

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI



ÖZEFAGUS KARSİNOMLU OLGULARDA RADYOKEMOTERAPİ  
UYGULAMALARI SIRASINDA FRAKSİYONLAR ARASI ÖZEFAGUS  
HAREKETLERİ VE BUNA BAĞLI DOZ DEĞİŞİMLERİNİN İRDELENMESİ

UZMANLIK TEZİ  
DR. EMİNE SEDEF AKOVALI

DANIŞMAN  
PROF. DR. DİDEM ÇOLPAN ÖKSÜZ

İSTANBUL - 2019

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi hazırlamamda ve uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan, her zaman örnek aldığım değerli hocam, Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Didem Çolpan Öksüz'e,

Uzmanlık eğitimim süresince, tüm bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşan, gerek mesleki konularda gerek hayat mücadelesi üzerine kendisinden çok şey öğrendiğim saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. İsmet Şahinler'e,

Her zaman desteklerini hissettiğim, eğitimime katkıda bulunan ve yanlarında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fazilet Öner Dinçbaş'a ve Sayın Prof. Dr. Ömer Uzel'e,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. Arzu Ergen'e, Uzm. Dr. Kimia Çepni'ye, Uzm. Dr. Cumhuriyet Yıldırım'a ve Uzm. Dr. Meltem Dağdelen'e,

Tezimin oluşmasında emeği olan ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım Doç. Dr. Songül Karaçam Çavdar'a, sağlık fizikçileri Servet İpek ve Deniz Kısınma'ya,

Tezimin hazırlık sürecinde desteklerini esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Günay Can'a,

Berber çalışmaktan büyük zevk aldığım uzmanlık öğrencisi doktor arkadaşlarım Merve Şahin, Ceren Barlas, Tuba Kurt Çatal, Sevda Kanat ve Ecem Keleş'e; başta Başhemşiremiz Esra Ürün ve Hemşire Reyhan Çark olmak üzere tüm hemşire, tekniker ve hastane personeline,

Bana her zaman mücadele gücü ve umut veren, destek olan aileme ve sevgili eşim Dr. Burak Akovalı'ya

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

DR. EMİNE SEDEF AKOVALI

İSTANBUL - 2019

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT.....	ix
1 GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Anatomi.....	3
2.2 Epidemiyoloji ve Etyoloji .....	5
2.3 Tümör yerleşimi ve yayılımı.....	6
2.4 Evreleme .....	6
2.5 Tedavi yaklaşımı .....	11
2.6 Tedavi Tekniği .....	14
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1 Olgu karakteristikleri .....	16
3.2 BT simülasyon ve tedavi planlaması.....	17
3.3 IGRT Tekniği.....	17
3.4 Volümlerin Yer Değişimi, Set-Up Hataları, Doz Volüm Histogramlarının Analizi ve PTV Sınırının Hesaplanması .....	18
3.5 İstatistiksel Analizler.....	19
4 BULGULAR .....	20
5 TARTIŞMA.....	26
6 SONUÇ.....	30
KAYNAKLAR .....	31
ETİK KURUL ONAYI.....	37

## TABLO LİSTESİ

TABLO 2-1.ÖZEFAGUS KANSERİ 2017 AJCC TNM EVRELEME SİSTEMİ.....	7
TABLO 2-2.ÖZEFAGUS SKUAMUZ HÜCRELİ KARSİNOMU KLİNİK EVRELERİ .....	8
TABLO 2-3.ÖZEFAGUS ADENOKARSİNOMU KLİNİK EVRELERİ .....	8
TABLO 2-4.ÖZEFAGUS SKUAMUZ HÜCRELİ KARSİNOMU PATOLOJİK EVRELERİ .....	9
TABLO 2-5.ÖZEFAGUS ADENOKARSİNOMU PATOLOJİK EVRELERİ .....	10
TABLO 2-6. NEOADJUVAN KT+RT İLE CERRAHİYİ KARŞILAŞTIRAN ÇALIŞMALAR .....	13
TABLO 3-1.HASTA KARAKTERİSTİKLERİ .....	16
TABLO 4-1.ÖZEFAGUS BÖLÜMLERİ MERKEZ NOKTALARININ X(LATERAL), Y(ANTEROPSTERİOR) VE Z(KRANİYOKAUDAL) EKSENİNDE PBT'YE GÖRE YER DEĞİŞİMİ .....	20
TABLO 4-2. AYNİ EKSEN ÜZERİNDE FARKLI ÖZEFAGUS BÖLÜMLERİNİN HAREKETİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	21
TABLO 4-3.: ÖZEFAGUS SEGMENTLERİNİN KENDİ İÇİNDE HER BİR EKSENDEKİ HAREKETLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	23
TABLO 4-4.HER 3 EKSENDEKİ SET-UP HATALARI (CM) .....	24

## ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL 2-1. ÖZEFAGUS ANATOMİSİ .....	4
ŞEKİL 2-2. ÖZEFAGUS DUVAR YAPISI VE LENFATİK AĞI .....	5
ŞEKİL 4-1. ÖZEFAGUS SEGMENTLERİNE GÖRE X EKSENİNDEKİ KAYMA .....	22
ŞEKİL 4-2. ÖZEFAGUS SEGMENTLERİNE GÖRE Y EKSENİNDEKİ KAYMA .....	22
ŞEKİL 4-3. ÖZEFAGUS SEGMENTLERİNE GÖRE Z EKSENİNDEKİ KAYMA .....	22



## KISALTMALAR

3B-BT	: 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi
4B-BT	: 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi
5-FU	: 5-Flurourasil
CBCT	: Cone beam bilgisayarlı tomografi
CDDP	: Sisplatin
CTV	: Klinik hedef volümü
DVH	: Doz volüm histogramı
EUS	: Endoskopik ultrasonografi
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG-PET-BT	: 18-fluoro-deoksi-glukoz pozitron emisyon tomografi
GTV	: Gross tümör volümü
IGRT	: Görüntü kılavuzluğunda radyoterapi
IMRT	: Yoğunluk ayarlı radyoterapi
KT	: Kemoterapi
kV	: Kilovoltaj
MV	: Megavoltaj
NAKT	: Neoadjuvan kemoterapi
NA-RKT	: Neoadjuvan radyokemoterapi
OBI	: On board imager
pBT	: Planlama bilgisayarlı tomografisi
PTV	: Planlanan hedef volümü
RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
SCC	: Skuamoz hücreli karsinom

TNM : Tümör-Nod-Metastaz  
TPS : Tedavi planlama sistemi  
USG : Ultrasonografi  
VMAT : Volümetrik ark radyoterapi



## ÖZET

**Amaç:** Özefagus kanseri nedeniyle eş zamanlı KT+RT uygulanan hastalarda, fraksiyonlar arası CBCT'lerde özefagus hareketinin değerlendirilmesi, bu hareketin dozimetrik etkisini araştırmaktır.

**Gereç-Yöntem:** Özefagus kanseri tanısıyla KT+RT uygulanan ve IGRT tekniği olarak kV-CBCT kullanılan 16 hasta çalışmaya dahil edildi. CBCT'ler ve pBT üzerinde özefagusun üst, orta ve distal torakal bölümleri ile abdominal bölümleri konturlandı. Yalnız vertebralar referans alınarak pBT ile CBCT otomatik rigid füzyonu yapıldı ve ardından özefagus hareketine bağlı yer değişimi incelendi. TPS'te oluşturulan özefagus merkez noktalarının planlama BT'ye göre lateral, anteroposterior, kraniyokaudal yer değişimi hesaplandı ve mevcut tedavi planında özefagus dış konturunun %95'lik izodoz hattı içerisinde kalıp kalmadığı incelendi. Set-up hataları, CBCT ve pBT'nin önce vertebra daha sonra özefagustaki tümör bölgesine göre on-line çakıştırılmasından elde edilen masa kaydırma değerleri kullanılarak hesaplandı. PTV güvenlik sınırı için Van Herk formülü kullanıldı.

**Bulgular:** Özefagusun interfraksiyonel yer değişimi istatistiksel anlamlı olarak abdominal özefagusta fazla bulundu. İnterfraksiyonel hareketin %95'ini kapsamak için gereken emniyet sınırı X, Y, Z eksenlerinde sırasıyla üst torasik özefagusta 0.5, 0.3 ve 0.4; orta torasik özefagusta 0.6, 0.4 ve 0.5; alt torasik özefagusta 0.6, 0.6 ve 0.6; abdominal özefagusta 0.8, 0.8 ve 0.7 cm'ydı. %95'lik izodoz hattı dışında kalan özefagus dış konturu görülmedi. Set-up hatalarını kompanse edebilmek için verilmesi gereken PTV marjı lateralde 1.05, anteroposterior yönde 1.03, kraniokaudalde 1.03 cm saptandı.

**Sonuç:** Özefagusta interfraksiyonel pozisyon değişiklikleri en fazla abdominal özefagusta gözlenmiş olup sadece kraniyokaudal yönde değil diğer yönlerde de benzer büyüklükte yer değişimi saptanmıştır. Günlük on-line değerlendirmede kemik eşleştirme yanında yumuşak doku eşleştirmesi yapılarak interfraksiyonel marjin azaltılırken hedef etkin şekilde ışınlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Özefagus kanseri, kemoradyoterapi, interfraksiyonel özefagus hareketi, CBCT



## ABSTRACT

**Purpose:** The aim of this study was to evaluate interfractional esophageal motion on CBCTs in patients who underwent chemoradiotherapy for esophageal cancer and to investigate the dosimetric effect of this movement.

**Materials and Methods:** Sixteen patients with esophageal cancer who underwent chemoradiotherapy included. IMRT or VMAT based treatment planning was used and daily kV-CBCT was chosen as IGRT method. Upper, middle, distal thoracic esophagus and abdominal esophagus was contoured separately on planning CT and CBCTs. CBCT and planning CT fused after automatic bone-matching rigid registration with reference to the vertebrae alone, thus only esophageal motion was taken into account. The displacement of the esophageal center points was calculated according to the planning CT on the lateral, anteroposterior, craniocaudal directions, and it was confirmed whether the outer contour of the esophagus remained within the 95% isodose line in the current treatment plan. Set-up errors were calculated using treatment couch shifts obtained from the on-line matching of CBCT and planning CT. The Van Herk formula was used for the PTV margin.

**Results:** Esophageal interfractional displacement was found to be statistically significant in abdominal esophagus. According to this study, 0.5 cm X, 0.3 cm Y, 0.4 cm Z in the upper; 0.6 cm X, 0.4 cm Y, 0.5 cm Z in the middle; 0.6 cm X, 0.6 cm Y, 0.6 cm Z in the lower thoracic oesophagus and 0.8 cm X, 0.8 cm Y, 0.7 cm Z in the abdominal esophagus provided coverage of 95% of the tumour motion. The outer contour of the esophagus remained within the 95% isodose line. The PTV margin was 1.05 in the lateral, 1.03 in the anteroposterior direction, and 1.03cm in the craniocaudal direction according to van Herk formula.

