

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Toraks Yerleşimli Özofagus Kanseri Tanılı Olgularda 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) ve Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) Tekniğinin Dozimetrik Karşılaştırması: Retrospektif Çalışma

Habibe ALTAŞ, Meral KURT, Sema GÖZCÜ TUNÇ, Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŞ,
Candan DEMİRÖZ ABAKAY, Burcu İBİCİOĞLU, Ece Ayfer CURA,
Abdulhamit TURAN

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

ÖZET

Bu çalışmanın amacı; özofagus kanserinin radyoterapi ile tedavisinde kullanılan üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3BKRT) ve Hacimsel Ayarlı Ark Terapi (VMAT) tekniklerinin, hedef hacmi sararken riskli organları korumadaki etkilerini görmek ve kendi verilerini elde etmek; elde ettiğimiz bu retrospektif dozimetrik sonuçları birbirleriyle karşılaştırmaktır. Bu çalışma için; 10 küratif radyoterapi ile tedavi edilen toraks yerleşimli özofagus kanseri tanılı hasta seçildi. Fraksiyon dozu 1,8 Gy ve toplam doz 54 Gy olacak şekilde planlar hazırlandı. İki teknik arasında kritik organ dozu (OAR), Konformite İndeksi (CI) ve Homojenite İndeksi (HI) karşılaştırıldı. Yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda PTV54'e ait değerlerin analizinde 3BKRT ve VMAT arasında sadece CI değerinde anlamlı fark görülmüştür (p=0,002). Akciğerin V₅ ve V₁₀ incelendiğinde en düşük değer 3BKRT tekniğinde görülmüştür (sırasıyla p=0,005, p=0,013). Kalbin en düşük V₄₀ değeri ise VMAT tekniğinde elde edilmiştir (p=0,002). Ayrıca, Spinal kord D_{max} değeri için bakıldığında VMAT tekniği 3BKRT'ye göre düşük değerlere sahiptir (p=0,001). Çalışmamızın sonucunda doz homojenliği ve riskli organlar açısından her iki teknikte kullanılabilir görülmesine rağmen ileri yaşta bu hastalarda etki eden komorbiditeler göz önüne alındığında VMAT tekniği kullanımının tercih olabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Özofagus kanseri. Radyoterapi. VMAT. 3BKRT.

Dosimetric Comparison of 3 Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) Technique in Cases of Diagnosed Thoracic Esophageal Cancer Patients: A Retrospective Study

ABSTRACT

The purpose of this study is; to see the effects of protecting critical organs while achieved target volume of three dimensional conformal Radiotherapy (3DCRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) techniques that is used in radiotherapy treatment of esophageal cancer and obtain their own data; to compare these retrospective dosimetric results which is obtained to each. For this study, 10 patients that was treated curative radiotherapy in cases of diagnosed thoracic esophageal cancer were selected. Plans were prepared in terms of the fraction dose would be 1,8 Gy and totally 54 Gy. Critical organs, Conformity Index (CI) and Homogeneity Index (HI) were compared between two techniques. As a results of dosimetric comparison showed no statistical difference for only CI value between 3DCRT and VMAT, when the analysis of values PTV54 (p=0,002). The values of the lung V₅ and V₁₀ analyzed, was seen the lowest values in 3BKRT technique (p=0,005 and p=0,013, respectively). The lowest V₄₀ value of the heart was obtained with VMAT technique (p=0,002). Additionally, for the D_{max} value of Spinal Cord, VMAT technique has lower values than 3DCRT (p=0,001). As results of our study, although both techniques could be seemed to be able to use in terms of dose homogeneity and risk of organs, The VMAT techniques should be preferred to use with consider of comorbidities affecting these older patients.

Key Words: Esophageal cancer. Radiotherapy. VMAT. 3DCRT.

Geliş Tarihi: 7 Haziran 2018

Kabul Tarihi: 16 Temmuz 2018

Yüksek Lisans Öğrencisi Habibe ALTAŞ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Tel.: 0553 653 7071
E-posta: habibealtas@gmail.com

Özofagus kanserleri, özofagogastrik bileşke tümörleri ve mide kanserleri ile birlikte üst gastrointestinal sistem tümörlerini oluşturur; insidansı ve mortalitesi yüksek olan malignitelerdir. Dünya genelinde önemli bir sağlık problemi olup, görülme sıklığı belirgin coğrafi değişkenlik gösterir. Kadınlara nazaran erkeklerde daha sık görülmektedir ve sıklık bakımında dünyada 6. sırada, kansere bağlı ölümlerde ise 4. sırada yer al-

maktadır¹. Amerika Birleşik Devletleri SEER 2017 verilerine göre; tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaları ve 16,940 yeni özofagus kanseri tanısı konulurken ve 15,690'da ölüm görüerek ile % 2,6'sını oluşturduğu saptanmaktadır. 5 yıllık sağ-kalım oranının 2007-2013 yılları arası verilerine göre %18,8 olduğu kaydedilmiştir². Bu sonuçlara göre hastalığın tanı anında çoğunda ileri evre olduğu görülmektedir³. Ülkemizde, özellikle Doğu Anadolu Bölgesinde mide kanseri ile birlikte ilk sıralardaki kanserler arasında yer almaktadır⁴.

Skuamoz hücreli karsinom (SCC) ve adenokarsinom (AC) histopatolojileri özofagus karsinomunun en çok görülen iki tipidir. Ancak SCC daha sık görülmektedir. Özofagus kanserleri çoğunlukla tanı sırasında lokal ileri evrede olmaları nedeni ile tedavisi zor kanserlerdir. Temel tedavi şekli olan cerrahi tedavi sonrasında görülen yüksek lokal ve sistemik nüks oranları ile düşük sağ kalım süreleri, tek başına cerrahinin lokal ileri evre tümörlerde yeterli olmadığını göstermiştir⁵. Özofagus kanserlerinde tek başına cerrahi ile radyoterapiyi karşılaştıran çalışma yoktur. Örneğin servikal özofagus karsinomunda cerrahi tedavi genelde farinks, larinks, tiroid bezi ve proksimal özofagusun rezeksiyonunu gerektirdiğinden morbiditesi çok yüksektir ve bu lezyonlarda erken evrede bile küratif kemoradyoterapi tercih edilmektedir⁶.

