miktarları, nefes hareketiyle değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin Yanashita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada üst, orta ve alt yerleşimli torasik özofagus için kranyal-kaudal ortalama yer değişimi sırasıyla 3,2 mm (0,7-5,5 mm), 6,4 mm (1,5-14,5 mm), and 10,3 mm (4,0-16,3 mm) olarak bildirilmiştir. Buna karşılık sol-sağ ve anterior-posterior bölgelerindeki yer değişiminin çok daha küçük olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte aktif solunum

kontrolü uygulamasının, solunumun neden olduğu hareketi azalttığı Lorchel ve ark.(2006)'nın yaptığı araştırmada gözlenmiştir.

Derin inspirasyon solunumu ile akciğer hacmi etkin bir şekilde artırılarak RT sırasında sağlıklı akciğer dokusunun korunması için avantaj sağlanabilir. Bununla beraber, serbest nefes alma sırasında yemek borusunun fizyolojik hareketini ölçmek ve bu hareketi en aza indirmek önemlidir. Özofagus kanserlerinde hedef hacim yerleşimi göğüs boşluğu civarında olduğu için nefes kontrolü daha çok önem kazanmaktadır. Araştırmamızda serbest solunum, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon solunumu olmak üzere 3 faz ile yapılan aktif solunum kontrollü toraks yerleşimli özefagus kanserli hastaların radyoterapisinde 3 boyutlu konformal (3BKRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ve volümetrik ark tedavi (VMAT) teknikleri kullanılarak İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne ait Varian Eclipse 15.1 planlama sisteminde tedavi planları oluşturulup, hasta solunum hareketlerinin doz dağılımına etkisinin araştırılması, tümör ve kritik organların aldığı dozların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Tez çalışmamızda kullanacağımız özofagus kanserli 10 hastanın kontur bilgileri solunum kontrolü ile çekilmiş bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile elde edilmiştir. Çalışmamızda her hasta için radyoterapiye başlamadan önce bir adet serbest nefes solunum yöntemi ile, buna ek olarak hastanın derin nefes alıp nefesini tutarak 1 adet ve hastanın tüm nefesini boşaltıp nefesini tuttuğunda da 1 adet olmak üzere toplamda 3 adet BT görüntüsü alınmıştır. Görüntüleri çekildikten sonra hastaların kritik organları, gross tümör volümü (GTV), klinik hedef volümü (CTV) ve planlanan hedef volümü (PTV) konturlanmıştır. Konturlama işleminden sonra bu görüntüler tedavi planlama sistemine gönderilerek her hasta için aynı tedavi-doz kriterleri kullanılarak planları hazırlanmıştır. Oluşturulan planların doz volüm histogramı (DVH) üzerinden konformite indeks (CI) ve homojenite indeks (HI) değerleri hesaplanmış olup, PTV ve risk altındaki organların (OAR) aldığı doz değerleri ve tedavi süreleri karşılaştırılmıştır.

Hastaların serbest nefes, derin inspirasyon ve derin ekspirasyon teknikleri ile çekilen tomografi görüntüleri üzerinde gerçekleştirilen radyoterapi planlarında, ortalama ve maksimum doz değerleri, PTV'nin %2 ve %98'lik hacminin aldığı doz değerleri ile birlikte HI ve KI değerleri Tablo 4-1, Tablo 4-2, Tablo 4-3 ve Tablo 4-4'te belirtilmiştir. Ayrıca tüm nefes fazları ve nefes teknikleri için SPSS programında yürütülen One-Way Anova testi sonucunda hesaplanan p değerleri de, ilgili tablolarda

belirtilmiştir. Bu kapsamda PTV'nin %2 ve %98'lik hacminin aldığı doz değerleri için YART, VMAT ve 3BKRT tedavi teknikleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. PTV için HI ve KI değerlerinin istatistiksel sonuçları belirlenirken ICRU 83 raporundaki hesaplama önerileri baz alınmıştır. HI ve KI değerlerine bakıldığında SNRT, DIBH ve DEBH nefes fazlarının tümü için tekniklerin birbiri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, bu değerler her bir teknik için nefes fazlarına göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde yine anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Gong ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada 15 torasik özofagus kanserli hasta için serbest nefes fazında YART, serbest nefes fazında VMAT ve derin inspirasyon fazında VMAT tekniği kullanılarak uygulanan nefes fazları ve planlama teknikleri birbiriyle karşılaştırılmıştır. Yaptıkları plan değerlendirmelerinde HI ve KI değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar araştırmamızda elde edilen verilerle uyumludur.

Aynı çalışmada serbest nefes yöntemi ile yapılan YART tekniği total akciğer V_{5Gy} , V_{10Gy} ve V_{20Gy} için sırasıyla 83 ± 9 , 64 ± 9 , 26 ± 5 , VMAT tekniğinde ise sırasıyla 83 ± 9 , 70 ± 10 ve 24 ± 6 değerleri bulunmuştur. Derin inspirasyon solunum yöntemi ile yapılan VMAT tekniğinde total akciğer V_{5Gy} , V_{10Gy} ve V_{20Gy} için sırasıyla 74 ± 10 , 56 ± 10 ve 18 ± 4 değerleri elde edilmiştir. Çalışma sonucunda özellikle 10 Gy ve 20 Gy doz alan akciğer hacimlerinin, derin inspirasyon solunum fazında yapılan VMAT planlarının serbest nefes fazında YART ve VMAT teknikleri ile yapılan planlarına kıyasla anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise serbest nefes yöntemi ile yapılan YART tekniğinde PTV dışı total akciğer için V_{5Gy} , V_{10Gy} ve V_{20Gy} değerleri sırasıyla $60,52 \pm 10,2$, $42,67 \pm 2,74$, $7,85 \pm 2,93$; VMAT tekniğinde ise $61,67 \pm 11,88$, $35,53 \pm 2,74$ ve $5,67 \pm 2,39$ bulunmuştur. Derin inspirasyon solunum yöntemi ile yapılan VMAT tekniğinde PTV dışı total akciğer için V_{5Gy} , V_{10Gy} ve V_{20Gy} değerleri sırasıyla $45,53 \pm 2,74$, $28,64 \pm 5,72$ ve $1,79 \pm 2,08$ değerleri elde edilmiştir. Çalışmamızda derin inspirasyon solunum fazında PTV dışı total akciğerin 5 Gy, 10 Gy ve 20 Gy alan hacim değerlerinin serbest nefes fazında yapılan tedavi planlarına kıyasla anlamlı düşük olduğu görülmüştür. Sonuçlar literatürle uyum içindedir.