**Conclusion:** Interfractional position changes in the esophagus were more pronounced in the abdominal esophagus, with a similar displacement not only in the craniocaudal direction but also in other directions. Daily CBCT on-line evaluation with soft tissue matching besides bone matching may reduce interfractional margin and allow accurate treatment.

**Keywords:** Esophageal cancer, chemoradiotherapy, interfractional esophageal motion, CBCT

## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Özefagus kanseri dünyada en sık görülen 8. kanserdir ve kanserle ilişkili ölümlerde 6. sıradadır. En sık tipleri SCC ile adenokarsinomdur. Dünyada SCC daha sık görülmekle birlikte insidansı düşmektedir. Özellikle batı Avrupa ve ABD’de adenokarsinom insidansı artmaktadır [1, 2]. Erken evre özefagus kanserinde cerrahi tek başına kullanılabilirken, lokal ileri özefagus kanserindeki tedavi yaklaşımları neoadjuvant radyokemoterapi sonrası cerrahi veya definitif radyokemoterapidir. [3-5]

Özefagus kanseri radyoterapisinde BT simülasyonu ve 3 boyutlu konformal planlama önerilmektedir. RT’deki gelişmelere paralel olarak özefagus kanseri tedavisinde IMRT teknikleri seçilebilmektedir. 3 boyutlu konformal planlar ile IMRT planları karşılaştıran çalışmalarda, IMRT ile hedef hacimlerde daha iyi doz dağılımı sağlanırken çevre dokuların daha düşük doz aldığı görülmüştür. [6-8] Ancak set-up hataları, organ ve tümör hareketleri hedef hacimlerin daha az doz almasına ve normal dokularda toksisite oluşturacak dozların oluşmasına neden olabilir. Bunu engellemek amacıyla, IGRT ihtiyacı ortaya çıkmıştır.[9] IGRT ile tedavi öncesinde elde edilen planar ya da volümetrik görüntüler sayesinde set-up hatalarının en aza indirilmesi, hedef hacim lokalizasyonunun görülerek planlanan dozun daha doğru olarak verilmesi hedeflenmektedir. IGRT metodu; tedavi odasında elde edilen iki ve üç boyutlu anatomik görüntüleme ile tedavi alanlarının kontrol işlemidir. Görüntü klavuzluğunda planar ya da volümetrik görüntüler, floroskopi, USG ve optik izleme sistemleri kullanılabilir [10]. kV veya MV CBCT görüntü klavuzluğunda radyoterapi yapılırken kullanılan volümetrik yöntemlerdendir. CBCT, cihazdaki robotik kolların hasta etrafında 180 ile 360 derece arası dönüşüyle elde edilen BT görüntülemesidir. Ayrıca fraksiyonlar arası değerlendirmelerin yanında, fraksiyon sırasındaki organ hareketlerinden doğan belirsizlikleri gidermek için planlamada kullanılacak 4B-BT geliştirilmiştir. 4B-BT, respirasyon siklusunu fazlara bölerek tümör ve diğer organ hareketlerinin takip edilmesini ve böylece internal güvenlik sınırının belirlenmesini sağlamaktadır [11]. Radyasyon onkolojisi klinikleri, bu hataları ve kullandıkları IGRT yöntemini göz önünde bulundurarak, PTV oluşturmaktadır.

Özefagus peristaltizm, kalp atışı ve respirasyon nedeni ile hareketli bir organ olup radyoterapi sırasında ve tedavi fraksiyonları arasında pozisyonu değişebilmektedir. Tedavinin hemen öncesinde çekilen CBCT ile bu değişiklikler saptanıp gerekli düzenlemeler yapılarak planlanan doz en doğru şekilde vermeye çalışılmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, tümör hareketlerinin superior-inferior yönlerde ve özellikle distal özefagusta daha fazla olduğu gösterilmiştir [12, 13]. Kliniğimizde özefagus ışınlamasında kV-CBCT ile elde edilen görüntülerle IGRT kullanılmakta ve online değerlendirme yapılmaktadır.

Çalışmamızda; özefagus kanseri nedeni ile eş zamanlı KT+RT uygulanan hastalarda, fraksiyonlar arası CBCT'lerde özefagus hareketinin değerlendirilmesi, bu hareketin dozimetrik etkisi araştırılarak kliniğimiz için en uygun PTV sınırını belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Anatomi

Özefagus 25 cm uzunluğunda, tüp şeklinde, keratinize skuamöz epitelden oluşan, süperiorde kriko-faringeal kastan başlayıp inferiorde gastroözefageal birleşkede ile sonlanan bir organdır. Özefagus duvarı mukoza, submukoza ve muskularis propriadan oluşur. Mukozal kat epitel, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşur. Muskularis propria sirkuler iç kat ve longitudinal dış kattan oluşur. Adventisya tabakası muskularis proprianın hemen üstünde seyredir. Özefagusun serozasının olmaması ekstra-özefageal yayılımı kolaylaştırır.

Servikal özefagus: kriko-farengeal kastan (insisor dişlerden itibaren 15 cm, ortalama C7 vertebra seviyesi) başlar, torasik girime (insisor dişlerden itibaren 20 cm, ortalama T3 vertebra seviyesi) kadar uzanır.

Torasik özefagus: Genel olarak T3 vertebra seviyesinden başlar T10-11 seviyesinde biter.

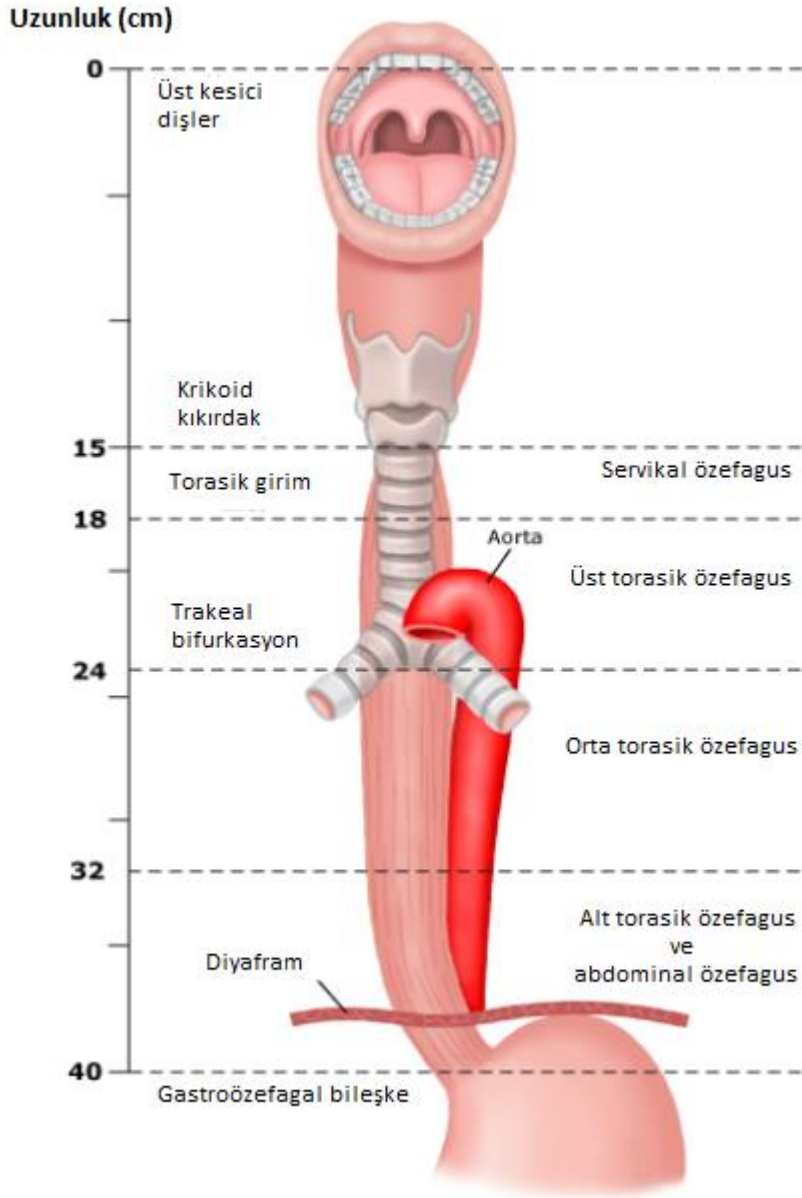
Üst torasik özefagus: torasik inletden başlar, inferiorde azigos venin alt ucuna ya da karınaya kadar uzanır.

Orta torasik özefagus: azigos venin inferiorundan başlayıp inferiorde pulmoner venlere kadar olan alana uzanır.

Alt torasik özefagus: ise inferior pulmoner venlerden başlayıp gastroözefageal birleşkeye kadar uzanır.

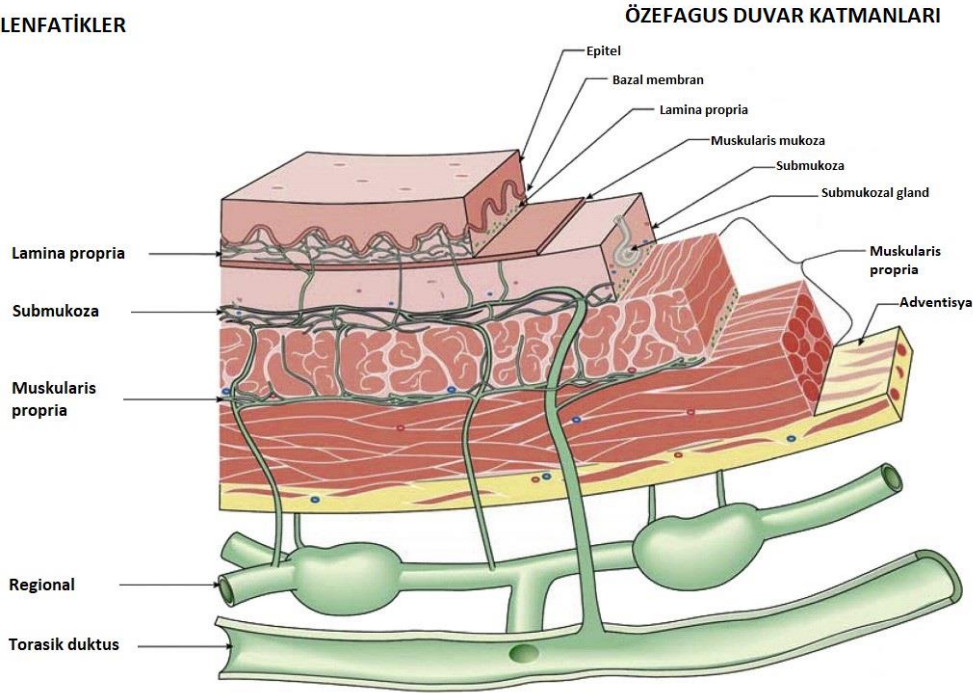
Abdominal özefagus: diyafragmatik hiatustan gastrik fundusa kadar uzanan bölge olarak tanımlanır (Şekil 2-1).

Özefagus lenfatik ağı esas olarak submukoza tabakasında bulunmaktadır. Bu longitudinal lenfatiklere ek olarak, intramural lenfatikler ile paraözefageal lenf nodu yayılımı kolaylaşmaktadır (Şekil 2-2).