Özofagus kanserinde RT için literatüre bakıldığında küratif tedavi yaklaşımı doz aralığı 45-60 Gy olarak belirtilmiştir^{7,8}. Son yıllarda hızla gelişen teknoloji sayesinde radyasyon tedavisinde çok daha etkin ve daha az yan etki içeren tedavi teknikleri geliştirilmiştir. Yoğunluk ayarlı RT (IMRT), görüntü kılavuzluğunda RT (IGRT), PET ve MR füzyonu ile planlama, VMAT ve solunum ayarlı RT gibi teknikler ülkemizde birçok merkezde kullanılmaktadır.

Bu çalışmada 10 torasik özofagus kanseri tanılı hastanın primer tümör veya nodu tutulma riski taşıyan subklinik hastalığına göre 45-54 Gy hedef dozları tanımlanarak 3BKRT, ve VMAT tekniklerinin sanal planları yapılıp, PTV hacimlerinin yeterli dozu alması ve bununla birlikte sağlıklı dokular için dozimetrik karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır. Akciğer, kalp, spinal kord, karaciğer, ve böbrekler gibi riskli organların aldığı radyasyon dozları karşılaştırılıp, tedavi için hangi tekniğin daha uygun olduğu saptanmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 2011 ve 2016 yılları arasında küratif tedavi görmüş hastalar arasından 10 torasik özofagus kanseri tanılı hasta Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınan 20 Mart 2018 tarihli 2018-6/10 nolu karar onayı ile incelendi.

Hasta evrelemeleri American Joint Committee on Cancer (AJCC) göre ve kanserin sınıflandırılması ise kaynaklandığı epitele göre yapılmıştır^{9,11}. Hastalara ait karakteristik bilgiler Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Hasta Karakteristiği ve PTV hacim bilgileri

Hasta sayısı	Kadın	6
	Erkek	4
Yaş	Ortalama	58
	Yaş aralığı	41-71
Sınıflandırılması	SCC*	10
	AC#	0
Hastalık Evrelemesi	Evre IIA	T3N0 (n=3)
	Evre III	T3N1 (n=3)
	Evre IV	T4N1 (n=2)
	Evre IVA	T3N1M1 (n=1)
	Evre IVB	T4N1M1 (n=1)
PTV54 Hacmi (cc)	Ortalama	83,48
	Hacim aralığı	22,19-158,71
Tüm Hacim (cc)	Ortalama	1314,71
	Hacim aralığı	588,54-2003,96

(SCC: skuamoz hücreli karsinom; AC: adenokarsinom; n: hasta sayısı; PTV54: 54 Gy'lik doz alan planlanan tedavi hacmi)

Bu hastaların; Siemens Somatom Emotion Duo Bilgisayarlı Tomografi Simülasyon Cihazı ile elde edilen üç boyutlu rekonstrüksiyon kesit görüntüleri arşivden çekilerek, dijital ortamda DICOM (Digital Imaging And Communications in Medicine) aracılığı ile CMS XIO 5.00 Tedavi Planlama Sistemi (TPS) ve Monaco 5.1 TPS'ne tedavi planları oluşturulmak üzere gönderildi. Mevcut BT görüntüleri üzerine radyasyon onkoloğu tarafından RTOG1010 (Radiation Therapy Oncology Group) protokollerine uygun GTV, CTV, PTV ve kritik organların (akciğer, kalp, spinal kord vs.) konturlamaları yapıldı. Günlük fraksiyon dozu 1,8 Gy ve toplam 54 Gy olacak şekilde VMAT tedavisi için eşzamanlı birleştirilmiş boost (SIB) tekniği ile planlar hazırlanmıştır. 3BKRT tekniğinde ise öncelikle 1,8 Gy ve toplamda 45 Gy çıkılmış daha sonra 50,4 ve 54'lük tedavi hacimlerine iki boost uygulaması ile çıkılmıştır. VMAT planları için PTV'nin en az %98'inin, reçete edilen dozun %98'ini, konformal planlama ise bunu sağlayacak şekilde optimizasyon yapıldı. Tüm planlar için tolere edilen riskli organ doz sınırlamaları Radiation Therapy Oncology Group (RTOG-1010) ve Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC) protokolleri baz alınarak uygulanmıştır ve bu sınırlar Tablo II'de verilmiştir^{12,13}.

Özofagus Kanserinde Radyoterapi Tedavisi

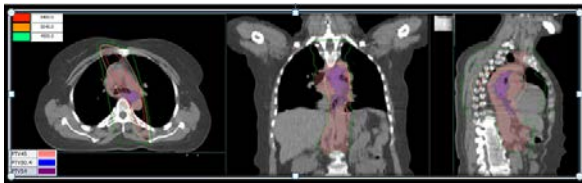
Tablo II. Kritik Organlara Ait RTOG ve QUANTEC'te Belirtilen Doz Sınırları

Organ	Tanımlama	Ölçüm	Protokol Sınırı	Kabul Edilebilir Sınır
Akciğerler	Sağlıklı akciğer dokusu	Maks. Doz (Gy, 0,03)	≤ % 110 Rx# doz	≤ %113 Rx doz
Kalp	Kalp & Perikardiyum	Ortalama Doz (Gy)	≤ 20 Gy	≤ 21 Gy
		V ₃₀	≤ %20	≤ %25
		V ₂₀	≤ %25	≤ %30
		V ₁₀	≤ %40	≤ %50
		V ₅	≤ %50	≤ %55 ya da ≤ %65*
Böbrekler	Her iki böbrek için	Maks. Doz (Gy, 0,03)	≤ 45 Gy	≤ 50 Gy
		V ₂₀	≤ %30	≤ %40
Spinal kord	Spinal kord	Maks. Doz (Gy, 0,03)	≤ 45 Gy	≤ 50 Gy
Karaciğer	Karaciğer	Ortalama Doz (Gy)	≤ 21 Gy	≤ 25 Gy
		V ₃₀	≤ %30	≤ %40

*QUANTECH, #Rx: Reçete edilen doz.