Günümüzde plan kalitesini arttırmak, tümörde daha homojen bir doz dağılımı elde etmek ve kritik organlardaki maksimum doz değerlerini düşürmek amacıyla VMAT ve YART gibi ileri radyoterapi teknikleri kullanılmaktadır. Bu teknikler ile

kritik organlardaki maksimum doz deęerleri dūřurūlebilirken dięer taraftan 5 Gy ve 10 Gy gibi dūřuk doz alan kritik organ hacimleri, özellikle bu tekniklerde kullanılan alan sayısının fazla olması nedeniyle klasik 3-boyutlu konformal tedavi uygulamalarına kıyasla oldukęa yūksək olabilmektedir. Bu konuyla ilgili olarak Kataria ve ark. (2014) tarafından geręekleřtirilen çalıřma sonucunda akcięer için dūřuk dozda yūksək deęer eldesinin en önemli nedenleri arasında tedavi planlarının uygulanmasındaki farklılıklar (gantri açısı, yedi alan ışın elde etmeye çalıřmaları) olduęu belirtilmektedir.

Çalıřmamızda da bu bilgi ile uyumlu olarak 3BKRT teknięi ile tūm nefes fazları için yapılan planlarda 5 Gy ve 10 Gy doz alan PTV dıřı akcięer hacimlerinin VMAT ve YART tekniklerine kıyasla anlamlı dūřuk olduęu, bununla birlikte 20 Gy doz alan akcięer hacimlerinin ise VMAT ve YART teknikleri ile 3BKRT teknięine kıyasla anlamlı dūřuk bulunduęu grūlmūřtur. Çalıřmamızda ayrıca tūm tedavi tekniklerinde, planlama için kullanılacak olan nefes fazlarının önemli olduęu grūlmektedir. Tedavi tekniklerinin tūmünde, 5 Gy, 10 Gy ve 20 Gy doz alan PTV dıřı akcięer hacim deęerleri, derin inspirasyon solunum fazında dięer solunum fazlarına kıyasla daha dūřuk bulunmuřtur. Bunun nedeni, bu solunum yöntemi kullanıldıęında akcięer hacminin artması ile birlikte tedavi sūrecinde normal akcięer dokusunun korunması olarak dūřūnūlebilir.

Paumier ve ark. (2012) Mediastinal Hodgkin Lenfomalı hastalarda derin inspirasyon solunum tekniğinin YART tedavi tekniği ile planlanmasının dozimetrik yararları adlı çalışmasında, mediastinal bölgede tūmr olan Hogkin lenfomalı 28 hastaya biri serbest nefes tekniği diğeri DIBH tekniği olmak ūzere 2 adet BT taraması yapılmıştır. Her iki nefes fazı için de hastalara 30 Gy verilecek şekilde YART planları hazırlanmıştır. Bunun sonucunda serbest nefes fazına göre derin inspirasyon solunum fazında 20 Gy doz alan PTV dışı akciğer hacimlerine bakıldığında, bu değerlerin yaklaşık olarak 1/3 kadar azaldığı bildirilmiş, serbest nefes fazında Total Akcięer-PTV için V_{20Gy} değeri ortalama %21 iken, derin inspirasyon fazında bu değerin ortalama %16 olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada akciğer hacminin artmasına sebep olan derin inspirasyon solunum fazında elde edilen BT grūntleri ūzerinde yapılmış YART planları ile total akciğer-PTV'nin 20 Gy doz alan hacim değerinin dūřtę bildirilmiştir ve bizim çalışmamızın da bu çalışma ile uyum içinde olduğu grūlmūřtur. Planlama teknikleri açısından yaptığımız karşılaştırmalara bakıldığında ise 20 Gy doz alan total

akciğer-PTV hacminin (tüm nefes fazları için) en düşük VMAT planlama tekniği ile elde edildiği görülmektedir. Tüm bu solunum yöntemleri ile alakalı olarak VMAT planlama tekniği belirgin biçimde daha geniş sağlıklı doku hacminin korunmasını sağlamaktadır. Vivekanandan ve ark. (2012) tarafından yapılan Özofagus kanserinin volumetrik ayarlı radyoterapisi adlı araştırmada, orta yerleşimli özofagus kanserli 10 hastanın serbest nefes fazlı BT görüntülerine toplamda 54 Gy doz alacak şekilde 3BKRT, 4 alanlı YART, tek ark ve çift ark olacak şekilde VMAT tedavi planları oluşturuldu. Çalışmadan elde edilen sonuç ise VMAT tekniği ile total akciğer-PTV volümünün 20 Gy doz alan hacim değerlerinin YART ve 3BKRT tekniklerine göre çok daha kolay düşürüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda da bahsi geçen çalışma ile aynı sonuçlara ulaşılmıştır.

Kalbin alabileceği uygun doz değerleri ile ilgili çok sayıda yayın ve çalışma bulunmaktadır ancak bu konuda önemli ölçüde bilgi karmaşası bulunmakta ve bunun en büyük nedeni radyoterapi kaynaklı kalp rahatsızlıklarının uzun bir zaman periyodu sonrasında ortaya çıkmasıdır. Lin ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada özofagus kanseri radyoterapisinde, tedavi esnasında serbest solunum sırasında özofagusun hareketi sebebiyle tümör yerleşiminin farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Öyle ki toraks bölgesinde yer alan özofagusun, ortalama 6,4 mm kadar yer değiştirdiği aynı çalışmada ifade edilmiştir. Bu bilgiye ek olarak radyoterapiye bağlı olarak gelecek yıllarda ortaya çıkması olası kalp sorunlarında ortalama kalp dozunun da azaltılmasının oldukça önem taşıdığı belirtilmiştir.