Şekil 2-1. Özefagus anatomisi

## LENFATİKLER



Şekil 2-2. Özefagus duvar yapısı ve lenfatik ağı

## 2.2 Epidemiyoloji ve Etyoloji

Özefagus kanseri dünyada en sık görülen 8. kanserdir ve kanserle ilişkili ölümlerde 6. sıradadır. Özefagus kanserlerinin çoğunluğu skuamoz hücreli karsinom ve adenokarsinom olup malign melanom, leiomyosarkom, küçük hücreli karsinomlar da nadir olarak görülmektedir [14]. Dünyada SCC daha sık görülmekle birlikte insidansı düşmektedir. Özellikle batı Avrupa ve ABD’de adenokarsinom insidansı artmaktadır. Asya, Güney ve Kuzey Afrika’da endemik olarak görülmektedir. En sık Türkiye’den İran, Irak ve Orta Asya Cumhuriyetleri boyunca Çin’e uzanan; Asya özefagus kanser kuşağı olarak adlandırılan hat boyunca görülmektedir ve bu bölgelerdeki vakaların % 90’ı skuamoz hücreli karsinomdur [2]. SCC etyolojisinde sigara-tütün ve alkol kullanımı, sıcak içecekler, meyve sebzedden fakir beslenme, nitrozamin bileşiklerinden zengin gıdaların tüketimi, düşük sosyoekonomik düzey rol oynamaktadır. Adenokarsinom için risk faktörleri ise gastroözefagal reflü hastalığı, sigara kullanımı, Barret özefagus ve obezitedir [15, 16].

### 2.3 Tümör yerleşimi ve yayılımı

Skuamoz hücreli karsinomlar en sık orta özefagus yerleşimlidir ve bunu distal özefagus ve üst servikal özefagus takip etmektedir. Adenokarsinomların %90'dan fazlası distal özefagus ve gastro-özefagal bileşke yerleşimlidir [17]. Gastro-özefagal bileşke tümörleri daha önce Siewert sınıflamasına göre 3'e ayrılmaktaydı. Bileşkenin 1-5 cm üstü Siewert tip 1, bileşkenin 1 cm üstü ve 2 cm distali Siewert tip 2 ve bileşkenin 2-5 cm distali Siewert tip 3 olarak tanımlanmaktaydı [18]. AJCC 2017 TNM evreleme sisteminde gastro-özefagal bileşkeyi tutan ve tümör merkezi proksimal mideye en fazla 2 cm uzanmakta olan tümörler özefagus kanseri; tümör merkezi proksimal mideye >2 cm uzanan ya da 2 cm içerisinde olsa da gastro-özefagal bileşkeyi tutmayanlar mide kanseri olarak sınıflanmaktadır. Periözefageal lenf nodları yanı sıra servikal özefagus yerleşimli tümörlerde supraklavikuler ve üst paratrakeal lenfatikler, gastro-özefagal bileşke yerleşimlilerde ise pulmoner ligament, para-kardiyak, sol gastrik, kommon hepatik, splenik ve çölyak lenfatikler lenfatik tutulum açısından riskli bölgelerdir.

### 2.4 Evreleme

Evrelemede fizik muayene, endoskopi ve endoskopik biyopsi, EUS, BT ve FDG-PET-BT kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda primer tümör evresinde EUS'un duyarlılığı %81-92 ve özgüllüğü %94-97 arasında değişmektedir [19, 20]. FDG-PET-BT'nin kullanımı giderek artmaktadır ve beklenmeyen okkült uzak veya regional metastazları saptayabilmektedir [21].

Evrelemede 2017 AJCC TNM sistemi kullanılmaktadır [22] (Tablo 2.1-5). Klinik evreleme TNM yeterli iken, patolojik evrelemede tümörün histolojik derecesi, yerleşim yeri dahil edilmektedir.

**Tablo 2-1.Özefagus kanseri 2017 AJCC TNM Evreleme Sistemi**

T evresi	Tanım
Tx	Tümör değerlendirilemedi
T0	Tümör yok
Tis	Yüksek grad displazi, bazal membranı aşmamış
T1	
T1a	Lamina propria ve muskularis mukozaya sınırlı
T1b	Submukozaya ulaşmış
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Adventisya invazyonu
T4	
T4a	Plevra, perikard, azigos venleri, diyafram ve periton invazyonu
T4b	Aort, vertebra, hava yolu invazyonu
N evresi	
Nx	Lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N1	1-2 lenf nodu tutulumu
N2	3-6 lenf nodu tutulumu
N3	≥7 lenf nodu tutulumu
M evresi	
Mx	Metastaz değerlendirilemedi
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz mevcut
Grad	
Gx	Grad belirlenemedi
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3	Kötü diferansiye / andiferansiye
Yerleşim	
X	Bilinmiyor
Üst	Servikal özefagus-azygos veni
Orta	Azygos veni-inferior pulmoner ven
Alt	İnferior pulmoner ven-mide



**Tablo 2-2.Özefagus skuamoz hücreli karsinomu klinik evreleri**

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	EVRE I	EVRE I	EVRE III	EVRE IVA	EVRE IVB
T2	EVRE II	EVRE II	EVRE III	EVRE IVA	EVRE IVB
T3	EVRE II	EVRE III	EVRE III	EVRE IVA	EVRE IVB
T4a	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVB
T4b	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVB

**Tablo 2-3.Özefagus adenokarsinomu klinik evreleri**

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	EVRE I	EVRE IIA	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVB
T2	EVRE IIB	EVRE III	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVB
T3	EVRE III	EVRE III	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVB
T4a	EVRE III	EVRE III	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVB
T4b	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVA	EVRE IVB

**Tablo 2-4.Özefagus skuamoz hücreli karsinomu patolojik evreleri**

Evre	T	N	M	Derece	Yerleşim
IA	T1a	N0	M0	G1, X	Hepsi
	T1a	N0	M0	G2, 3	Hepsi
IB	T1b	N0	M0	Hepsi	Hepsi
	T2	N0	M0	G1	Hepsi
	T2	N0	M0	GX, 2, 3	Hepsi
IIA	T3	N0	M0	Hepsi	Alt
	T3	N0	M0	G1	Üst-Orta
	T3	N0	M0	G2-3	Üst-Orta
IIB	T3	N0	M0	GX	Hepsi
	T3	N0	M0	Hepsi	X
	T1	N1	M0	Hepsi	Hepsi
IIIA	T1	N2	M0	Hepsi	Hepsi
	T2	N1	M0	Hepsi	Hepsi
	T2-3	N2	M0	Hepsi	Hepsi
IIIB	T3	N1	M0	Hepsi	Hepsi
	T4a	N0-1	M0	Hepsi	Hepsi
	T1-4	N3	M0	Hepsi	Hepsi
IVA	T4a	N2	M0	Hepsi	Hepsi
	T4b	N0-2	M0	Hepsi	Hepsi
IVB	T1-4	N0-3	M1	Hepsi	Hepsi

**Tablo 2-5.Özefagus adenokarsinomu patolojik evreleri**

Evre	T	N	M	Derece
IA	T1a	N0	M0	G 1, X
IB	T1a	N0	M0	G 2
	T1b	N0	M0	G X, 1, 2
IC	T1	N0	M0	G 3
	T2	N0	M0	G 1, 2
IIA	T2	N0	M0	G X, 3
IIB	T3	N0	M0	Hepsi
	T1	N1	M0	Hepsi
IIIA	T1	N2	M0	Hepsi
	T2	N1	M0	Hepsi
	T2-3	N2	M0	Hepsi
IIIB	T3	N1	M0	Hepsi
	T4a	N0-1	M0	Hepsi
IVA	T1-4	N3	M0	Hepsi
	T4a	N2	M0	Hepsi
IVB	T4b	N0-2	M0	Hepsi
	T1-4	N0-3	M1	Hepsi

## 2.5 Tedavi yaklaşımı

Tedavi seçiminde tümör yerleşim yeri, patolojisi, evresi ve hastanın performans skoru göz önüne alınmaktadır. Cerrahi rezeksiyon erken evrede küratif tedavi olarak kullanılabilir. Lokal ileri hastalıkta (T3-4 ve/veya N 1-3) ise hastanın genel performans durumu göz önünde bulundurularak radyokemoterapi uygulanmaktadır. Tek başına RT medikal olarak KT alamayacak hastalarda ya da palyasyon amaçlı tercih edilmektedir. Servikal özefagus tümörlerinde ise baş boyun kanserlerine benzer şekilde definitif KT+RT uygulanmaktadır. Özefagus adenokarsinomunda KT+RT ardından cerrahi önerilmektedir. Skuamoz hücreli karsinomlarda ise definitif eşzamanlı KT+RT uygulanmakta, cerrahi daha sınırlı (tedavi sonrası tam yanıt olmayan veya nükste) hasta grubuna eklenmektedir.

Uygulanan RT dozları fraksiyon dozu 1.8 Gy olacak şekilde, definitif radyokemoterapide 50.4 Gy, neoadjuvan radyokemoterapide ise 41.4-50.4 Gy'dir.

### 2.5.1 Definitif RT ve KT+RT yaklaşımı

RTOG 8501 çalışmasında T1-4a N0-3 özefagus tümürlü hastalarda definitif eşzamanlı radyokemoterapi ile yalnız radyoterapi karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki 130 hastanın %82'sinde SCC tanısı mevcut olup eşzamanlı KT rejimi CDDP ve 5-FU kullanılmıştır. Eşzamanlı KT+RT kolunda 50 Gy, yalnız RT kolunda ise 64 Gy uygulanmıştır. Medyan sağkalım hem SCC hem de adenokarsinom tanılı hastalarda benzer olarak radyokemoterapi lehine anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır (12.5 ay-8.9ay). RT kolunda 5 yıl sonunda yaşayan hasta bulunmazken, radyokemoterapi kolunda 5 yıllık sağkalım %27 bulunmuştur [4].

Eşzamanlı KT+RT'ye brakiterapi eklenmesi prospektif faz 1-2 RTOG 9207 çalışmasında incelenmiştir. Brakiterapi HDR 3 fraksiyonda 15 Gy ya da LDR 20 Gy şeklinde uygulanmıştır. Tedavi ile ilişkili mortalite %10, fistül %12 oranında saptanmıştır [23]. Retrospektif diğer çalışmaların ve RTOG 9207 çalışmasının sonuçlarına bakarak eksternal radyoterapiye brakiterapi eklenmesi önerilmemektedir [24, 25].

Faz 3 randomize RTOG 9405 çalışmasında ise CDDP ve 5-FU KT ile eşzamanlı 50.4 Gy ve 64.8 Gy RT dozu karşılaştırılmış ancak yüksek doz grubunda tedavi ile ilişkili ölümlerin fazla olması nedeni ile çalışma kapatılmıştır. Gruplar arasında ne lokal kontrolde ne de genel sağkalımda anlamlı fark görülmemiştir. [26]. Bu çalışmaya dayanarak definitif yaklaşımda standart RT dozu 50.4 Gy kabul edilmiştir.