Tedavi Planlaması

Tüm 3BKRT tedavi planları 3 hedef hacim, primer tümör 54 Gy, tutulmuş lenf nodları 50.4 Gy tutulma riski taşıyan bölgeler 45 Gy olacak şekilde planlandı. 45 Gy'lik hacime 25 fraksiyonda ışınlar anterior (AP) ve posterior (PA) olarak kliniğimizde de uyguladığımız şekilde planlar oluşturuldu. Kalp dozunun yüksek olmasını önlemek amacıyla AP alanı sol ventrikül seviyesinde 350°-345° olan açılar kullanılmıştır. 50.4 Gy'e 3 fx /180 cGy 'lik boost1 ve 54 Gy'e 2 fx/180 cGy 'lik boost2 planları oluşturularak çıkmıştır. Boost1 ve Boost2 planları için ışın açıları oblik olacak şekilde oluşturulmuştur. Tüm tedavi planları, Elekta XIO tedavi planlama sistemi üzerinde ve Collapsed Cone algoritması kullanılarak yapılmıştır. Bütün planlar 6 ve 15 MV enerji kullanılarak hazırlanmış ve gereken ışınlar için wedge faktörü kullanılmıştır (Şekil 1).

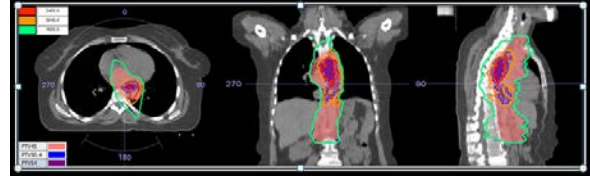


Şekil 1.

3BKRT tedavi planlamasına ait izodoz görüntü kesitleri

Tüm VMAT planları Monaco TPS kullanılarak hazırlanmıştır. PTV54, PTV50 ve PTV45 olan tümör hacimlerine SIB yöntemiyle fraksiyon başına 1.8 Gy'den 54 Gy'e çıkmıştır. CT görüntülerinde hasta pozis-

yonlarında kolları yanda olan hastalar sebebiyle ortak plan olması ve akciğer için protokolde belirlenen doz sınırını da sağlamak için planlar ön-arka olacak şekilde parçalı ark kullanılarak hazırlanmıştır. Parçalı olarak verilen bu açılar 180°-40°, 310°-100° ve 140°-40° olarak ayarlanmış ve ışın enerjisi için 6 MV seçilmiştir. Tüm planlar Monaco TPS'te Monte Carlo algoritması kullanılarak hazırlanmış ve grid boyutu 0,3 cm olarak ayarlanmıştır (Şekil 2).



Şekil 2.

VMAT tedavi planlamasına ait izodoz görüntü kesitleri

İstatistiksel Analiz ve Plan Değerlendirmesi

Tanımlanan dozu PTV'ye verebilecek birden fazla tedavi planı yapılabilir ve bunlardan hangisinin daha uygun olduğuna karar vermek için minimum tümör dozu, maksimum kritik organ dozu gibi belirli parametrelere bakılmaktadır¹⁴. Radyasyon onkolojisi klinik uygulamasında, 3 boyutlu konformal planı değerlendirmek ve günümüzde de bir çok teknik için ortak olarak kullanılan en önemli parametrelerden biri olan doz-hacim histogramı (DVH) kavramı üzerine odaklanmıştır. Bu histogram ile doku hacmi eşit oranlara bölünür, bu oranlar başına düşen dozun hesaplanması sağlanır. Böylece tümör ve normal doku hacmi içindeki orantısız doz dağılımı grafik olarak görülebilmektedir¹⁵.

Ayrıca RTOG tarafından tüm kanser olgularının tedavi plan kalitelerini değerlendiren ve kolayca kullanılabilen kavramlar tanımlanmıştır. Tedavi uygunluk endeksi yani CI, ve Uluslar arası radyasyon ölçümleri ve birimleri komisyonu (ICRU) tarafından da önerilen HI gibi değerlere bakılmaktadır. CI 1'e eşit bulunduğu ideal tedavi tümör uyumunun sağlandığı söylenebilir. Ancak pratikte 1'den farklı olduğu durumlar söz konusu olduğunda eğer 1'den küçük ise hedef hacmin bir bölümünün kısmen ışınlandığını ve uygun bir ışınlama yapılmadığını gösterir. Eğer 1'den büyük ise protokolde belirtilen sınıra kadar kabul edilebilir, fakat sınırlar ihlal edilirse yapılmış olan tedavinin düzeltilmesi gerekir¹⁶.

$$HI_{ICRU83} = \frac{D_{\%2} - D_{\%98}}{D_{\%50}}$$

D_{%2}: PTV'nin %2'sinin aldığı doz, D_{%50}: PTV'nin %50'sinin aldığı doz, D_{%98}: PTV'nin %98'inin aldığı doz olarak tanımlanır.

$$CI_{Paddick} = \frac{TV_{PIV}^2}{TV \times PIV}$$

TV_{PIV}: reçete edilen izodoz hacminin hedef hacmi kapladığı alan, TV: hedef hacim, PIV: reçete edilen izodoz hacmi olarak tanımlanır.

İstatistiksel analizde torasik özofagus kanseri tanımlı 10 hastanın, 2 farklı teknik ile elde edilen verilerinin normal dağılıma uygunluğuna "IBM Statistics Viewer Version 20" adlı istatistiksel veri analiz programı kullanılarak "Shapiro-Wilk" testiyle bakılmıştır. Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler için "Independent Paired T-test" uygulanmış ve farkları tanımlayıcı terimler olarak ortalama ve standart sapma kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler için "Man-Whitney U" testi uygulanmış ve farkları tanımlayıcı terimler olarak medyan, minimum ve maksimum kullanılmıştır.