Wang ve ark.(2011)'nin 20 hastadan oluşan elektif nodal ışınlama ile tedavi edilen özofagus karsinomu için 3BKRT, Sabit Alanlı YART ve VMAT tekniklerinden hangisi daha iyi? adlı çalışmasında 30 Gy alan kalp hacminin azaltılmasının, oluşacak kardiyak komplikasyonlarını önleyip uzun dönemli kanser dışı kalp hastalıklarını azaltacağı vurgulanmıştır. Çalışmalarında, kalbin 30 Gy doz alan hacminin VMAT tekniği ile kayda değer biçimde düşürülmüş olduğu gösterilmiştir. Yaptığımız çalışmada serbest nefes yöntemi ile yapılan 3BKRT planlama tekniğinde kalbe ait $V_{30\text{ Gy}}$ hacim değerleri ortalama % $18,93 \pm 4,02$ iken, YART planlama tekniğinde bu değer % $9,21 \pm 2,95$, VMAT planlama tekniğinde ise $9,34 \pm 3,21$ tür. Derin inspirasyon solunum yöntemi ile yapılan 3BKRT planlama tekniğinde kalbe ait $V_{30\text{ Gy}}$ (%) değeri ortalama % $15,78 \pm 2,63$ iken , YART planlama tekniğinde bu değer % $8,11 \pm 2,81$, VMAT planlama

teknikinde ise $7,61 \pm 3,02$ 'dir. Derin ekspirasyon solunum yöntemi ile yapılan 3BKRT planlama teknikinde kalbe ait $V_{30\text{ Gy}}$ (%) değeri ortalama $\% 17,30 \pm 2,52$ iken , YART planlama teknikinde bu değer $\% 8,28 \pm 2,43$, VMAT planlama teknikinde ise $\% 8,80 \pm 3,05$ tür. Sonuç olarak tüm nefes fazları için kalbin 30 Gy doz alan hacim değerlerinin VMAT ve YART teknikleri ile 3BKRT tekniğine kıyasla anlamlı şekilde düşürüldüğü görülmüştür. Sonuçlar literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda kalbe ait $V_{30\text{ Gy}}$ (%) verileri için yapılmış olan istatistiksel analiz sonucunda kullanılan 3BKRT teknikinde derin inspirasyon ile $V_{30\text{ Gy}}$ değerlerinin anlamlı düşük olduğu görülmüştür. VMAT ve YART teknikleri için sonuçlar anlamlı olmasa da her iki teknikte de derin inspirasyon ile kalbin 30 Gy doz alan hacim değerlerinin 3BKRT tekniği ile elde edilen değerlere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Wang ve ark.(2011)'nin yaptıkları çalışma sonucunda ulaştıkları kalp hacminin korunması için alınması gereken doz değerleri ile çalışmamızda belirtilen değerler örtüşmektedir.

Serbest nefes yöntemi ile yapılan 3BKRT planlama teknikinde kalbin aldığı ortalama doz değerinin (D_{MEAN}) ortalaması $1835\text{ cGy} \pm 170,7$; YART planlama teknikinde bu değer $1484\text{ cGy} \pm 96,74$; VMAT planlama teknikinde ise $1481\text{ cGy} \pm 51,20$ 'dir. Derin inspirasyon solunum yöntemi ile yapılan 3BKRT planlama teknikinde kalbin aldığı ortalama doz değeri ortalama $1570\text{ cGy} \pm 204,15$; YART planlama teknikinde bu değer $1290\text{ cGy} \pm 98,69$; VMAT planlama teknikinde ise $1279\text{ cGy} \pm 59,15$ 'tür. Derin ekspirasyon solunum yöntemi ile yapılan 3BKRT planlama teknikinde kalbin aldığı ortalama doz değeri ortalama $1690\text{ cGy} \pm 173,91$ iken, YART planlama teknikinde bu değer $1364\text{ cGy} \pm 106,36$, VMAT planlama teknikinde ise $1358\text{ cGy} \pm 105,09$ dur. Sonuç olarak, tüm nefes fazları için YART ve VMAT teknikleri ile elde edilen ortalama kalp dozları 3BKRT tekniğine kıyasla anlamlı düşük bulunmuştur. Kalbin aldığı ortalama doz değerlerinin 3BKRT, YART ve VMAT tekniklerinin tümünde DIBH solunum fazı ile anlamlı düşük bulunduğu görülmüştür. Wu ve ark.(2014)'nin Orta torasik özofagus kanseri tedavisinde IMRT ve VMAT'ın dozimetrik faydaları: Konformal radyoterapi hala alternatif bir seçenek mi? adlı çalışmasında orta yerleşimli özofagus kanserli 8 hastanın BT'si çekilmiş ve elde edilen bilgiler üzerine hastaların 3BKRT, YART ve VMAT tedavi tekniği kullanılarak tedavi planları oluşturulmuştur. Yapılan bu planlar değerlendirildiğinde 3BKRT tedavi teknikinde

kalbin aldığı ortalama doz değeri 2942 ± 993 cGy, YART tedavi tekniğinde $2332,4 \pm 937,6$ cGy son olarak ise VMAT tedavi tekniğinde bu değer $2264,4 \pm 873,6$ cGy dir. Çalışmamızda da kullanılan tüm teknikler karşılaştırıldığında Wu ve ark.(2014)'nın elde ettiği sonuçlar ile benzer olarak kalbin aldığı ortalama doz değerleri açısından en düşük doz değerleri VMAT tekniği ile elde edilmiştir. Çalışmamız literatür ile uyum içindedir.