Definitif KT+RT'de farklı KT rejimlerini karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. PRODIGE5/ACCORD17 faz 2-3 çalışmasında eşzamanlı FOLFOX (5-FU+folinik asit+oksalipatin) ile CDDP+5-FU karşılaştırılmış, onkolojik sonuçlar açısından fark görülmemiştir [27].

## **2.5.2 Tek başına cerrahi ve neoadjuvan yaklaşımlar**

### **2.5.2.1 NAKT**

Lokalize hastalıkta tek başına cerrahi ile 5 yıllık genel sağkalım yaklaşık %20-25'dir. Tedavi sonuçlarını arttırmak amacıyla cerrahi öncesi NAKT uygulamaları birçok çalışmada araştırılmış ancak çelişkili sonuçlar saptanmıştır [28-30].

MRC OE2 çalışmasında %66'sı adenokarsinom %31'i SCC tanılı 802 hasta tek başına cerrahi ve preop 2 kür CDDP+5-FU sonrası cerrahi kollarına randomize edilmiştir. Beş yıllık sağkalım NAKT kolunda %23, cerrahi kolunda ise %17'dir. Adenokarsinom ve SCC tanılı hastalar ayrı ayrı incelendiğinde bu oranlar sırasıyla %24'e %17, %23'e %18 bulunmuştur [28]. Ancak aynı KT ajanlarının preoperatif 3 kür ve postoperatif 2 kür olarak uygulandığı RTOG 8911 çalışmasında sağkalımda herhangi bir fark saptanmamıştır [29].

### **2.5.2.2 NA-RKT**

Cerrahi öncesi radyokemoterapinin hem tek başına cerrahiye hem de NAKT'ye göre lokal kontrolü ve genel sağkalımı arttırdığı görülmüştür. Cerrahi ve neoadjuvan tedavileri karşılaştıran çalışmaların metaanalizinde NA-RKT ile 2 yıllık sağkalımda %8,7 artış olduğu saptanmıştır [31].

Literatürde NA-RKT ve cerrahiye karşılaştıran birçok randomize çalışma bulunmaktadır (Tablo 2.6). Son dönemde yapılan faz 3 CROSS çalışmasında; T1N1, T2-3N0-1 evresindeki hastalarda NA-RKT sonrası cerrahi ile tek başına cerrahiye karşılaştırılmaktadır. Çalışmada hastaların %75'inde adenokarsinom mevcuttur ve RT dozu olarak 41.4 Gy seçilmiştir. KT rejimi ise karboplatin ve paklitakseldir. Medyan sağkalım kemoradyoterapi sonrası cerrahi kolunda 49.4 ay, cerrahi kolunda ise 24 ay bulunmuştur. NA-RKT sonrası cerrahi kolunda R0 rezeksiyon oranı %92, patolojik tam yanıt oranı %29 ve lokorejyonel tümör rekürrensi %14'tür[5]. Bu çalışmada adenokarsinom ve SCC tanılı hastalar ayrı ayrı incelendiğinde; adenokarsinom tanılı hastalarda medyan sağkalım 27.1 aya 43.2 ay(p:0.038); SCC tanılı hastalarda ise 21.1 aya 81.6 ay olarak hesaplanmıştır (p: 0.008).

**Tablo 2-6. Neoadjuvan KT+RT ile cerrahiye karşılaştıran çalışmalar**

Çalışma	Hasta sayısı	Tanı	Karşılaştırma	KT rejimi	Sonuçlar
Urba ve ark.[32]	100	Adenokarsinom %75 SCC %25	Cerrahi 45 Gy RKT → Cerrahi	CDDP, 5-FU, vinblastin	3 yıllık GSK: %15 vs % 30 p: 0.007 Lokal rekürrens: %42 vs % 19 p:0.02
Walsh ve ark. [33]	113	Adenokarsinom %100	Cerrahi 40 Gy RKT → Cerrahi	CDDP, 5-FU	Medyan sağkalım 11 vs 16 ay 3 yıllık GSK: %6 vs %32
FFCD 9901 [34]	195	Adenokarsinom %30 SCC %70	Cerrahi 45 Gy RKT → Cerrahi	CDDP, 5-FU	3 yıllık GSK: %47.5 vs % 53 Postop mortalite %3.4 vs %11.1 % 70 N0 Evre 1-2 hastalık
TTROG/AGITG [35]	128	Adenokarsinom %61 SCC %39	Cerrahi 35 Gy RKT → cerrahi	CDDP, 5-FU	Medyan sağkalım 19.3 vs 22.2 ay R0 rezeksiyon %60 vs %80 R0'larda 3 yıllık SK %49
CALGB 9781 [36]	56	Adenokarsinom %75 SCC %25	Cerrahi 50.4 Gy RKT → cerrahi	CDDP, 5-FU	Medyan sağkalım 22 vs 48 ay 5 yıllık GSK: %16 vs %39 p: 0.005 Patolojik tam yanıt %40
CROSS[5]	368	Adenokarsinom %75 SCC %23	Cerrahi 41.4 Gy RKT → cerrahi	Karboplatin Paklitaksel	Medyan sağkalım 24 vs 49 ay 5 yıllık GSK: %33 vs %47 P: 0.003

### 2.5.2.3 NAKT / NA-RKT

Özefagus adenokarsinomu ve SCC tanılı hastaları içeren NAKT ve NA-RKT'yi karşılaştıran, NeoRes çalışmasında genel sağkalım farkı saptanmazken patolojik tam yanıt oranlarının NA-RKT grubunda daha iyi olduğu saptanmıştır (%9'a %28). POET çalışmasında ise yalnız gastroözefagal bileşke adenokarsinomlu hastalarda indüksiyon KT sonrası NAKT ile NA-RKT incelenmiştir. Patolojik tam yanıt oranı istatistiksel anlamlı olarak NA-RKT kolunda daha iyi bulunmuş ve genel sağkalımda trend saptanmıştır [37, 38].

### 2.5.3 Definitif KT+RT sonrası cerrahi eklenmesini karşılaştıran çalışmalar

Yalnız özefagus SCC tanılı T3-4 N0-1 evresindeki hastaları içeren Alman çalışmasında, indüksiyon KT ardından eşzamanlı KT+RT ile KT+RT sonrası cerrahi karşılaştırılmıştır. Eşzamanlı KT rejimi olarak CDDP+etoposid uygulanmıştır. Definitif KT+RT kolunda 64-65 Gy RT, cerrahi uygulanacak kolda ise 40 Gy RT uygulanmıştır. Medyan sağkalım ve 5 yıllık sağkalımlar arasında fark saptanmamış, ayrıca cerrahi kolunda mortalite %13 bulunmuştur [39]. Fransız çalışmasında da hastaların %90'ı SCC tanılı olup lokal kontrolde cerrahi eklenmesi istatistiksel anlamlı olarak daha iyiyken (%57'ye 66) bu avantaj sağkalıma yansımamıştır. Bunun nedeni olarak postop mortalitenin yüksekliği gösterilmiştir [40]. KT+RT sonrasında tümörün patolojisi, tedaviye yanıtı, hastanın genel durumu, tedavi edildiği merkezin ve cerrahi grubun deneyimi, RT planındaki akciğer ve kalp dozları göz önünde bulundurularak cerrahi kararı verildiğinde mortaliteyi en aza indirmek mümkündür.

### 2.5.4 Postoperatif KT+RT

Cerrahi sonrası adjuvan RT ile ilgili sınırlı veri mevcut olmakla birlikte SCC'de R1 ya da R2 rezeksiyonda, adenokarsinomda ise gastroözefagal bileşke tümörlerini de içeren mide kanseri çalışmalarının verilerine dayanarak lenf nodu tutulum, T3-4 ve cerrahi sınır pozitifliklerinde postop KT+RT uygulanması önerilmektedir.

## 2.6 Tedavi Tekniği

Son yıllarda radyoterapideki hızlı teknolojik gelişmeler sonucunda konvansiyonel radyoterapi tekniklerinden üç boyutlu tedavilere geçilmiştir. IMRT heterojen doz dağılımının sağlanabildiği ve genellikle tersten planlama (inverse-planning) ile oluşturulan üç boyutlu bir tedavi tekniğidir. Radyoterapinin temel prensibi; normal

dokulara en az hasar verilirken, tümörlü dokuya tümör kontrol edici dozu vermektir. Bu tekniklerin etkin kullanımı ve iyi bir fizik planlama sayesinde artan tümör dozu ile tümör kontrol oranı artarken, normal doku toksisitesinde artma olmamaktadır. [41, 42]

Bu tekniklerin uygulanması sırasında tedavi bölgesindeki organ hareketleri ve set-up hataları hesaba katılarak, uygulanan dozun doğru hedefe planlanan şekilde verilmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle IGRT ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Günümüzde IGRT uygulamalarında kV görüntüleme, kV veya MV CBCT görüntüleme, kV floroskopi, optik metodlar, USG veya MR kullanılabilir. [41, 42]

Konvansiyonel RT' de ilgili alanın kontrolü, port filmler kullanılarak kemik yapılarına göre iki boyutlu olarak yapılmakta böylece planlanan ile ışınlanan alanın aynı olması hedeflenmektedir. Yumuşak dokuların ve organların gösterilebilmesi, tedavi öncesi ve sırasında alanların 3 boyutlu olarak görüntülenmesi ve ışınlanan hedef hacim doğruluğunun kontrol edilebilmesi amacıyla IGRT'de BT kullanımı tercih edilmektedir. Tedavi aygıtına monte edilen CBCT, odaya yerleştirilen BT veya tomoterapi aygıtı ile 3 boyutlu alan çakıştırması yapılabilmektedir. CBCT, kV ve MV enerjili X ışınları ile elde edilebilmektedir. CBCT imajı elde edilirken gantri hasta etrafında 180 ile 360 derece arasında döner ve imajlar amorf silikon panel sayesinde oluşur. Volümetrik görüntü rekonstrüksiyonunun ardından referans planlama görüntüleri ile önce otomatik sonra tercihen manuel olarak kemik ve yumuşak dokuya göre 3 boyutlu geometrik eşleştirme yapılır [42, 43]. X, Y, Z eksenindeki kaymalar kontrol edilir ve gerekirse masa düzeltilmesi yapıldıktan sonra tedavi planlamasına uygun pozisyonda ışınlama yapılır.

IGRT sonrası görüntülerin değerlendirilmesi ve gerekli düzeltmelerin yapılması on-line ve off-line olarak iki farklı şekilde yapılabilir. On-line değerlendirmede, görüntüler tedavisi sırasında değerlendirilir, hemen karar verilip gerekirse düzeltme tedaviden hemen önce yapılır. Off-line değerlendirmede ise hasta görüntüleri tedavi sonrasında düzenli olarak izlenir, birkaç tedavi sonunda varsa sistematik hata tespit edilir ve ardından gerekli düzeltmeler yapılır.



### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Olgu karakteristikleri

Kliniğimizde, 2010-2019 tarihleri arasında, özefagus kanseri tanısıyla başvuran 44 hastaya NA-RKT veya definitif KT-RT uygulandı. Bu hastalardan IMRT veya VMAT yöntemiyle tedavi edilen, IGRT yöntemi olarak kV-CBCT kullanılan 16 hasta çalışmaya dahil edildi. NA-RKT uygulamalarında 41.4-50.4 Gy, definitif KT+RT uygulamalarında ise 50.4 Gy doz tanımlaması yapıldı. KT rejimi olarak, 28 günde bir sisplatin (75–100mg/m<sup>2</sup>, 1. gün) ve 5-Flurourasil (750–1000mg/m<sup>2</sup> infüzyon, 1-4 günlerde) ya da haftalık karboplatin (AUC 2) ve paklitaksel (50mg/m<sup>2</sup>) uygulandı. Hasta, tümör ve tedavi özellikleri Tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 3-1.Hasta karakteristikleri**

	n	%		n	%
<b>Cinsiyet</b>			<b>Tümör yerleşimi</b>		
Erkek	13	81.2	Orta torasik	6	37.6
Kadın	3	18.8	Alt torasik	5	31.3
			Abdominal	5	31.3
<b>Histopatoloji</b>			<b>RT endikasyonu</b>		
SCC	10	62.5	Definitif	10	62.5
Adenokarsinom	6	37.5	Neoadjuvan	6	37.5
<b>T evresi</b>			<b>RT dozu</b>		
T2	3	18.8	41.4 Gy	3	18.8
T3	6	37.5	45 Gy	4	25
T4a	5	31.3	50.4 Gy	9	56.3
T4b	2	12.5			
<b>N evresi</b>			<b>Eşzamanlı KT</b>		
N0	2	12.5	CDDP+5-FU	9	56.3
N1	6	37.5	Karboplatin+paklitaksel	7	43.8
N2	7	43.8			
N3	1	6.3			

### 3.2 BT simülasyon ve tedavi planlaması

Hastalardan simülasyon BT çekimi sırasında 3 saatlik açlık istendi. Hastalar supin pozisyonda akciğer bordu kullanılarak immobilize edildi ve GE marka Lightspeed 16 model (General Electric Healthcare Corporation, Waukesha, WI, USA) CT simülatör ile krikoid kartilaj düzeyinden üçüncü lomber vertebraya kadar 3,75 cm kesit aralığı ile tarandı. Alınan görüntüler Eclipse v.15.6.3 (Varian Medical Systems) TPS'e network aracılığıyla yollandı. Hedef hacimler ve risk altındaki organlar (akciğer, kalp, karaciğer, bilateral böbrekler, medulla spinalis) kılavuzlara göre konturlandı. "GTV tümör" ve "GTV lenfatik", FDG-PET-BT ile füzyon yapılarak belirlendi. GTV tümör'e proksimal ve distalde 3 cm, radyalde 1 cm emniyet sınırı verilerek "CTV tümör" oluşturuldu. GTV lenfatiklere 0.5 cm emniyet sınırı verildikten sonra tümör yerleşim yerine göre elektif lenfatik bölgeler dahil edilerek "CTV lenfatik" oluşturuldu [44, 45]. CTV'ye 1 cm emniyet sınırı ile PTV oluşturuldu.

Hastaların radyoterapi planları, Eclipse v.15.6.3 TPS'te Dinamik IMRT veya VMAT yöntemleri kullanılarak oluşturuldu. Hedef hacimlerin ve kritik organların aldıkları dozlar, ICRU 83'e göre değerlendirilerek onaylandı. Onaylanan planların kalite kontrolü yapıldı ve 6 MV foton enerjisinde Varian marka iX (Rapid Arc) model lineer hızlandırıcı ile hasta tedavileri gerçekleştirildi.

### 3.3 IGRT Tekniği

Tedavi öncesi her olguya CBCT için Varian Clinac® IX model lineer hızlandırıcı cihazında bulunan kV görüntüleme sistemi (OBI - Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) kullanıldı. OBI sistemi düşük dozla yüksek çözünürlüklü radyografi, floroskopi ya da volümetrik görüntü alabilen (CBCT) 150 kV X-ray tüpü ve 39.7 cm × 29.8 cm boyutlarında amorf silikon flat-panel X-ray imaj dedektöründen (Varian PortalVision™ aS1000) oluşur. İmajlar amorf panel silikon sayesinde elde edilmektedir. Bu sistem robotik olarak hareket edebilen kollarla tedavi cihazına monte edilmiştir. CBCT görüntüleri; gantrinin hasta etrafında 180 ile 360 derece arasında dönmesiyle 30-200 sn aralığında elde edilmektedir.

Her hasta için tedavi süresince günlük olarak CBCT çekildi. Tüm olgular için elde edilen bu görüntüler volümetrik görüntü rekonstrüksiyonun ardından referans planlama görüntüleri ile önce kemik yapılar (vertebra) daha sonra özefagustaki primer tümör bölgesine göre manuel olarak üst üste çakıştırılarak eşleştirildi. Gereken masa

kaydırmaları on-line olarak yapılıp, planlanan tedavi konumuna getirildikten sonra olgular tedaviye alındı

### **3.4 Volümlerin Yer Değişimi, Set-Up Hataları, Doz Volüm Histogramlarının Analizi ve PTV Sınırının Hesaplanması**

Özefagus hareketini değerlendirmek için tedavi boyunca hafta başına 1 tane olacak şekilde toplam 80 adet CBCT görüntüsü seçildi. CBCTler ve pBT üzerinde özefagusun üst, orta ve distal torakal bölümleri ile abdominal bölümleri Velocity 4.0 konturlama programında konturlandı. Abdominal özefagus mide proksimali dışarıda bırakılacak şekilde konturlandı. Konturlamalar tek bir radyasyon onkoloğu tarafından mediastinal pencere ayarları (pencere genişliği: 350 Hounsfield Unit pencere aralığı:40 Hounsfield Unit) kullanılarak yapıldı. Konturlanan hacimler Eclipse v.15.6.3 TPS'e aktarıldı. Ardından yalnız vertebralar referans alınarak pBT ile CBCT otomatik rigid füzyonu yapıldı. CBCT üzerindeki konturlar, pBT'deki kontur setine kopyalandı.

Konturlanan özefagus volümlerinin merkez noktaları Eclipse v.15.6.3 TPS'te otomatik olarak oluşturuldu. CBCT'deki özefagus merkez noktalarının planlama BT'deki merkez noktalara göre X(lateral), Y(anteroposterior), Z(kraniyokaudal) eksenlerinde yer değişimi hesaplandı. Fraksiyonlar arası özefagus yer değişimi hesaplanırken, negatif değerlere karşılık gelen hareketin yönü dikkate alınmadı. Bu nedenle tüm değerler pozitif olarak hesaba katıldı.

Set-up hataları değerlendirilmesinde toplam 392 adet CBCT verileri kullanıldı. Bu hatalar, tedavi öncesinde çekilen CBCT ve pBT'nin on-line karşılaştırılmasından elde edilen masa kaydırma değerleri kullanılarak hesaplandı. PTV oluşturmada kullandığımız güvenlik sınırının yeterli olup olmadığını saptamak için Van Herk formülü kullanıldı ( $2.5\Sigma + 0.7\sigma$ :  $\Sigma$  sistematik hata=standart sapma,  $\sigma$  rastlantısal hata) [41]. Her hasta için tüm CBCT'lerde konturlanan özefagus bölümleri birleştirilerek interfraksiyonel hareketleri kapsayan volümler oluşturuldu. Mevcut olan tedavi planlamasında, birleştirilmiş olan özefagus volümlerinin aldığı dozlar DVH yardımıyla bulundu. Ayrıca özefagus dış konturunun, pBT'deki segmentin aldığı doz referans alınarak hesaplanan %95'lik izodoz hattı içerisinde kalıp kalmadığı incelendi.

### 3.5 İstatistiksel Analizler

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, standart sapma, sıklık); X, Y, Z eksenlerindeki yer değişimi verilerinin özefagusun farklı segmentlerine göre karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi, aynı segmentin farklı yönlerdeki yer değişimlerinin karşılaştırılmasında ise Friedman ve Wilcoxon signed rank testi kullanıldı. Tip-1 hatanın %5'in altında olması istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS 25 programı kullanılarak yapıldı.

Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Değerlendirme Kurulu'ndan onay alındı (08.01.19/A-43).



#### 4 BULGULAR

Özefagus segmentlerinin konturlanarak CBCT’de belirlenmiş olan merkez noktaların pBT’ye göre kaymaları değerlendirildiğinde abdominal özefagusta X, Y ve Z eksenlerinde medyan yer değişimi sırasıyla 0.33, 0.31 ve 0.23 cm bulundu. Distal torasik özefagusta ise 0.16, 0.12, 0.20 cm olarak hesaplandı. Orta torasik özefagus için ise bu değerler 0.19, 0.10 ve 0.11’ydı. Üst torasik özefagustaki hareketlere bakıldığında X ekseninde 0.16 cm, Y ve Z eksenlerinde ise sırasıyla medyan 0.10, 0.17 cm olduğu saptandı (Tablo 4-1). Distal torasik ve abdominal özefagus hareketlerinin 1 cm’ye kadar ulaştığı görüldü.

**Tablo 4-1.Özefagus bölümleri merkez noktalarının X(lateral), Y(anteroposterior) ve Z(kraniyokaudal) ekseninde pBT’ye göre yer değişimi**

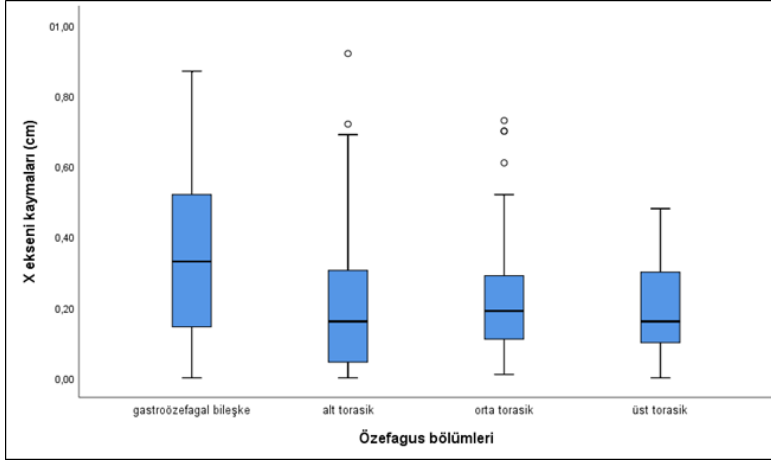
	n	Eksen	Medyan (cm)	IQR25-75(cm)		min-mak(cm)
<b>Üst torasik özefagus</b>	5	X	0.16	0.09	0.30	0-0.5
		Y	0.10	0.05	0.18	0-0.4
		Z	0.17	0.12	0.22	0-0.4
<b>Orta Torasik Özefagus</b>	15	X	0.19	0.11	0.29	0-0.7
		Y	0.10	0.05	0.20	0-0.4
		Z	0.11	0.04	0.24	0-0.6
<b>Distal Torasik Özefagus</b>	15	X	0.16	0.04	0.31	0-0.9
		Y	0.12	0.04	0.27	0-1
		Z	0.20	0.09	0.34	0-0.8
<b>Abdominal özefagus</b>	11	X	0.33	0.14	0.54	0-0.9
		Y	0.31	0.12	0.46	0-0.9
		Z	0.23	0.12	0.39	0-0.9

Abdominal özefagusun hem X, hem Y, hem de Z eksenindeki hareketi, diğer torasik özefagus bölümlerinin hareketinden istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4-2 ve Şekil 4-1, 2, 3). Distal torasik özefagus hareketi ile diğer torasik özefagus bölümleri kıyaslandığında ise, yalnız kraniyokaudal eksenindeki hareketin istatistiksel anlamlı olarak, daha fazla olduğu görüldü (p:0.006).