Bulgular

Yapılan istatistiksel karşılaştırma sonucunda Tablo III'te gösterilen PTV54'e ait değerlerin analizinde 3BKRT ve VMAT arasında D₁ (p=0,704), D₂ (p=0,585), D₅ (p=0,564), D_{mean} (p=0,467), D₉₅ (p=0,218), D₉₈ (p=0,407) ve HI (p=0,912), değerlerine bakıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Sadece CI (p=0,002) değeri için VMAT ve 3BKRT arasında anlamlı fark bulunmuş ve VMAT tekniğinde yapılan planlarla daha konformal bir doz sarımı elde edilmesi sonucuna varılmıştır. Planlara ait MU değerlerine bakıldığında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır; ancak VMAT tekniğinde 3BKRT'ye göre ortalama değerlerin daha düşük değere sahip olduğu görülmüştür (Tablo IV).

Tablo III. 3BKRT ve VMAT Tekniğinde PTV54'e Ait Veriler

	3BKRT	VMAT	p-değeri
D ₁ (Gy)	57,42±1,04	57,42±0,87	0,704
D ₂ (Gy)	57,40±1,06	57,16±0,79	0,585
D ₅ (Gy)	57,04±1,09	56,80±0,65	0,564
D _{mean} (Gy)	54,98±1,29	55,30±0,31	0,467
D ₉₅ (Gy)	53,45 (55,40; 55,90)	53,92 (53,54; 54,98)	0,218
D ₉₈ (Gy)	53,23±1,10	53,54±0,34	0,407
CI	1,05 (0,98; 1,05)	1,01 (0,99; 1,02)	0,002*
HI	0,06 (0,05; 0,12)	0,06 (0,05; 0,09)	0,912
MU	912,6 (780,6; 1078,9)	544,8 (486,5; 1273)	0,063

*İstatistiksel anlamlı fark var. CI: Konformite indeksi, HI: Homojenite indeksi, MU: Monitor Unit. {Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyenler ise ortanca (minimum; maksimum) şeklinde yazılmıştır.}

Kritik organlar için Tablo V'de gösterilen değerlere bakıldığında akciğere ait V₂₀ (p=0,250), V₃₀ (p=0,250) ve D_{mean} (p=0,250) değerleri için 2 teknik arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Ancak V₅ ve V₁₀ değeri için 3BKRT tekniği sırasıyla %61,08±11,48 ve %37,48±7,73 değeri ile VMAT tekniğine göre üstün bulunmuştur (p= 0,005 ve p=0,017). Kalbin V₃₀ (p=0,052) ve D_{mean} (p=0,958) değerine baktığımızda ise her iki teknik arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamış; ancak kalbin V₄₀ değeri için VMAT tekniğinin üstün olduğu görülmüştür (p=0,002). Spinal kord için V₅₀ değerinde iki teknik arasında istatistiksel anlamlılık bulunmazken (p=0,296), V₄₅ (p<0,001) ve D_{max} (p=0,001) değerleri için bakıldığında VMAT tekniği ile 3BKRT'ye göre üstün sonuçlar elde edilmiştir. Karaciğer için yapılan analiz sonucunda her iki teknik için de V₃₀ (p=0,220) ve D_{mean} (p=0,339) değerleri için istatistiksel anlamlılık çıkmamıştır. Sağ böbreğe ait V₂₀ (p=0,912) ve

Tablo IV. 3BKRT ve VMAT Tekniğinde PTV50,4 ve PTV45'e Ait Veriler

	PTV50,4			PTV45		
	3BKRT	VMAT	p-değeri	3BKRT	VMAT	p-değeri
D1 (Gy)	57,53±1,08	57,51± 0,75	0,960	56,81±2,06	56,91± 1,35	0,904
D2 (Gy)	57,22±1,18	57,11± 0,74	0,812	56,44±2,03	56,34±1,24	0,900
D5 (Gy)	56,70±1,20	56,59± 0,68	0,810	55,79±2,03	55,51±1,20	0,716
Dmean (Gy)	53,63 (52,24; 55,40)	55,81 (53,49; 54,67)	0,579	50,91±1,68	50,71±1,02	0,768
D95 (Gy)	49,80 (49,40; 51,80)	50,68 (50,11; 51,29)	0,052	44,37±0,25	45,70±0,37	<0,001*
D98 (Gy)	48,88±1,20	49,84±0,35	0,027*	4213±0,85	44,65±0,47	<0,001*
CI	1,04 (0,99; 1,05)	1,00 (0,98; 1,01)	0,019*	1,00 (0,98; 1,02)	1,00 (0,98; 1,07)	0,764
HI	0,16 (0,01; 0,19)	0,13 (0,12; 0,15)	0,009*	0,28±0,43	0,23±0,17	0,003*

*İstatistiksel anlamlı fark var. CI: Konformite indeksi, HI: Homojenite indeksi, MU: Monitor Unit. {Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermeyenler ise ortanca (minimum; maksimum) şeklinde yazılmıştır.}

Özofagus Kanserinde Radyoterapi Tedavisi

D_{mean} ($p=0,393$) değerleri ile Sol böbreğe ait V_{20} ($p=0,481$) ve D_{mean} ($p=0,971$) değerleri için iki teknik arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Sağlıklı dokunun V_5 ($p=0,107$), V_{10} ($p=0,171$), V_{20} ($p=0,577$) değerleri için her iki teknik arasında fark gösterilememiş ancak D_{95} değeri için 3BKRT tekniği üstün bulunmuştur ($p=0,005$).