Diğer bir kritik organ olan karaciğerin 30 Gy doz alan hacminde SN ve DEBH solunum fazlarında farklı tedavi tekniklerine göre anlamlı bir değişim olmadığı görülmüştür. Bunun yanı sıra DIBH solunum fazında yapılan tüm tedavi tekniklerinde 30 Gy doz alan karaciğer hacmi anlamlı düşük bulunmuştur. Martin ve ark. (2011)'nin yaptığı Özofagus karsinomu için sarmal tomoterapi, RapidArc ve yeni bir IMRT & Arc tekniğinin dozimetrik karşılaştırması adlı çalışmasında 8 hastaya ait arşiv bilgileri üzerine HT, RA ve YART&Arc planları yapılarak dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. RA planları tek ark (RA1) ve çift ark (RA2) planlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır. YART&Arc planları ise 4 alan YART ve 1 konformal alandan oluşan hibrit bir tedavi olarak uygulanmıştır. Bu çalışmadaki karaciğerin en düşük V_{25Gy} ve V_{35Gy} değerleri sırasıyla $\%14,0 \pm 8,2$ ve $\%6,5 \pm 4,4$ olarak RA1 tekniğiyle bildirilmiştir. Çalışmamızda ise karaciğerin 30 Gy alan hacmi tüm nefes fazları için en düşük VMAT planlarıyla elde edilmiştir. Tüm teknikler için derin inspirasyon solunum fazı ile 30 Gy doz alan karaciğer hacimlerinin anlamlı düştüğü görülmüştür. Bununla birlikte 30 Gy doz alan en düşük karaciğer hacimleri derin inspirasyon solunum tekniği ile yapılan VMAT tekniği ile elde edilmiş olup bu değer $\%4,54 \pm 0,65$ dir. Tüm bu veriler sonucunda çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu ve VMAT tekniğinin karaciğer dozları açısından daha iyi koruma sağladığı söylenebilir.

Karaciğer'in aldığı ortalama doz değerleri için yapılmış olan SPSS programında gerçekleştirilen One-Way Anova testi kullanılarak hesaplanan p değerleri, Tablo 4-11'de görülmektedir. Bu sonuçlara göre tüm nefes fazları için sadece VMAT ve 3BKRT tekniklerinde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Diğer kritik organ dozları ile benzer olarak tüm tedavi teknikleri incelendiğinde derin inspirasyon yöntemi kullanılarak yapılan planların serbest nefes ve derin ekspirasyon yöntemine kıyasla ortalama karaciğer dozlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Lin ve ark. (2013)'nin yaptığı Özofagus kanseri için yüksek doz radyoterapinin dozimetrik ve verimlilik karşılaştırması: volümetrik modüle ark tedavisi ile sabit alan yoğunluğu modülasyonlu

radoterapi adlı çalışmada karaciğerin aldığı ortalama doz analiz edilmiştir. Bu çalışmada YART tekniğinde karaciğerin aldığı ortalama doz değeri $957,3 \pm 210,5$ cGy iken VMAT tekniğinde bu değer $811,25 \pm 223,6$ cGy dir. Bizim çalışmamızda da elde edilen karaciğer minimum ortalama doz değerine VMAT planlama tekniğinde $752,2 \pm 231$ cGy ile ulaşılmıştır. Buna bağlı olarak, özefagus radyoterapisinde VMAT planlama tekniğinin kullanılmasının, karaciğer açısından avantaj oluşturabileceği söylenebilir. Sonuç olarak çalışmamızda, karaciğer için en düşük ortalama doz değerlerinin derin inspirasyon solunum yöntemi kullanılarak yapılan VMAT tedavi planlarında elde edildiği görülmüştür. Planlama teknikleri haricinde nefes fazları kapsamında kayda değer farklara rastlanmamıştır. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, Lin ve ark. (2013)'nın yaptığı çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir.

Toraks bölgesinde geleneksel radyoterapi tekniklerinin uygulandığı durumlarda ayrıca önem verilmesi gereken diğer bir kritik organ spinal kord'tur. Emami (2013) tarafından gerçekleştirilen çalışmada spinal kordun aldığı maksimum doz değerinin 50 Gy'in altında olmasının önem taşıdığı çünkü dar bir alanın içinde yüksek doz oluşumu ile omuriliğin baskıya uğraması sonucu gelişen üst ve alt ekstremitelerde işlev kaybı gibi sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir. Klinik rutinde ve çalışmamızda spinal kord için kritik dozlar dikkate alınarak tedavi planları oluşturulmaktadır. Özefagus kanseri ışınlamalarında da tümörün yerleşimi nedeniyle spinal kord dozlarını düşürmek plan kalitesi açısından problem oluşturabilmektedir. Çalışmamızda yapılan tedavi planlarında spinal kordun aldığı maksimum doz değeri için yapılmış olan, tüm nefes fazları ve nefes teknikleri için Anova testi kullanılarak hesaplanan p değerlerine göre, tüm teknikler arası ve nefes fazlarında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır. Spinal kordun aldığı maksimum doz değeri en düşük VMAT planlama tekniğinin derin inspirasyon fazında $3590 \pm 168,7$ cGy değeri ile görülmektedir. Bu durumun nedeni tümörün derin nefes hareketi nedeniyle spinal kord kritik organından uzaklaşması olarak düşünülebilir.

Abbas ve ark. (2013)'nin torasik özofagus kanserinde geniş PTV hacmi için VMAT tedavi tekniği adlı çalışmasında 13 hasta ile yaptıkları çalışmada YART ve VMAT (tek ve çift ark) teknikleri dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmada tedavi dozu 50 Gy olarak tanımlanmış ve tedavi planlarına ait MU değerleri incelenmiştir. YART tekniğinde çok fazla açı kullanılmasından dolayı değerlerin diğer tekniklere göre çok daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmamızda elde edilen MU değerlerinin bu

çalışmadaki MU değerleri ile benzerlik gösterdiği ve çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Çalışmamızda MU değerleri Tablo 4-13'te gösterilmiştir. En düşük MU değerleri 3BKRT tedavi planlama tekniğine ait olmakla beraber en yüksek değerler ise YART tekniğine aittir. VMAT tekniğine ait ortalama MU değerleri ise YART tekniğine ait değerlere yakındır.