**Tablo 4-2. Aynı eksen üzerinde farklı özefagus bölümlerinin hareketinin karşılaştırılması**

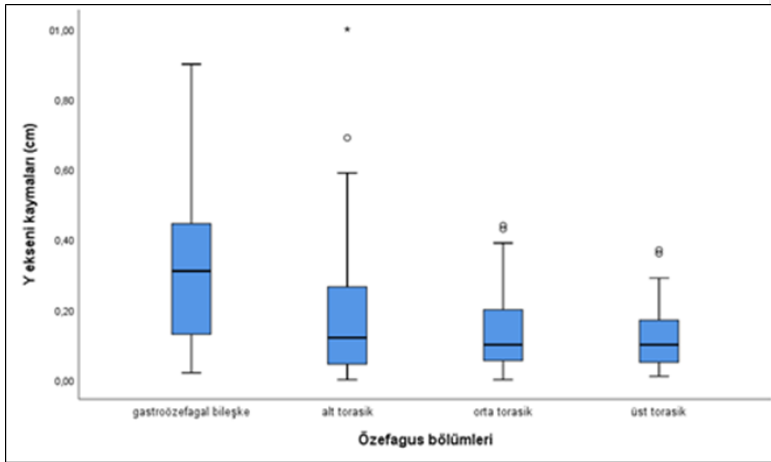
	Abdominal	Distal torasik	Orta torasik	Üst torasik	p
	Ortalama±SD (cm)				
<b>X</b>	0.35±0.23	0.21±0.19	0.23±0.17	0.20±0.14	0.02
<b>Y</b>	0.34±0.24	0.19±0.20	0.13±0.11	0.13±0.10	<0.001
<b>Z</b>	0.29±0.21	0.24±0.18	0.16±0.15	0.17±0.10	0.001

Şekil 4-1. Özefagus segmentlerine göre X eksenindeki kayma



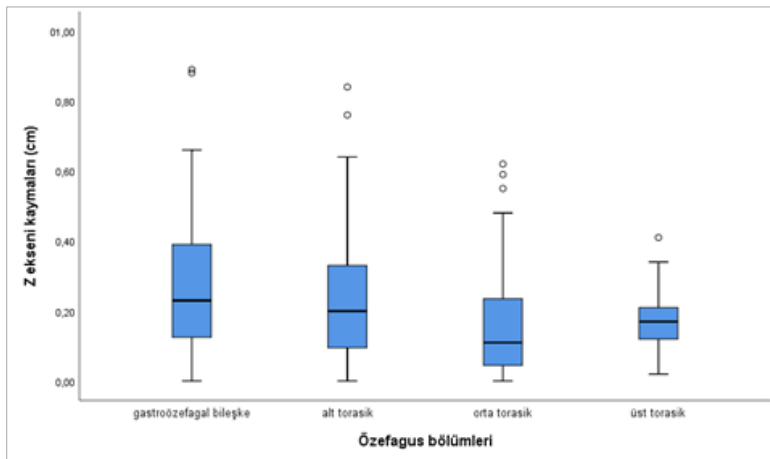
p:0.02

Şekil 4-2. Özefagus segmentlerine göre Y eksenindeki kayma



p< 0.001

Şekil 4-3. Özefagus segmentlerine göre Z eksenindeki kayma



p= 0.001

Özefagus bölümlerinin kendi içinde X, Y, Z eksenlerindeki yer değişimi incelendiğinde, orta torasik özefagusta lateral hareketin istatistiksel anlamlı olarak diğer yönlerden daha fazla olduğu saptandı (p: 0.001). Distal torasik özefagusta ise kraniyokaudal hareketin lateral ve anteroposterior yönlere göre daha fazla olduğu bulundu (p: 0.06). Üst torasik özefagusta ve abdominal özefagusta X, Y ve Z eksenlerindeki hareketler arasında anlamlı fark görülmedi (Tablo 4-3). Hastaların ilk hafta ile son hafta CBCT'lerindeki kaymalar kıyaslandığında anlamlı fark bulunamadı.

**Tablo 4-3.: Özefagus segmentlerinin kendi içinde her bir eksendeki hareketlerinin karşılaştırılması**

	Abdominal	Distal torasik	Orta torasik	Üst torasik
	Medyan (min -max) (cm)			
<b>X</b>	0.33 (0-0.9)	0.16 (0-0.9)	0.19 (0-0.7)	0.16 (0-0.5)
<b>Y</b>	0.31 (0-0.9)	0.12 (0-1)	0.10 (0-0.4)	0.10 (0-0.4)
<b>Z</b>	0.23 (0-0.9)	0.20 (0-0.8)	0.11 (0-0.6)	0.17 (0-0.4)
<b>p</b>	0.43	0.06	0.001	0.1

Çalışmamıza göre, interfraksiyonel özefagus hareketinin %95'ini kapsamak için X, Y ve Z eksenlerinde sırasıyla üst torasik özefagusta 0.5, 0.3 ve 0.4; orta torasik özefagusta 0.6, 0.4 ve 0.5; alt torasik özefagusta 0.6, 0.6 ve 0.6; abdominal özefagusta 0.8, 0.8 ve 0.7 cm emniyet sınırı verilmesi gerektiği tespit edildi.



Toplam 392 CBCT ile set-up sırasındaki on-line eşleştirmeden elde edilen X, Y, Z kaymalarının ortalama ve standart sapma (sistemik hata= $\Sigma$ ) değerleri sırasıyla  $0.07\pm 0.33$ ,  $-0.21\pm 0.34$  ve  $-0.03\pm 0.33$  cm bulundu. Her 3 ekseninde, tedavi boyunca set-up sırasındaki masa kaydırma değerleri mutlak değer olarak alındığında, ortalama değerler lateral, vertikal ve longitudinal ekseninde sırasıyla 0.28, 0.29 ve 0.26 cm'dir. Bu eksenlerdeki maksimum kaymalar sırasıyla 1.6, 1.6 ve 1.9 cm saptandı. Her 3 ekseninde, tedavi boyunca  $\geq 1$  cm set-up hatası X ekseninde %4.3, Y ekseninde %7.9 ve Z ekseninde %7.9 oranında saptandı. Hastaların set-up hatalarına ait sistemik ve rastlantısal hata sonuçları Tablo 4-5'te verildi. Buna göre set-up hatalarını kompanse edebilmek için verilmesi gereken PTV emniyet sınırı lateralde 1.05, anteroposterior yönde 1.03 ve kraniokaudal yönde 1.03 cm olarak hesaplandı.

**Tablo 4-4. Her 3 eksenindeki set-up hataları (cm)**

	Lateral	Anteroposterior	Kraniokaudal
$\Sigma$ (sistemik hata)	0.33	0.34	0.33
$\delta$ (rastlantısal hata)	0.31	0.26	0.43
$2.5 \Sigma + 0.7 \delta$ (van Herk formülü)	1.05	1.03	1.03

DVH'lerin değerlendirilmesinde, planlamadaki özefagus bölümleri ve CBCT'lerden birleştirilen özefagus bölümlerinin  $D_{95}$ 'i benzer olarak bulundu. Özefagus dış konturunun, pBT'deki segmentin aldığı doz referans alınarak hesaplanan %95'lik izodoz hattı içerisinde kalıp kalmadığı kesitsel olarak da kontrol edildi ve bu izodoz hattı dışında kalan volüm saptanmadı.

Medyan sağkalım süresi 13 ay ve 2 yıllık sağkalım %41 olarak hesaplandı. Hastaların 4'ü metastaz, 1'i lokal nüks ve 1'i cerrahi sonrasında komplikasyon nedeni ile kaybedildi. Metastaz nedeni ile kaybedilen 4 hastanın 2'sinde lokal nüks de mevcuttu. Uzak metastaza kadar geçen süre ortalama 19.5 ay olup 1 hastada 53 ay sonra metastaz saptandı. Yaşayan 6 hastanın takiplerinde nüks ya da metastaz saptanmadı. Akut grad 3-

4 hematolojik toksisite 4 hastada mevcuttu. Grad 3 özefajit ise 4 hastada mevcutken grad 4 özefajit saptanmadı. RT'ye 5 gün ve daha fazla ara verilen hasta sayısı 6 olup, tedaviye ara verilmesinin en sık nedeni hematolojik toksisiteydi. Medyan ara zamanı 3 gündü. Hastaların tamamı planlanan tedaviyi tamamladı.



## 5 TARTIŞMA

Özefagus kanserinde tümör büyüklüğü, subklinik lokal ve bölgesel yayılım nedeni ile geniş alanlar ışınlanmaktadır. Tümör büyüklüğü ve özefagusun kompleks yapısı, kalp, akciğer, mide gibi çevre dokuların hareketi planlama ile tedavi sırasında belirgin pozisyon farklılıkları oluşmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda özefagus kanseri nedeni ile definitif veya neoadjuvan KT+RT uygulanan hastalarda özefagusun interfraksiyonel hareketleri, bu hareketin dozimetrik etkisi ve set-up hataları incelenmiştir.

Özefagus kanseri RT'sinde set-up doğruluğu açısından farklı yöntemler araştırılmıştır. Literatürde kemik yapı, karina, tümör çevresine yerleştirilmiş işaretleyiciler ve yumuşak dokular referans alınarak yapılan set-up hatalarını inceleyen çalışmalar mevcuttur. Yamashita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hasta başına 10 CBCT elde edilmiş ve kemik yapılar referans alınarak set-up hataları değerlendirildiğinde emniyet sınırı lateral eksende 0.5, anteroposteriorde 0.8, kraniyokaudalde ise 0.8 cm bulunmuştur [46]. Tümöre yerleştirilen işaretleyiciler ile pozisyonel değişikliklerin araştırıldığı çalışmalarda da benzer olarak kraniyokaudal hareketler daha fazla bulunmuştur. Ancak işaretleyiciler ile set-up doğrulama invaziv girişimle gerektirmesi, eşleştirmelerinin zaman alıcı ve zor olması, tümör ve doku deformasyonu sonucunda işaretleyicilerin yer değiştirebilmesi ya da kaybolması nedenleri ile rutin klinik kullanıma uygun bulunmamıştır [47]. Machiels ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada ise hasta başına toplam 7-8 CBCT'de karina ve vertebraya göre yapılan set-up hataları karşılaştırılmıştır. Vertebraya göre set-up yapıldığında emniyet sınırları karinaya göre yapılan set-uplardan daha az olup lateral, anteroposterior ve kraniyokaudal eksenlerde emniyet sınırları sırasıyla 0.89, 0.68 ve 1.19 cm bulunmuştur. Karina baz alındığında bu değerlerin 1.04, 1.18 ve 1.08 cm olduğu görülmüştür. Özefagusun uzunluğu nedeni ile özellikle kranial ve kaudal bölümler için rutin karina bazlı eşleştirmenin avantajlı olmadığı, orta torasik bölge yerleşimli tümörlerde yararlı olabileceği raporlanmıştır [48]. Yumuşak doku bazlı eşleştirmelerin kemik eşleştirmeye göre daha az kaymaya neden olduğu bildiren çalışmalar bulunmaktadır [49].