Tablo V. Kritik Organlara Ait İstatistiksel Karşılaştırma Değerleri

Kritik Organlar	3BKRT	VMAT	p-değeri
Total Akciğer			
V5 (%)	61,08±11,48	65,19±3,34	0,005*
V10 (%)	37,48±7,73	44,74±3,00	0,013*
V20 (%)	26,63±6,00	28,98±2,94	0,280
V30 (%)	20,24±5,07	19,75±3,45	0,804
Dmean (Gy)	15,01 (10,92; 17,83)	14,96 (13,65; 19,10)	0,912
Kalp			
V30 (%)	43,52 (15,70; 49,55)	27,02 (1,24; 46,75)	0,052
V40 (%)	27,07±12,10	10,56±7,10	0,002*
Dmean (Gy)	23,23±5,03	23,34±3,51	0,958
Spinal kord			
V45 (%)	33,79±21,25	4,64±6,69	<0,001*
V50 (%)	0 (0; 0,7)	0	0,296
Dmax (Gy)	49,77 (46,69; 50,66)	46,37 (40,76; 48,38)	0,001*
Karaciğer			
V30 (%)	17,8±13,27	11,32±9,15	0,220
Dmean (Gy)	12,53±8,78	9,22±6,04	0,339
Sağ Böbrek			
V20 (%)	0 (0; 29,66)	0 (0; 20,81)	0,912
Dmean (Gy)	0,46 (0; 14,12)	0,92 (0; 13,41)	0,393
Sol Böbrek			
V20 (%)	1,15 (0; 40,15)	0 (0; 33,41)	0,481
Dmean (Gy)	2,80 (0; 19,14)	1,9 (0; 16,41)	0,971
Sağlıklı Doku			
V5 (%)	23,21±5,76	28,96±9,02	0,107
V10 (%)	18,42±4,71	22,08±6,61	0,171
V20 (%)	13,53±3,34	14,63±5,17	0,577
D95 (Gy)	0 (0; 20,00)	7,05 (1,5; 32,40)	0,005*

*İstatistiksel anlamlı fark var. {Normal dağılıma uygunluk gösteren veriler için "ortalama±standart sapma", göstermeyenler için ise "medyan (minimum; maksimum)" şeklinde yazılmıştır.}

Yaptığımız çalışmada MU değerleri açısından değerlendirildiğinde en düşük MU medyan değeri 544,8 ile VMAT tekniğinde elde edilmiş olup ikincil kanser riski açısından değerlendirildiğinde 3BKRT'ye göre üstün olarak bulunmuştur.

Tartışma ve Sonuç

Özofagus kanserleri çevresinde birçok riskli organ bulunduran ve bu nedenle tedavi planı hazırlanması oldukça zor olan kanserlerdir. Tanısı diğer kanser türlerine göre daha geç evredeyken konulan özofagus kanserleri; tümörün lokalizasyonuna da bağlı olarak

verilmek istenen palyatif ya da küratif radyasyon tedavisi için farklı güçlükler karşımıza çıkarmaktadır. Özofagusun longitudinal olarak uzun bir organ olduğu ve segmentinin uzun olmasından da kaynaklı olarak primer tümör bölgesinin toraks yerleşimli olmasının yanı sıra mikroskobik veya lenfatik yayılım göstermesi sonucu hangi bölgeye ve ne kadar yayıldığı göz önüne alındığında her hasta için standart bir tedavi şekli oluşturmak güç olmakla birlikte; hastanın özelliklerine ve anatomisine de bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Işınlanması gereken PTV50,4 ve PTV45 hacimleri hastaların böbrek üst kısmını dahil edecek kadar inerken çalışmamızdaki hastaların %50'sinde böbreklerin alt hizasına kadar uzanım gösterdiği görülmüştür.

Çalışmamızda yapılan karşılaştırmanın analizinde PTV54'e ait elde edilen değerler arasında CI dışında anlamlı farklılık bulunmamıştır. CI açısından 3BKRT ve VMAT teknikleri; hedef hacmi istenilen şekilde sarmış ancak VMAT tekniği doz konformitesi açısından 3BKRT'ye göre üstün bulunmuştur. Bu da bize VMAT tekniğinin tedavi sırasında hedef hacmin kendisine, kabul edilen standartlara en yakın şekilde doz verildiğini ve bununla birlikte çevresindeki sağlıklı dokularda 3BKRT'ye göre yüksek dozun hedef hacim dışında daha az olduğunu göstermektedir. HI açısından ise iki teknikte benzer sonuçları vermiştir ve bu sonuca dayanarak her iki teknik için de dozun hedef hacim bölgesindeki dağılımının istatistiksel anlamlılık göstermediğini söyleyebiliriz.

Kritik organların analizinde akciğer değerlendirmesi yapılırken V_5 dozu, radyasyon pnömonisi gelişimi açısından önem taşıyan bir parametredir. $V_5 \leq 70$ akciğer için sınır değeri olarak kabul edilmektedir (17). Yapılan bir başka çalışmada ise sadece dozimetrik faktörler göz önünde bulundurulduğunda, 5 Gy alan akciğer hacminin %60 ve üzerinde olması semptomatik pnömoni gelişmesi için önemli bir faktör olarak belirtilmiştir¹⁸. Total akciğer hacimlerinin DVH karşılaştırılmasına baktığımızda V_5 değeri için yapılan istatistiksel analizde 2 teknik arasında anlamlı fark bulunmakla birlikte; en düşük ortalama değer %61,08±11,48 ile 3BKRT tekniğinde elde edilmiştir ($p=0,005$).

Çalışmamızda akciğerin 10 Gy alan doz hacmine bakıldığında %37,48±7,73 ile 3BKRT'nin en düşük değerlere sahip olduğu bulunmuştur ($p=0,017$). V_{20} , V_{30} ve D_{mean} değerleri arasında istatistiksel farklılık çıkmamıştır ve belirlenen sınır değerlerin altında olduğu görülmüştür. Çalışmamıza benzer olarak; Ling ve ark.'nın 10 hasta üzerinde 3 farklı tedavi tekniğini karşılaştırdıkları çalışmada akciğerin V_5 , V_{10} ve V_{15} değerinin 3BKRT ile daha düşük olduğu (sırasıyla $p=0,087$, $p=0,178$, $p=0,390$), V_{20} ve üzeri dozlar için IMRT tekniğinde düşük sonuçlar elde edildiği bulunmuştur ($p=0,144$) (19).