Çalışmamızın sonunda, özofagus ışınlamalarında derin inspirasyon solunum tekniğinin kullanılması ile akciğer, kalp ve karaciğer dozlarının 3BKRT, YART ve VMAT tekniklerinde önemli ölçüde düştüğü görülmüştür. Bu solunum yöntemiyle akciğer hacmi artmakta ve diyafram hareketiyle birlikte kalp ve karaciğer radyasyon alanının dışarısına doğru hareket etmektedir. Bu da anlamlı düşük kalp dozlarına neden olmaktadır. Ayrıca artan total akciğer hacmine kıyasla, ışınlanan akciğer hacimleri azalmaktadır. Bu gibi etkileri nedeniyle hangi tedavi tekniği uygulanırsa uygulansın derin nefes alıp tutma yönteminin akciğer, kalp ve karaciğer dozları açısından avantaj sağladığı görülmektedir. Solunum takip sistemlerine sahip kliniklerde özellikle torasik yerleşimli özofagus kanseri tanılı, solunum kontrol sistemleri ile koopere olabilecek hastaların radyoterapi uygulamalarında derin inspirasyon solunum yöntemi kullanımı özellikle uzun vadede kritik organlarda radyoterapiye bağlı oluşabilecek yan etkileri azaltmak açısından güvenilir bir teknik olarak görülmektedir.

Buna ek olarak VMAT tedavi tekniğinde diğer tekniklere göre akciğer, kalp ve karaciğerin aldığı doz çok daha düşüktür. En kısa tedavi süresi 3BKRT tedavi tekniğinde olmasına rağmen, bu teknikle kritik organ dozlarının VMAT tekniğine kıyasla çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Plan konformite- homojenitesi ve kritik organ korumasında üstünlük sağlayan Volümetrik ark tedavi tekniği de YART tedavi tekniğine kıyasla daha kısa tedavi süresi ile özofagus kanseri ışınlamalarında tercih edilebilir bir radyoterapi tekniğidir.

KAYNAKLAR

- Abbas AS, Moseley D, Kassam Z, Kim SM & Cho C (2013) Volumetric-Modulated Arc Therapy for The Treatment of A Large Planning Target Volume In Thoracic Esophageal Cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 14(3): 192-202.
- Ahn, H. J., Lee, D. S. (2015). *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *World journal of gastrointestinal oncology*, 7(12), 455.
- Akgül, N. (2020). Opere Skuamöz Hücreli Özofagus Kanserinde Sağkalımı Etkileyen Faktörler. Uzmanlık tezi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van.
- Alim, N. (2018). Dünyada ve Türkiye’de Kanser Epidemiyolojisi. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/sunular/ulusal_kanser_haftasi_2018/Dr._Dyt._NURAL_ERZURUM_ALiM.pdf (20.10.2020).
- Allum, W. H., Bonavina, L., Cassivi, S. D., Cuesta, M. A., Dong, Z. M., Felix, V. N., Krasna, M. J. (2014). Surgical treatments for esophageal cancers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1325, 242.
- Alvarez-Moret, J., Pohl, F., Koelbl, O., and Dobler, B., "Evaluation of volumetric modulated arc therapy (VMAT) with Oncentra Master Plan for the treatment of head and neck cancer.", *Radiation Oncology*, 2010, 5, (110): 110
- Anderson, L. A., Johnston, B. T., Watson, R. P., Murphy, S. J., Ferguson, H. R., Comber, H., Murray, L. J. (2006). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the esophageal inflammation-metaplasia-adenocarcinoma sequence. *Cancer research*, 66(9), 4975-4982.
- Arnal, M. J. D., Arenas, Á. F., Arbeloa, Á. L. (2015). Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(26), 7933.
- Arnold, M., Colquhoun, A., Cook, M. B., Ferlay, J., Forman, D., & Soerjomataram, I. (2016). Obesity and the incidence of upper gastrointestinal cancers: an ecological approach to examine differences across age and sex. *Cancer*
- Arnold, M., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Forman, D. (2015). Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*, 64(3), 381-387.
- Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R., Yeoh, K. W. (2012). Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *International journal of medical sciences*, 9(3), 193.
- Begg, A. C., Stewart, F. A., Vens, C. (2011). Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nature Reviews Cancer*, 11(4), 239-253.
- Bernier, J., Hall, E. J., Giaccia, A. (2004). Radiation oncology: a century of achievements. *Nature Reviews Cancer*, 4(9), 737-747.
- Blot, W. J., Tarone, R. E. (2018). Esophageal cancer. In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press.