Kliniğimizde radyoterapi öncesinde özefagus kanserli hastalarda günlük CBCT ile IGRT uygulanmakta, online değerlendirme yapılmakta ve 0.5 cm üzerindeki set-up hatalarında hekim değerlendirmesi istenmektedir. Ayrıca günlük on-line eşleştirmelerde

yalnız vertebra değil tümör yerleşim yeri ve uygun vakalarda karina göz önüne alınmaktadır. Bu nedenle set-up hatalarımız diğer çalışmalara kıyasla biraz daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamıza göre günlük CBCT ile IGRT yapılmayan durumlarda PTV sınırı olarak en az 1 cm verilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Literatürde özefagus bölümlerinin hareketini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. 3B-BT kullanılarak yapılan çalışmalara bakıldığında, Yamashita ve arkadaşları, lateral ve vertikal yönlerdeki özefagus hareketini ortalama 0.5 cm, maksimum 1.5 cm bulmuştur. Hareketlerin %95'ini kapsayacak sınırların lateralde 1, vertikalde 1.1 cm olduğunu görmüşlerdir [46]. Li J. ve arkadaşlarının çalışmasında, özefagustaki GTV tümörün superior ve inferior hareketi için internal marjin 0.73 ve 1.01 cm bulunmuştur [13]. Cohen R J. ve arkadaşları hastaların % 24'ünde özefagus hareketinin 0.5 cm'den fazla olduğunu bildirmişlerdir [50]. Bir başka çalışmada ise GTV alt ve üst sınırına konulan işaretleyicilerin interfraksiyonel yer değişimleri incelenmiş, kemik yapıya göre işaretleyicilerin kayması daha fazla bulunmuştur. Distal torasik özefagus için lateralde 0.61, anteroposteriorde 0.57, superioinferiorde ise 1.21 cm; proksimal mide için ise sırasıyla 1.64, 0.64 ve 1.46 cm marj verilmesi gerektiği raporlanmıştır [47].

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak abdominal özefagus hareketinin tüm eksenlerde diğer özefagus bölümlerine göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Literatürde genellikle kranioyokaudal eksen hareketin diğer yönlerden fazla bulunduğu raporlanmasına rağmen bizim çalışmamızda her yönde benzer yer değişimi bulunmuştur. Bu nedenle özellikle abdominal özefagus yerleşimli tümörü olan hastalarda PTV maji verirken dikkatli olunmalıdır. Bizim çalışmamıza göre özellikle distal torasik özefagus ve abdominal özefagusta, hareketlerin kompanse edilmesi açısından her yöne en az 0.8 cm marj verilmesi daha uygun görünmektedir.

Günümüzde özefagus hareketinin solunum hareketi ile ilişkisini saptayabilmek ve internal emniyet sınırını belirlemek için sıklıkla 4B-BT'den faydalanılmaktadır. Literatürde 4B-BT ile solunum ve özefagus hareketi ilişkisini inceleyen çalışmalarda değişken sonuçlar bulunmuştur. Jin ve arkadaşlarının çalışmasında, distal torasik özefagusa yerleştirilen işaretleyicilerin solunuma bağlı hareketinin transvers eksende 0.16-1 cm, longitudinal eksende 0.37-1.17 cm arasında olduğu bildirilmiştir [51]. Liu ve arkadaşları gastroözefageal bileşke tümörlerinde solunum siklusu boyunca GTV'de

kranilyokaudal olarak ortalama  $1.52 \pm 0.57$  cm yer değişimi olduğunu saptamıştır [52]. Özefagus hareketine bağlı adaptif planlamayı araştıran bir çalışmada, PTV emniyet sınırı olarak süperoinferior yönde 0.8 cm, diğer yönlere 0.5 cm verildiğinde %31 hastada V%95'in azalması nedeni ile adaptif planlama yapılmıştır [53]. Bir başka çalışmada ise üst, orta ve distal torasik özefagusta maksimum GTV merkezi kaymaları araştırılmış ve medyan değerler sırası ile lateral yönde 0.1/0.13/0.15 cm, anteroposterior yönde 0.08/0.09/0.2 cm, kranilyokaudal yönde 0.14/0.32/0.44 cm bulunmuştur [54]. Aynı çalışmada distal torasik özefagusta solunum kaynaklı internal marjin X ekseninde 0.4, Y ekseninde 0.58 ve Z ekseninde 0.82 cm olarak hesaplanmıştır. Wang ve arkadaşları, GTV merkezindeki kaymaların kranilyokaudal ekseninde anteroposterior ve lateral eksene göre daha fazla olduğunu bildirmiştir [12]. PTV emniyet marjının azaltılması açısından nefes tutma tekniğini araştıran çalışmalar mevcuttur. Serbest nefeste 4B-BT ile internal marjin belirleme ve nefes tutma tekniği Doi ve arkadaşlarının çalışmasında karşılaştırılmış, nefes tutma tekniği ile respirasyon bağımlı özefagus hareketinin belirgin düzeyde azaldığı raporlanmıştır [55-57]. İntrafraksiyonel ve interfraksiyonel hareketleri 4B-BT ve günlük CBCT üzerinden karşılaştıran Hoffmann ve arkadaşlarının çalışmasında, 4B-BT'de intrafraksiyonel hareketin CBCT'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. Yazarlar CBCT'nin hareketleri daha iyi yansıtabileceğini belirtmişlerdir [49]. Kliniğimizde uygulanan günlük CBCT kullanımı ile bu avantajın yakalandığı düşünölmektedir.

Özefagus hareketleri yalnız solunumdan değil torasik özefagusta kardiyak hareketler, abdominal bölgede ise mide ve bağırsak hareketlerinden etkilenmektedir. Ayrıca, tüm özefagusun kendi peristaltizmi harekete katkıda bulunan diğer önemli bir etkidir. Kardiyak gating methodu ile özefagus hareketini değerlendiren bir çalışmada, kalp ve aortaya yakın bölümlerin daha çok etkilendiği ve hareketin 0.5-1 cm arasında olduğu saptanmıştır [58]. Ek olarak tümör evresinin de özefagus hareketine etki ettiği akılda tutulmalıdır. RT sırasında gelişen tümör küçölmesi tedavi boyunca hareket amplitüdlerinde farka yol açabilir. Literatürde RT'ye bağlı tümör volümündeki azalma ile birlikte özefagus hareketlerinin son tedavi haftalarında çekilen BT'de daha belirgin olduğu izlenmiştir [12]. Çalışmamızda hastaların %44'ünün T4 evresinde olması nedeniyle özefagus hareketinin kısıtlanmış olabileceği düşünölmüştür. Her hastanın haftalık CBCT'lerinde tümördeki küçölmeye bağlı tedavi boyunca interfraksiyonel hareketlerindeki değerlendirilmiş ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda GTV’de merkez noktanın hareketini belirlemek yerine özefagus duvarları konturlanarak hareket incelenmiştir. CBCT üzerinde GTV konturlanması, diagnostik BT’ye göre görüntü kalitesinin düşük oluşu, daha az netlikte imaj sağlaması, özefajite bağlı değişikliklerden dolayı daha fazla konturlama hatasına neden olacağından tercih edilmemiştir. Ayrıca, RT hedef hacimleri belirlenirken CTV için süperior ve inferior yönde 3 cm ve PTV için kliniklere göre değişen her yöne 0.5 -1 cm arasında emniyet sınırı verilmektedir. Bu hedef hacim belirleme prensipleri göz önüne alınarak, çalışmamızda özefagusta GTV’nin bulunduğu segment ve komşu segmentler boyunca konturlama yapılmıştır. Böylece GTV tümör dışında kalan ancak PTV içerisinde olan özefagusun da hareketi göz önüne alınmıştır.

Çalışmamızda; özefagus bölümlerinin hareketi yapılan diğer çalışmalarla uyumlu şekilde abdominal özefagusta fazla bulunmuştur. Ancak sadece kraniyokaudal yönde değil diğer yönlerde de benzer büyüklükte yer değişimi saptanmıştır. Hastalarımızın çoğunun T4 evresinde olmasına rağmen, tedavi sırasındaki tümör volümünde küçülmeye bağlı ciddi yer değişikliği görülmemiştir. Simülasyon ve tedavi boyunca 3 saat açlığa azami dikkat edilmesi, hastaların derin inspiyum ve ekspiyumdan kaçınması, günlük on-line değerlendirmede kemik eşleştirme yanında yumuşak doku eşleştirilmesi yapılması ile hedef etkin olarak ışınlanmakta ve interfraksiyonel marjinin azaltılması sağlanmaktadır.

## 6 SONUÇ

Özefagus kanserinde radyoterapi ana tedavi yöntemi olarak multidisipliner yaklaşımın köşe taşını oluşturmaktadır. Özefagus kanserinde tümör büyüklüğü, subklinik lokal ve bölgesel yayılım nedeni ile geniş alanlar ışınlanmaktadır. Tümör büyüklüğü, özefagusun kompleks yapısı, kalp, akciğer, mide gibi çevre dokuların hareketi planlama ile tedavi sırasında belirgin pozisyon farklılıkları oluşmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle RT sırasında tedavi bölgesindeki organ hareketlerini ve set-up hatalarını hesaba katmak çok önemlidir. Bunun için çeşitli IGRT yöntemleri kullanılmaktadır.

Kliniğimizde IGRT yöntemi olarak kV CBCT kullanılmaktadır. Günlük CBCT ve on-line değerlendirme sayesinde özefagusun o fraksiyon öncesi pozisyonu göz önüne alınarak masa kaydırmaları yapılarak ışınlama yapılmaktadır.

Çalışmamızda özefagus karsinomu nedeni ile IMRT veya VMAT yöntemiyle tedavi edilen, IGRT yöntemi olarak kV-CBCT kullanılan hastalarda, özefagus segmentlerinin interfraksiyonel hareketi ve set-up hataları incelenmiştir. Özefagus hareketinin özellikle abdominal ve distal özefagusta fazla olduğu ancak yine de özefagus dış konturunun %95'lik izodoz hattı dışında kalmadığı görülmüştür. Set-up sırasındaki on-line eşleştirme kaymalarına bakılarak klinikte kullanmakta olduğumuz 1 cm emniyet marjımızın uygun olduğu görülmektedir.