Kataria ve ark.'nın 10 hasta ile yaptığı çalışmada ise VMAT tekniğinde 180°-180° açısıyla 1 arc ve IMRT tekniğinde 0°, 51°, 102°, 153°, 204°, 255° ve 306° açılarıyla 7 alan planları; toplam doz 45 Gy/25 fraksiyon olacak şekilde hazırlamışlardır. Akciğerin V₅ dozu için en düşük değer %86,48±8,08 ile VMAT tekniğinde elde etmişlerdir (p=0,534). V₁₀ ve V₂₀ değeri için ise en düşük değerler VMAT tekniğinde sırasıyla %61,27±10,07 ve %18,57±7,86 olarak bulunmuşlardır²⁰. Aynı ikili tekniğin karşılaştırmasını yapan Benthuyssen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 40 hasta için toplam doz 50,4 Gy ve fraksiyon başına 1,8 Gy doz olacak şekilde planlar VMAT ve IMRT ile hazırlanıp dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Akciğer için V₅ ve V₂₀ dozu için sırasıyla %58,9 ve %14,6'lık hacim değerleri ile IMRT tekniği düşük daha sonuç vermiş ancak MLD için ise her iki teknikte aynı değerler elde etmişlerdir²¹. Çalışmamıza ait verilerle karşılaştırıldığında Benthuyssen ve ark.'nın elde ettikleri değerlerle uyumlu olduğu ancak Kataria ve arkadaşlarının elde ettiği değerlerle uyumlu olmamakla birlikte; akciğer analizinde elde ettiğimiz V₅, V₁₀ ve V₂₀ değerlerin daha düşük olduğu görülmüştür.

Chandra ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada ise 10 distal özofagus kanserli hasta ile hazırlanan IMRT ve 3KBRT planlarının dozimetrik karşılaştırılması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar; akciğerin V₅ değeri %59,5'lik bir hacim ile 9 alan IMRT için elde edilmiştir. V₁₀ ve V₂₀ için ise 3BKRT tekniği sırasıyla %40,4 ve %19,3 hacim ile en düşük değer veren teknik olarak bulunmuştur (p<0,05)²². Çalışmamıza ait benzer sonuçlar 3BKRT teknik lehine elde etmişlerdir.

Çalışmamızda bir diğer önemli kritik organ olan kalp için elde edilen sonuçlar; V₃₀ ve D_{mean} değerleri için istatistiksel anlamlılık bulunamamış; ancak V₄₀ değeri için elde edilen en düşük değer %10,56±7,10 VMAT tekniği ile saptanmıştır (p=0,002). Choi ve ark. torasik özofagus kanserli hastalarda 3 tekniği dozimetrik olarak karşılaştırmışlardır. 10 hastaya toplam 60 Gy doz 30 fraksiyon olacak şekilde planları hazırlamışlardır. Kalbin V₃₀ ve V₄₀ değerleri için sırasıyla %19,85 ve %1,07 ile IMRT tekniği ile anlamlı fark elde etmişler ve kalp koruması için IMRT tekniğinin 3BKRT yerine tercih edilmesini önermişlerdir²³. Ancak bu dozları sağlarken plan kalitesi için CI değerine bakıldığında ise 3BKRT için 0,31 ve IMRT için 0,56 değerlerini elde etmişlerdir ki; çalışmamızda elde ettiğimiz ve literatürde kabul edilen sınır değerlerle uyumluluk göstermemektedir.

Wang ve ark.'nın yaptıkları bir dozimetrik çalışmada 3 teknik karşılaştırılmıştır. 20 hasta ile yaptıkları bu çalışmada 59,6 Gy'lik toplam doz 34 fraksiyonda uygulanmıştır. Kalbin V₃₀ ve V₄₀ değerleri için Rapidarc tekniği lehine sonuçlar elde etmişlerdir. Kalbin V₄₀ değerinin % 26.03 olarak bildirmişlerdir²⁴. Çalışmamızla yaklaşık bir sonuç görülmüş olmasına rağmen plan değerlendirmesi açısından düşük kalp değeri-

rine karşılık CI ve HI değerleri açısından farklılıklar mevcuttur. Bu bize kalp dozunun sağlamada başarılı olurken hedef hacmin istenilen şekilde dozu sarmadığını göstermektedir.

Özofagus kanserinde, tümör yerleşiminin lokalizasyonu ya da lenfatiklerinin özofagus boyunca longitudinal olarak yayılım göstermesi nedeniyle reçete edilen ve ışınlanması gereken PTV50.4 ve PTV45 hacimlerine çoğunlukla lenfatiklerin dahil edilmesi nedeniyle diğer riskli bir organ olan böbreklerde alan içine girmektedir. Çalışmamızda böbreklerin V₂₀ ve D_{mean} değerlerine bakıldığında her iki böbrek için iki teknik arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte; başarılı bir şekilde koruma sağlanabilmiştir. Alan içerisinde kalan karaciğerin V₃₀ değerine baktığımızda VMAT tekniğinde %11,32±9,15 değeri elde edilmiş ancak 3BKRT'de elde edilen %17,8±13,27 arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. (p=0,220). Karaciğerin D_{mean} dozuna bakıldığında da iki teknik arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,872). Literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar Martin ve ark.'nın yaptığı çalışmada karaciğerin en düşük V₂₅ ve V₃₅ değerleri sırasıyla %14,0±8,2 ve %6,5±4,4 olarak Rapidarc1 tekniğinde elde edildiği görülmektedir²⁵. Lin ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise karaciğer için D_{mean} dozuna bakılmış ve en düşük değer 8,11±2,24 Gy ile VMAT tekniğinde elde edilmiştir (p=0,012)²⁶. Bu bilgiler ışığında VMAT tekniğinin genel olarak karaciğer dozları açısından iyi koruma sağladığı görülmektedir.

Çalışmamızda böbreklerin bu düşük doz hassasiyeti göz önünde bulundurularak her bir tedavi modalitesinde olabildiğince korumaya çalışılmıştır. Jansen ve ark. tarafından yapılan çalışmada bilateral böbrekler doz sınırlamalarında V₂₀ değerinin <%32'den küçük olması gerektiği önerilirken, Welz ve ark. bilateral böbreğin V₁₂ dozuna bakılması gerektiği ve bu değerinin <%55 ile sınırlanmasının önemli olduğunu bildirmişlerdir^{27,28}. Bizim değerlendirmemize göre sağ ve sol böbreğe ait V₂₀ ve D_{mean} değerleri karşılaştırılırken her iki teknikte en düşük veriler elde edilmekle birlikte istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Martin ve ark. sağ ve sol böbrek için baktıkları D_{mean} değerleri için en düşük IMRT&Arc tekniğinde sırası ile 5,6±6,7 Gy ve 8,9±7,5 Gy olarak elde etmişlerdir²⁵.

Spinal kord için yüksek dozun küçük bir hacimde oluşması, tüm organı etkileyeceği ve myelopatiye sebep olacağı düşünüldüğünde oldukça dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Birçok çalışma; Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)'te belirtilen D_{max} değerinin (50 Gy<%1) sonuçlarını destekler şekilde açıklamalarda bulunmuştur. Çalışmamızda Spinal kord için yapılan V₄₅ ve D_{max} analizi sonucunda iki teknik arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmiştir (sırasıyla p=<0,001 ve p=0,001) VMAT tekniğinde, 45 Gy doz alan hacmin ortalama %4,64 ile 3BKRT tekniğine kıyasla daha

Özofagus Kanserinde Radyoterapi Tedavisi

düşük olması bize VMAT tekniğinin Spinal kord korumasında daha üstün olduğunu göstermektedir. 3BKRT için bu hacmin yüksek görülmesinin nedeni ise 45 Gy'lik doz planlaması sırasında AP/PA alanlar yüzünden Spinal kord'un bu alan içinde kalması ve boost planlarında bu organı koruyabilmek için oblik açılımlar ile planlama yapılmış olsa da VMAT tekniğine kıyasla yüksek ortalama değerler elde edilmesine sebep olmuştur. D_{max} için yapılan dozimetrik karşılaştırma da ise en düşük ortalama değer VMAT tekniğinde görülmüştür. Sadece bir hasta için istenilen değer sağlanamamış ve en yüksek değer 0,05 Gy ile 3BKRT tekniğinde görülmüştür. 50 Gy doz alan hacim için yapılan karşılaştırma sonucunda ise iki teknik arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiş ve iki teknik için literatürde belirlenen sınırların her iki teknik için sağlandığı sonucuna ulaşılmıştır. Chen ve ark. yaptıkları çalışmada en yüksek D_{max} değerini IMRT tekniğinde görmüşler 43,33 Gy olarak bildirmişlerdir. Tam ark ve parçalı ark VMAT planlarında ise benzer sonuçlar elde etmişlerdir²⁹. Ancak Fu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 5 hastadan 4'ünde maksimum değer, 3-alan-IMRT tekniğinde 56,9 Gy olarak bulunmuş ve eşik değer çok üstünde olduğu için bu tekniği kabul edilemez olarak belirtmişlerdir³⁰.

Çalışmamızda kritik organlar dışında ışınlanan alan içerisinde kalan sağlıklı dokular için de değerler analiz yapılmıştır. Normal sağlıklı dokunun fazla doz almasının ikincil kanser riskini tetikleyebileceği ihtimali göz önüne alınarak, düşük doz alan sağlıklı dokunun hacimsel oranlarının genel olarak hemen her çalışmada incelendiği görülmektedir. Chandra ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağlıklı dokudaki integral doz değerini ortalama 298 cGy ile 3BKRT tekniğinde elde etmişlerdir²². Chen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise V_5 değeri VMAT ile kıyasladıklarında en düşük IMRT tekniğinde ve %30,32 olarak bulmuşlardır²⁹. Çalışmamızla karşılaştırıldığında; yapılmış olan planlarla yüksek oranda küçük doz saçılması elde ettiklerini görmekteyiz. IMRT tekniği için 7 alan ve VMAT tekniği için 6 parçalı arc kullanılması kritik organları korurken dozun sağlıklı dokudaki saçılmasına neden olduğunu düşünülmektedir. Benzer şekilde V_{10} değeri için elde ettikleri sonuçlar diğer tekniklere benzer şekilde sonuçlanmıştır. Nicolini ve ark. ise sağlıklı dokunun V_{10} değeri için en düşük ortalama değer olarak %29,1 ile Rapidarc Flattening Filter-Free (RA-FFF) tekniğinde en yüksek değer olarak %35 ile 3BKRT tekniğinde elde etmişlerdir³¹.

Çalışmamızda servikal veya abdominal özofagus hastaları dahil edilmeyerek sadece toraks yerleşimli hastaların alınması, 54 Gy dozun her hasta için bu bölgede sınırlı kalmasına ve kür sırasında kritik organları ve özellikle sağlıklı akciğeri koruma açısından adil bir inceleme yapılmasına olanak sağlamıştır. Karşılaştırma yapılan iki farklı tekniğin temelinde farklı algoritma tabanlarının olması, mutlak doz değerlerinin

karşılaştırıldığı bir çalışma olan Krieger ve ark.'nın da belirtildiği gibi değerlendirme yapılırken göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır³².

Özofagus kanseri tanılı olgularda sağlam akciğerin, kalp ve spinal kord gibi kritik organların fonksiyonel olarak korunabilmesi, lokal kontrolün ve sağkalımın yüksek olmasını sağlayabilme açısından önemlidir. Bu nedenle de; öncelikle sağlam akciğerin olmak üzere diğer kritik organ dozlarının dikkate alınarak tedavi planlarının oluşturulması önemlidir. Yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz veriler ışığında; 3BKRT tekniğinde akciğerin V_5 ve V_{10} değeri açısından daha düşük değerlere sahip olduğu ve diğer kritik organlar açısından protokol değerlerinin aşılmadığı görülmüştür. Ancak VMAT tekniğinde ise kritik organlar açısından birçok değer 3BKRT'ye göre düşük olduğu ve CI açısından en iyi değeri verdiği görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda doz homojenliği ve riskli organlar açısından her iki teknikte kullanılabilir görülmesine rağmen ileri yaştaki bu hastalarda etki eden komorbiditeler göz önüne alındığında VMAT tekniği kullanımının tercih olabileceği görülmüştür.

Kaynaklar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2011;61(2):69-90.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, 28 Nisan 2018.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2013;63(1):11-30.
4. Alıcı S., İzmirli, M. ve Doğan, E. Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na Başvuran Kanser Hastalarının Epidemiyolojik Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi 2006;21(2): 87-97.
5. Nart M. ve İzmirli, M. Yassı Epitel Hücreli Özofagus Kanseri Hastalarda Küratif Kemoradyoterapi Sonuçları. Van Tıp Dergisi 2014;21.3: 154-163.
6. Adaş Yasemin Güzle, Andrieu, Meltem Nalça. Özofagus Kanseri Radyoterapi. Toraks Cerrahisi Bülteni 2012;4(1): 53.
7. Tong DK, Law S, Kwong DL, et al. Current Management of Cervical Esophageal Cancer. World J Surg 2011;35:600-7.
8. Bakiu E, Telhaj E, Kozma E, Ruçi F, & Malkaj P. Comparison of 3D CRT and IMRT Treatment Plans. Acta Informatica Medica 2013;21(3): 211.
9. Çetin İA, Yumuk PFÖ, Atasoy BM, Lokal İleri Evre Özofagus Kanseri Kemoradyoterapi Deneyimimiz. Marmara Medical Journal 2012;25(2): 74-77.
10. Edge SB, & Compton, CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. Annals of Surgical Oncology 2010;17(6):1471-1474.
11. Rice TW, Blackstone EH, & Rusch VW. 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Esophagus and Esophagogastric Junction. Annals of Surgical Oncology 2010;17(7):1721-1724.
12. Leinchman LP, Lenz HJ, Rajdev L, et al. (NRG Oncology Study Team), "A Phase III Trial Evaluating the Addition of Trastuzumab to Trimodality Treatment of Her2-Overexpressing Esophageal Adenocarcinoma (RTOG 1010)

- <https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=1010>
13. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2010;76(3): S10-S19.
 14. Bilge H, Çetingöz R, Garipağaoğlu M, ve ark. (editörler). *Tedavi Planlama. Temel ve Klinik Radyoterapi, 1.Baskı. İzmir, Hürriyet Matbaa; 2013;82-83.*
 15. Drzymala RE, Mohan R, Brewster L, et al. Dose-Volume Histograms. *International Journal of Radiation Oncology. Biology Physics* 1991;21(1): 71-78
 16. Feuvret L, Noël G, Mazeron JJ, & Bey P. Conformity Index: A Review. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2006;64(2): 333-342.
 17. Rodrigues G, Lock M, D'Souza D, Yu E, & Van Dyk J. Prediction of Radiation Pneumonitis By Dose-Volume Histogram Parameters In Lung Cancer—A Systematic Review. *Radiotherapy And Oncology* 2004;71(2): 127-138.
 18. Kharofa J, Cohen EP, Tomic R, Xiang Q, & Gore E. Decreased Risk of Radiation Pneumonitis with Incidental Concurrent Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Thoracic Radiation Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012;84(1):238-243.
 19. Ling Ted C, Slater Jerry M, Prashanth N, et al. Analysis of Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), Proton and Conformal radiotherapy (3D-CRT) for Reducing Perioperative Cardiopulmonary Complications in Esophageal Cancer Patients. *Cancers* 2014;6.4: 2356-2368.
 20. Kataria T, Govardhan H. B. Gupta D, Dosimetric Comparison Between Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) vs Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Radiotherapy of Mid Esophageal Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2014;10(4): 871.
 21. Van Benthuyzen L, Hales L, & Podgorsak MB, et al. Volumetric modulated arc Therapy vs. IMRT for the Treatment of Distal Esophageal Cancer. *Medical Dosimetry* 2011;36(4): 404-409.
 22. Chandra A, Guerrero TM., Liu HH, et al. Feasibility of Using Intensity-Modulated Radiotherapy to Improve Lung Sparing in Treatment Planning for Distal Esophageal Cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2005;77(3): 247-253.
 23. Choi KH, Kim J, Lee SW, Kang YN, & Jang H. Dosimetric Comparison Between Modulated Arc Therapy and Static Intensity Modulated Radiotherapy In Thoracic Esophageal Cancer: A Single Institutional Experience. *Radiation Oncology Journal* 2018;36(1):63.
 24. Wang D, Yang Y, Zhu J, et al. 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* 2011;10(5):487-494.
 25. Martin S, Chen JZ, Dar AR, & Yartsev S. Dosimetric Comparison of Helical Tomotherapy, Rapidarc, and A Novel IMRT & Arc Technique for Esophageal Carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 2011;101(3), 431-437.
 26. Lin CY, Huang WY, Jen YM et al. 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* 2014;27(6): 585-590.
 27. Jansen EP, Saunders MP, Boot H, et al. Prospective Study On Late Renal Toxicity Following Postoperative Chemoradiotherapy In Gastric Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007;67(3): 781-785.
 28. Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C, et al. Renal Toxicity of Adjuvant Chemoradiotherapy With Cisplatin In Gastric Cancer. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 2007;69(5): 1429-1435.
 29. Chen H, Wang H, Gu H, et al. Study For Reducing Lung Dose of Upper Thoracic Esophageal Cancer Radiotherapy by Auto-Planning: Volumetric-Modulated Arc Therapy vs Intensity-Modulated Radiation Therapy. (28.04.2018). <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2017.09.001>
 30. Fu WH, Wang LH, Zhou ZM et al. Comparison of Conformal and Intensity-Modulated Techniques For Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy of Upper Esophageal Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology* 2004;10(8): 1098.
 31. Nicolini G, Ghosh-Laskar S, Shrivastava SK, et al. Volumetric Modulation Arc Radiotherapy With Flattening Filter-Free Beams Compared With Static Gantry IMRT and 3D Conformal Radiotherapy For Advanced Esophageal Cancer: A Feasibility Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2012;84(2): 553-560.
 32. Krieger T, Sauer OA. Monte Carlo-Versus Pencil-Beam-/Collapsed-Cone-Dose Calculation In A Heterogeneous Multi-Layer Phantom. *Physics in Medicine & Biology*, 2005;50(5);859.