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394–424.
- Buas, M. F., He, Q., Johnson, L. G., Onstad, L., Levine, D. M., Thrift, A. P., Ye, W. (2017). Germline variation in inflammation-related pathways and risk of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut*, 66(10), 1739-1747.
- Burnet, N. G., Thomas, S. J., Burton, K. E., Jefferies, S. J. (2004). Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*, 4(2), 153.
- Cancernet Editorial Board (2019a). Esophageal Cancer: Diagnosis <https://www.cancer.net/cancer-types/esophageal-cancer/diagnosis> (05.11.2020).
- Cancernet Editorial Board (2019b). Esophageal Cancer: Types of Treatment <https://www.cancer.net/cancer-types/esophageal-cancer/types-treatment#:~:text=Surgery%20has%20traditionally%20been%20the,surgery%20to%20shrink%20the%20tumor.> (05.11.2020).
- Cash, J. C. (2006, November). Changing paradigms: intensity modulated radiation therapy. In *Seminars in oncology nursing* (Vol. 22, No. 4, pp. 242-248). WB Saunders.
- Chen, T., Cheng, H., Chen, X., Yuan, Z., Yang, X., Zhuang, M., Ye, W. (2015). Family history of esophageal cancer increases the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Scientific reports*, 5, 16038.
- Chen, W., Zheng, R., Zeng, H., Zhang, S., & He, J. (2015). Annual report on status of cancer in China, 2011. *Chinese journal of cancer research*, 27(1), 2.
- Cho, J. W., Choi, S. C., Jang, J. Y., Shin, S. K., Choi, K. D., Lee, J. H., Kim, G. H. (2014). Lymph node metastases in esophageal carcinoma: an endoscopist's view. *Clinical endoscopy*, 47(6), 523.
- Choi, Y. J., Lee, D. H., Han, K. D., Kim, H. S., Yoon, H., Shin, C. M., Kim, N. (2017). The relationship between drinking alcohol and esophageal, gastric or colorectal cancer: a nationwide population-based cohort study of South Korea. *PloS one*, 12(10), e0185778.
- Cohen, R. J., Paskalev, K., Litwin, S., Price Jr, R. A., Feigenberg, S. J., & Konski, A. A. (2010). Esophageal motion during radiotherapy: quantification and margin implications. *Diseases of the Esophagus*, 23(6), 473-479.
- Coleman, H. G., Xie, S. H., & Lagergren, J. (2018). The epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 154(2), 390-405.
- Cronin-Fenton, D. P., Murray, L. J., Whiteman, D. C., Cardwell, C., Webb, P. M., Jordan, S. J., Lagergren, J. (2010). Reproductive and sex hormonal factors and oesophageal and gastric junction adenocarcinoma: a pooled analysis. *European journal of cancer*, 46(11), 2067-2076.
- Deng, H. Y., Lan, X., Zheng, X., Zha, P., Zhou, J., Wang, R. L., Qiu, X. M. (2019). The association between statin use and survival of esophageal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98(29).

- Dhillon, P. K., Farrow, D. C., Vaughan, T. L., Chow, W. H., Risch, H. A., Gammon, M. D., & Lubow, R. (2001). Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. *International journal of cancer*, 93(1), 148-152.
- Dhillon, P. K., Farrow, D. C., Vaughan, T. L., Chow, W. H., Risch, H. A., Gammon, M. D., & Lubow, R. (2001). Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United States. *International journal of cancer*, 93(1), 148-152.
- Elith, C., Dempsey, S. E., Findlay, N., Warren-Forward, H. M. (2011). An introduction to the intensity-modulated radiation therapy (IMRT) techniques, tomotherapy, and VMAT. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 42(1), 37-43.
- Ellis, F. (1969). Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. *Clinical Radiology*, 20(1), 1-7.
- Erasmus, J. J., Munden, R. F. (2007, January). The role of integrated computed tomography positron-emission tomography in esophageal cancer: staging and assessment of therapeutic response. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 17, No. 1, pp. 29-37). WB Saunders.
- Espat, N. J., Jacobsen, G., Horgan, S., Donahue, P. (2005). Minimally invasive treatment of esophageal cancer: laparoscopic staging to robotic esophagectomy. *The Cancer Journal*, 11(1), 10-17.
- European Society for Medical Oncology (2012). *Esophageal cancer: a guide for patients - Information based on ESMO Clinical Practice Guidelines*. The ESMO / Anticancer Fund Publishing.
- Fakhrian, K., Gamisch, N., Schuster, T., Thamm, R., Molls, M., & Geinitz, H. (2012). Salvage radiotherapy in patients with recurrent esophageal carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie*, 188(2), 136-142.
- Ferhatoglu, M. F., & Kivilcim, T. (2017). Anatomy of Esophagus. In *Esophageal Abnormalities*. IntechOpen.
- Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F. Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. <https://gco.iarc.fr/today>. (20.10.2020).
- Gerson, L. B. (2009). Endoscopic Mucosal Resection for Early Esophageal Cancer—Replacement for Esophagectomy. *Gastroenterology*, 136(1), 359-360.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration (2017). Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol*, 3, 524–548.
- Gong, G., Wang, R., Guo, Y., Zhai, D., Liu, T., Lu, J., ... & Yin, Y. (2013). Reduced lung dose during radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma: VMAT combined with active breathing control for moderate DIBH. *Radiation Oncology*, 8(1), 291.
- Guo, L. W., Huang, H. Y., Shi, J. F., Lv, L. H., Bai, Y. N., Mao, A. Y., Zhu, X. Y. (2017). Medical expenditure for esophageal cancer in China: a 10-year

- multicenter retrospective survey (2002–2011). *Cancer Communications*, 36(1), 1-12.
- Holmes, R. S., & Vaughan, T. L. (2007). Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. In *Seminars in radiation oncology* (Vol. 17, No. 1, pp. 2-9). WB Saunders.
- Hooi, J. K., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Chan, F. K. (2017). Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 153(2), 420-429.
- Howlader, N., Noone, A. M., Krapcho, M. (2019). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/, (20.10.2020).
- Hoyo, C., Cook, M. B., Kamangar, F., Freedman, N. D., Whiteman, D. C., Bernstein, L., Wu, A. H. (2012). Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *International journal of epidemiology*, 41(6), 1706-1718
- Hug, E. B., DeVries, A., Thornton, A. F., Munzenrider, J. E., Pardo, F. S., Hedley-Whyte, E. T., Ojemann, R. (2000). Management of atypical and malignant meningiomas: role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. *Journal of neuro-oncology*, 48(2), 151-160.
- Ilson, D. H., & van Hillegersberg, R. (2018). Management of patients with adenocarcinoma or squamous cancer of the esophagus. *Gastroenterology*, 154(2), 437-451.
- Imdahl, A., Hentschel, M., Kleimaier, M., Hopt, U. T., Brink, I. (2004). Impact of FDG-PET for staging of oesophageal cancer. *Langenbeck's archives of surgery*, 389(4), 283-288.
- Islami, F., & Kamangar, F. (2008). *Helicobacter pylori* and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer prevention research*, 1(5), 329-338.
- Jansson, C., Plato, N., Johansson, A. L. V., Nyren, O., Lagergren, J. (2006). Airborne occupational exposures and risk of oesophageal and cardia adenocarcinoma. *Occupational and Environmental Medicine*, 63(2), 107-112.
- Keall, P., Mageras, G. (2004). Managing respiratory motion in radiation therapy. *AAPM 46th Annual Meeting*, TG 76 Task Group.
- Kubo, A., Levin, T. R., Block, G., Rumore, G. J., Quesenberry Jr, C. P., Buffler, P., & Corley, D. A. (2008). Dietary patterns and the risk of Barrett's esophagus. *American journal of epidemiology*, 167(7), 839-846.
- Kumar, V. K. V., Sagar, R., Matthew, J. (2019). Squamous Cell Carcinoma: Esophagus. <https://www.intechopen.com/books/squamous-cell-carcinoma-hallmark-and-treatment-modalities/squamous-cell-carcinoma-esophagus> (20.10.2020).
- Lacroix, O., Couttenier, A., Vaes, E., Cardwell, C. R., De Schutter, H., & Robert, A. (2019). Statin use after diagnosis is associated with an increased survival in esophageal cancer patients: a Belgian population-based study. *Cancer Causes & Control*, 30(4), 385-393.

- Langen, K. M., Jones, D. T. L. (2001). Organ motion and its management. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 50(1), 265-278.
- Lin, C.-Y., Huang WY, Jen YM et al (2013) Dosimetric and Efficiency Comparison of High-Dose Radiotherapy for Esophageal Cancer: Volumetric Modulated Arc Therapy Versus Fixed-Field Intensity-Modulated Radiotherapy. *Diseases of The Esophagus* 27(6): 585-590
- Lin, Y., Totsuka, Y., Shan, B., Wang, C., Wei, W., Qiao, Y., He, Y. (2017). Esophageal cancer in high-risk areas of China: research progress and challenges. *Annals of epidemiology*, 27(3), 215-221.
- Lin SH, Wang L, Myles B, Thall PF, Hofstetter WL, Swisher SG, et al. (2012) Propensity score-based comparison of long-term outcomes with 3-dimensional conformal radiotherapy vs. intensity modulated radiotherapy for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:1078±1085
- Lindkvist, B., Johansen, D., Stocks, T., Concin, H., Bjørge, T., Almquist, M., Jonsson, H. (2014). Metabolic risk factors for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: a prospective study of 580 000 subjects within the Me-Can project. *BMC cancer*, 14(1), 103.
- Liu, C., Gao, X. (2018). Determination of radiotherapy target volume for esophageal cancer. *Precision Radiation Oncology*, 2(2), 52-60.
- Liu, J., Wang, J., Leng, Y., & Lv, C. (2013). Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *International journal of cancer*, 133(2), 473-485.
- Lorchel F, Dumas JL, Noël A, Wolf D, Bosset JF, Aletti P (2006). Esophageal cancer: determination of internal target volume for conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*, 80:327–332
- Malik, S., Sharma, G., Sanaka, M. R., Thota, P. N. (2018). Role of endoscopic therapy in early esophageal cancer. *World journal of gastroenterology*, 24(35), 3965.
- Marshall, B., & Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The lancet*, 323(8390), 1311-1315.
- Martin, S., Chen, J. Z., Dar, A. R., & Yartsev, S. (2011). Dosimetric comparison of helical tomotherapy, RapidArc, and a novel IMRT & Arc technique for esophageal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology* 101(3): 431-437.
- Mills, S. E. (2007). *Histology for Pathologists*, 3rd edn. Philadelphia; Lippincott Williams Wilkins.
- Moffitt (2020). 3D CRT (Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy). <https://moffitt.org/treatments/radiation-therapy/3d-crt-three-dimensional-conformal-radiation-therapy/> (06.11.2020).
- Montgomery, E. A. (2014). Oesophageal Cancer. In: Stewart BW, Wild CP (Eds) *World Cancer Report 2014*. World Health Organization.
- Nie, S., Chen, T., Yang, X., Huai, P., Lu, M. (2014). Association of helicobacter pylori infection with esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Diseases of the Esophagus*, 27(7), 645-653.

- Njei, B., McCarty, T. R., & Birk, J. W. (2016). Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: a SEER database analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 31(6), 1141-1146.
- Offermans, N. S., Vermeulen, R., Burdorf, A., Goldbohm, R. A., Keszei, A. P., Peters, S., van den Brandt, P. A. (2014). Occupational asbestos exposure and risk of esophageal, gastric and colorectal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study. *International journal of cancer*, 135(8), 1970-1977.
- Palma DA, Senan S, Tsujino K et al (2013) Predicting Radiation Pneumonitis After Chemoradiation Therapy for Lung Cancer: An International Individual Patient Data Meta-Analysis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 85(2): 444-450.
- Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, Beaudre A, Blanchard P, el Nemr M, Azoury F, al Hamokles H, Lefkopoulos D, Girinsky T: Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 82:1522–1527.
- Pickens, A., Orringer, M. B. (2003). Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer. *The Annals of thoracic surgery*, 76(4), 1367-1369.
- Prasad, G. A., Wu, T. T., Wigle, D. A., Buttar, N. S., Wongkeesong, L. M., Dunagan, K. T., Wang, K. K. (2009). Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 137(3), 815-823.
- Qin, J., Zhu, H. D., Guo, J. H., Ni, C. F., Wu, P., Xu, H., Teng, G. J. (2019). Factors associated with overall survival and relief of dysphagia in advanced esophageal cancer patients after 125I seed-loaded stent placement: a multicenter retrospective analysis. *Diseases of the Esophagus*, 32(12), doz012.
- Rehnan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F., Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 371(9612), 569-578.
- Rice, T. W., Blackstone, E. H., Rusch, V. W. (2010). of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Annals of surgical oncology*, 17(7), 1721-1724.
- Richter, J. E., Castell, D. O. (2012). *The Esophagus*. Wiley Online Books.
- Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K., Shimizu, S., Van Herk, M., Lebesque, J. V., & Miyasaka, K. (2002). Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(4), 822-834.
- Sgourakis, G., Gockel, I., Radtke, A., Musholt, T. J., Timm, S., Rink, A., Lang, H. (2010). Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Digestive diseases and sciences*, 55(11), 3031-3040.
- Shier, D., Butler, J., & Lewis, R. (2018). *Hole's essentials of human anatomy & physiology*. 13th Edition, McGraw-Hill Education.

- Shimizu, S., Shirato, H., Ogura, S., Akita-Dosaka, H., Kitamura, K., Nishioka, T., Miyasaka, K. (2001). Detection of lung tumor movement in real-time tumor-tracking radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 51(2), 304-310.
- Shridhar, R., Almhanna, K., Meredith, K. L., Biagioli, M. C., Chuong, M. D., Cruz, A., Hoffe, S. E. (2013). Radiation therapy and esophageal cancer. *Cancer Control*, 20(2), 97-110.
- Smyth, E. C., Lagergren, J., Fitzgerald, R. C., Lordick, F., Shah, M. A., Lagergren, P., & Cunningham, D. (2017). Oesophageal cancer. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-21.
- Steffen, A., Schulze, M. B., Pischon, T., Dietrich, T., Molina, E., Chirlaque, M. D., Mattiello, A. (2009). Anthropometry and esophageal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 18(7), 2079-2089.
- Tong, D., Law, S. (2018). Esophageal Squamous Cell Cancer: Pathogenesis and Epidemiology. In *Esophageal Cancer* (pp. 15-20). Springer, Cham.
- Tu, L., Sun, L., Xu, Y., Wang, Y., Zhou, L., Liu, Y., ... & Gong, Y. (2013). Paclitaxel and cisplatin combined with intensity-modulated radiotherapy for upper esophageal carcinoma. *Radiation Oncology*, 8(1), 75.
- Turati, F., Edefonti, V., Bosetti, C., Ferraroni, M., Malvezzi, M., Franceschi, S., Serraino, D. (2013). Family history of cancer and the risk of cancer: a network of case-control studies. *Annals of oncology*, 24(10), 2651-2656.
- Turati, F., Negri, E., Vecchia, C. L. (2014). Family history and the risk of cancer: genetic factors influencing multiple cancer sites. *Rev Anticancer Ther*, 14, 1-4.
- Umar, S. B., & Fleischer, D. E. (2008). Esophageal cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 5(9), 517-526.
- Van Loon, K., Mwachiro, M. M., Abnet, C. C., Akoko, L., Assefa, M., Burgert, S. L., Iyer, P. G. (2018). The African esophageal cancer consortium: a call to action. *Journal of global oncology*, 4, 1-9.
- Vedam, S. S., Keall, P. J., Kini, V. R., Mostafavi, H., Shukla, H. P., & Mohan, R. (2002). Acquiring a four-dimensional computed tomography dataset using an external respiratory signal. *Physics in Medicine & Biology*, 48(1), 45.
- Vivekanandan N, Sriram P, Kumar SA, Bhuvanewari N, Saranya K (2012). Volumetric modulated arc radiotherapy for esophageal cancer. *Med Dosim*, 37:108-113.
- Wang, D., Yang, Y., Zhu, J., Li, B., Chen, J., & Yin, Y. (2011). 3D-conformal RT, fixed-field IMRT and RapidArc, which one is better for esophageal carcinoma treated with elective nodal irradiation. *Technology in cancer research & treatment*, 10(5), 487- 49
- Wong JW, Sharpe MB, Jaffray DA, Kini VR, Robertson JM, Stromberg JS, Martinez AA (1999). The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44:911-919

- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2018). Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. <https://dietandcancerreport.org>. (20.10.2020).
- Wu Z, Xie C, Hu M et al (2014) Dosimetric Benefits of IMRT and VMAT in The Treatment of Middle Thoracic Esophageal Cancer: Is The Conformal Radiotherapy Still An Alternative Option?. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 15(3): 93-101.
- Yamashita H, Kida S, Sakumi A, Haga A, Ito S, Onoe T, Okuma K, Ino K, Akahane M, Ohtomo K, Nakagawa K: Four-dimensional measurement of the displacement of internal fiducial markers during 320-multislice computed tomography scanning of thoracic esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, 79:588–595.
- Yu, C. X. (1995). Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Physics in Medicine Biology*, 40(9), 1435.
- Zhao, Y., Guo, C., Hu, H., Zheng, L., Ma, J., Jiang, L., Li, H. (2017). Folate intake, serum folate levels and esophageal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis. *Oncotarget*, 8(6), 10458.

HAM VERİLER

FORMLAR



PATENT HAKKI İZİNİ



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ÖZOFAGUS KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE HASTA
SOLUNUM HAREKETİNİN DOZ DAĞILIMINA ETKİSİNİN
FARKLI PLANLAMA TEKNİKLERİ İLE ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLIK RAPORU

| | | | |
|-------------------|---------------------|-----------|------------------|
| %8 | %6 | %2 | %4 |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

BİRİNCİL KAYNAKLAR

| | | |
|----------|---|---------------|
| 1 | kanserledans.org İnternet Kaynağı | %1 |
| 2 | Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi | %1 |
| 3 | Submitted to Ege Üniversitesi Öğrenci Ödevi | %1 |
| 4 | Submitted to Istanbul Aydın University Öğrenci Ödevi | %1 |
| 5 | nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı | %1 |
| 6 | www.kansertedavisi.web.tr İnternet Kaynağı | <%1 |
| 7 | hdl.handle.net İnternet Kaynağı | <%1 |
| 8 | Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBİTAK) | <%1 |