Günlük CBCT kullanımı ile sadece vertebra değil internal organ hareketleri ve tedavi boyunca tümör küçülmesine bağlı oluşabilecek volüm farklılıkları da tespit edilerek gerekli düzeltmeler yapıldıktan sonra tedavi verilmesi sağlanmıştır. Her ne kadar çalışmamızda ilk ve son hafta çekilen CBCT'lerde hareketin istatistiksel anlamlı olarak değişmediği gözlenirse de GTV'deki farklar günlük görüntüleme ile her gün izlenebildiğinden adaptif tedavi gereksinimi açısından yol gösterici olabilir.

Sonuçlarımıza bakarak en fazla hareket abdominal özefagusta gözlenmiş olup sadece kranioyokaudal yönde değil diğer yönlerde de benzer büyüklükte yer değişimi saptanmıştır. Simülasyon ve tedavi boyunca 3 saat açlığa azami dikkat edilmesi, hastaların derin inspiriyum ve ekspiriyumdan kaçınması, günlük on-line değerlendirmede kemik eşleştirme yanında yumuşak doku eşleştirmesi yapılması ile hedef etkin olarak ışınlanmakta ve interfraksiyonel marjinin azaltılması sağlanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.
2. Thrift, A.P., The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer Epidemiol*, 2016. 41: p. 88-95.
3. Chun, S.G., H.D. Skinner, and B.D. Minsky, Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 2017. 26(2): p. 257-276.
4. Cooper, J.S., et al., Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA*, 1999. 281(17): p. 1623-7.
5. Shapiro, J., et al., Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(9): p. 1090-1098.
6. Fu, W.H., et al., Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*, 2004. 10(8): p. 1098-102.
7. Wu, V.W., J.S. Sham, and D.L. Kwong, Inverse planning in three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy of mid-thoracic oesophageal cancer. *Br J Radiol*, 2004. 77(919): p. 568-72.
8. Chandra, A., et al., Feasibility of using intensity-modulated radiotherapy to improve lung sparing in treatment planning for distal esophageal cancer. *Radiother Oncol*, 2005. 77(3): p. 247-53.
9. Jaffray, D.A., Image-guided radiation therapy: from concept to practice. *Semin Radiat Oncol*, 2007. 17(4): p. 243-4.
10. van Herk, M., Different styles of image-guided radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 2007. 17(4): p. 258-67.
11. Kwong, Y., et al., Four-dimensional computed tomography (4DCT): A review of the current status and applications. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2015. 59(5): p. 545-54.



12. Wang, J.Z., et al., Changes in tumour volume and motion during radiotherapy for thoracic oesophageal cancer. *Radiother Oncol*, 2015. 114(2): p. 201-5.
13. Li, J., et al., Preliminary study of the internal margin of the gross tumor volume in thoracic esophageal cancer. *Cancer Radiother*, 2012. 16(7): p. 595-600.
14. Pennathur, A., et al., Oesophageal carcinoma. *The Lancet*, 2013. 381(9864): p. 400-412.
15. Pandeya, N., C.M. Olsen, and D.C. Whiteman, Sex differences in the proportion of esophageal squamous cell carcinoma cases attributable to tobacco smoking and alcohol consumption. *Cancer Epidemiol*, 2013. 37(5): p. 579-84.
16. Olsen, C.M., et al., Population attributable fractions of adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Epidemiol*, 2011. 174(5): p. 582-90.
17. Holscher, A.H., et al., Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer*, 1995. 76(2): p. 178-86.
18. Siewert, J.R. and H.J. Stein, Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*, 1998. 85(11): p. 1457-9.
19. Hiele, M., et al., Relation between endoscopic ultrasound findings and outcome of patients with tumors of the esophagus or esophagogastric junction. *Gastrointestinal endoscopy*, 1997. 45(5): p. 381-386.
20. Hunerbein, M., et al., Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes. *Gastrointest Endosc*, 1998. 48(4): p. 371-5.
21. Flamen, P., et al., Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2000. 18(18): p. 3202-10.

22. Amin, M.B., American Joint Committee on Cancer., and American Cancer Society., AJCC cancer staging manual. Eight edition / editor-in-chief, Mahul B. Amin, MD, FCAP ; editors, Stephen B. Edge, MD, FACS and 16 others ; Donna M. Gress, RHIT, CTR - Technical editor ; Laura R. Meyer, CAPM - Managing editor. ed. 2017, Chicago IL: American Joint Committee on Cancer, Springer. xvii, 1024 pages.
23. Gaspar, L.E., et al., A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and concurrent chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 37(3): p. 593-9.
24. Yorozu, A., et al., Curative radiotherapy with high-dose-rate brachytherapy boost for localized esophageal carcinoma: dose-effect relationship of brachytherapy with the balloon type applicator system. *Radiother Oncol*, 1999. 51(2): p. 133-9.
25. Pasquier, D., et al., External beam radiation therapy followed by high-dose-rate brachytherapy for inoperable superficial esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 65(5): p. 1456-61.
26. Minsky, B.D., et al., INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. *J Clin Oncol*, 2002. 20(5): p. 1167-74.
27. Conroy, T., et al., Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(3): p. 305-14.
28. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working, G., Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 359(9319): p. 1727-33.
29. Kelsen, D.P., et al., Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25(24): p. 3719-25.

30. Ychou, M., et al., Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*, 2011. 29(13): p. 1715-21.
31. Sjoquist, K.M., et al., Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2011. 12(7): p. 681-92.
32. Urba, S.G., et al., Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*, 2001. 19(2): p. 305-13.
33. Walsh, T.N., et al., A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1996. 335(7): p. 462-7.
34. Mariette, C., et al., Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*, 2014. 32(23): p. 2416-22.
35. Burmeister, B.H., et al., Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol*, 2005. 6(9): p. 659-68.
36. Tepper, J., et al., Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol*, 2008. 26(7): p. 1086-92.
37. Stahl, M., et al., Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*, 2017. 81: p. 183-190.
38. Klevebro, F., et al., A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*, 2016. 27(4): p. 660-7.
39. Stahl, M., et al., Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*, 2005. 23(10): p. 2310-7.

40. Bedenne, L., et al., Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*, 2007. 25(10): p. 1160-8.
41. Meyer, J.L., et al., New technologies in the radiotherapy clinic. *Front Radiat Ther Oncol*, 2007. 40: p. 1-17.
42. Den, R.B. and A.P. Dicker, IMRT, IGRT, SBRT: advances in treatment planning and delivery of radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 2012. 83(1): p. e3.
43. Groh, B., et al., A performance comparison of flat-panel imager-based MV and kV cone-beam CT. *Medical physics*, 2002. 29(6): p. 967-975.
44. Matzinger, O., et al., EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol*, 2009. 92(2): p. 164-75.
45. Wu, A.J., et al., Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015. 92(4): p. 911-20.
46. Yamashita, H., et al., Patient setup error and day-to-day esophageal motion error analyzed by cone-beam computed tomography in radiation therapy. *Acta Oncol*, 2010. 49(4): p. 485-90.
47. Jin, P., et al., Marker-based quantification of interfractional tumor position variation and the use of markers for setup verification in radiation therapy for esophageal cancer. *Radiother Oncol*, 2015. 117(3): p. 412-8.
48. Machiels, M., et al., Comparison of carina-based versus bony anatomy-based registration for setup verification in esophageal cancer radiotherapy. *Radiat Oncol*, 2018. 13(1): p. 48.
49. Hoffmann, L., et al., Setup strategies and uncertainties in esophageal radiotherapy based on detailed intra- and interfractional tumor motion mapping. *Radiother Oncol*, 2019. 136: p. 161-168.

50. Cohen, R.J., et al., Esophageal motion during radiotherapy: quantification and margin implications. *Dis Esophagus*, 2010. 23(6): p. 473-9.
51. Jin, P., et al., Quantification of respiration-induced esophageal tumor motion using fiducial markers and four-dimensional computed tomography. *Radiother Oncol*, 2016. 118(3): p. 492-7.
52. Liu, F., et al., Are fiducial markers useful surrogates when using respiratory gating to reduce motion of gastroesophageal junction tumors? *Acta Oncol*, 2016. 55(8): p. 1040-6.
53. Nyeng, T.B., M. Nordmark, and L. Hoffmann, Dosimetric evaluation of anatomical changes during treatment to identify criteria for adaptive radiotherapy in oesophageal cancer patients. *Acta Oncol*, 2015. 54(9): p. 1467-73.
54. Wang, W., et al., Comparison of patient-specific internal gross tumor volume for radiation treatment of primary esophageal cancer based separately on three-dimensional and four-dimensional computed tomography images. *Dis Esophagus*, 2014. 27(4): p. 348-54.
55. Gong, G., et al., Reduced lung dose during radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma: VMAT combined with active breathing control for moderate DIBH. *Radiat Oncol*, 2013. 8: p. 291.
56. Lorchel, F., et al., Dosimetric consequences of breath-hold respiration in conformal radiotherapy of esophageal cancer. *Phys Med*, 2006. 22(4): p. 119-26.
57. Doi, Y., et al., Quantifying esophageal motion during free-breathing and breath-hold using fiducial markers in patients with early-stage esophageal cancer. *PLoS One*, 2018. 13(6): p. e0198844.
58. Palmer, J., et al., Motion of the esophagus due to cardiac motion. *PLoS One*, 2014. 9(2): p. e89126.

# ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 09/01/2019-5045



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Emine Sedef  
Akovalı'nın etik kurul kararı A-  
43

## RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 92196806-604.01.01-115069 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.İsmet ŞAHİNLER**'in danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Emine Sedef AKOVALI**'nın yürütücülüğünde **Prof.Dr.Didem Çolpan ÖKSÜZ**'ün yardımcılığında "**Özefagus Karsinomlu Olgularda Radyokemoterapi Uygulamaları Sırasında Fraksiyonlar Arası Özefagus Hareketleri ve Buna Bağlı Doz Değişimlerinin İrdelenmesi**" başlıklı Uzmanlık Tezi (RETROSPEKTİF) hakkında ilgi yazınız ve ekleri **08 Ocak 2019** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU  
Bölüm Başkanı V.

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir

EK :  
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:<http://dogrulama.istanbul.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEL50R88K>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: A-43	Tarih: 08 OCAK 2019
	Prof.Dr.İsmet ŞAHİNLER'in danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.Emine Sedef AKOVALI'nın yürütücülüğünde Prof.Dr.Didem Colpan ÖKSÜZ'ün yardımcılığında yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR	

ETİK KURUL ÜYELERİ							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK (Başkan Yard.)	Genel Cerrahi	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Muhlis Cem AR (Raportör)	İç Hastalıkları Hematoloji	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zeki ÖNGEN	Kardiyoloji	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Prof. Dr. Mahmut Reha BAYAR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Öner SÜZER	Tıbbi Farmakoloji	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nurten Uzun *ADATEPE	Nöroloji	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hakkı Oktay SEYMEN	Fizyoloji	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Oktay DEMİRKIRAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülten DİNÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İstanbul Bilim Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Zeynep Hande TURNA	İç Hastalıkları Medikal Onkoloji	İ.Ü.C.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mutlu NİYAZOĞLU	İç Hastalıkları End./Metb./Diabet	Haydarpaşa Eğitim Araştırma Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Mazeretli
Avukat Ayfer DİKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Zümrüt GAMLI	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma