

Adaptif radyoterapi

Adaptive radiotherapy

Sevim ÖZDEMİR, Ömer UZEL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

Günümüzde yüksek konformalite, yüksek normal doku koruma ve terapotik oranı artırma özellikleriyle yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) tekniği rutin klinik tedavide yerini almıştır. YART'nin başarısı RT dozunun doğru uygulanabilmesine bağlıdır. Bu nedenle tedavi sırasında tedavi odasında 2 veya 3 boyutlu görüntüleme ile tedavi alanının kontrol işlemi olan görüntü kılavuzluğunda radyoterapi (image-guided radiation therapy - IGRT) yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak, IGRT ile sadece organ hareketi ve set-up hatası düzeltilebilirken, büyük anatomik değişimin olduğu durumlarda bu yöntem yeterli olmayabilir. Yine IGRT, tedavi planlamasını ve bunun sonucu olarak da hastaya verilen dozdaki potansiyel değişimleri içermemektedir. Böylece adaptif radyoterapi (ART) ihtiyacı doğmuştur. ART'nin amacı tedavi sürecindeki bu değişimleri ölçerek planın yeniden adaptasyonu ile verilen doz dağılımını planlanan optimal doz dağılımına eşit hale getirmektir.

Anahtar sözcükler: Adaptif radyoterapi; kanser.

Nowadays, intensity modulated radiation therapy (IMRT) has been used for high conformality, high normal tissue protection, therefore high therapeutic ratio in routine clinical treatment. The success of IMRT depends on the implementation of correct radiation dose. As a result, image-guided radiation therapy (IGRT) methods were developed which regulates the treatment position with two or three-dimensional imaging techniques in the treatment room during treatment. However, IGRT can correct only organ motion and set-up errors, this method may not be sufficient in cases with large changes in anatomy. Also, IGRT do not include treatment planning and as a result potential modification of dose delivered to the patient. Thus, ART; as a forward step for IGRT, was needed. The purpose of ART is; to equalize planned dose distribution with planning optimal dose distribution by measuring changes in the treatment process.

Key words: Adaptive radiotherapy; cancer.

Konvansiyonel radyoterapide tedavi sırasında oluşabilecek set-up farklılıkları ve internal organ hareketlerinden kaynaklanacak değişimler göz önünde bulundurularak hedef çevresine geniş planlanan hedef hacim (PTV) marjı verilirdi.^[1] Tedavi hacmindeki artış sonucunda ışınlanan normal doku hacmi artarken tümör dozunda daha yüksek doza çıkılabilmeye sınırlı kalınmaktaydı. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ile hedef çevresinde hızlı doz düşüşü ile normal dokular korunarak bu sorun çözülmüştür. Ayrıca, hedef hacimde konformal doz dağılımı sağlanmıştır. Ancak YART'nin başarısı radyoterapi (RT) dozunun doğru uygulanabilmesine bağlıdır. YART uygulanımı sırasında

günlük anatomideki ve hedef hacmin şekli ve pozisyonundaki değişiklikler, keskin doz düşüşü ile, verilen doz ile planlanan doz arasında farklılıklara yol açarak hedef hacmin az, etraf normal dokunun fazla doz almasına neden olabilir. Bu nedenle tedavi sırasında, 2 veya 3 boyutlu görüntüleme ile tedavi alanının kontrol edildiği “görüntü kılavuzluğunda radyoterapi” (image-guided radiation therapy - IGRT) yöntemleri geliştirilmiştir.^[2] IGRT ile organ hareketleri ve set-up hataları düzeltilebilir. Ancak radyoterapi süresince hastanın kilo değişiminden dolayı dış kontür değişimi, tümör küçülmesi, tümörün yer değiştirmesi, normal dokular da deformasyon ve şekil değişikliği gözlenebilir.

İletişim (Correspondence): Dr. Sevim ÖZDEMİR. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey.
Tel: +90 - 212 - 414 31 02 e-posta (e-mail): drsozdem@hotmail.com

Bu değişimler hastaya özgü olaylar olup çoğu RT dozuna bağımlıdır. Bu farklılıklar klinik olarak önemli dozimetrik değişimlere yol açabilmektedir. Bu nedenle yalnız tedavi öncesi görüntüleme (BT-simülasyon) ve planlama gibi yöntemlerle bu problem çözülemez. Ayrıca, IGRT tedavi planlamasını içermemektedir. Bunun sonucu olarak da hastaya verilen dozdaki potansiyel değişimleri ve dozimetrik hataları düzeltme yeteneği yoktur.

Bu nedenlerden dolayı adaptif radyoterapi (ART) ihtiyacı doğmuştur. ART'nin amacı tedavi sürecindeki değişimleri ölçerek planın yeniden adaptasyonu ile verilen doz dağılımını planlanan optimal doz dağılımına eşit hale getirmektir. ART ile tedavi kişiye özgü hale gelmiştir.^[3] ART uygulanımı görüntü klavuzluğu, tedavi adaptasyonu ve doz doğrulanması olmak üzere temel olarak üç basamakta gerçekleştirilir.^[3]

Görüntü Kılavuzluğu

a) Görüntü Eldesi

Kilovoltaj (Kv) görüntüleme, veya megavoltaj (MV) *cone beam* bilgisayarlı tomografi (CBCT) görüntüleme ile aynı odada hastanın tedavi pozisyonunda görüntüsü alınır.^[4,5] Günlük anatomi hakkında bilgi verir.

b) Görüntü Eşleştirilmesi

Günlük görüntü, planlama BT görüntüsü ile eşleştirilir. Buna göre hastaya tekrar pozisyon verilir. Planlanan anatomi ile günlük anatomi arasındaki farklar tespit edilir.^[6,7] İki şekilde uygulanabilir.

Rijid eşleştirme: Eşleştirme elle yapılır. Fazla iş yükü oluşturur. Farklı uygulayıcı ile farklı sonuç elde edilebilir.^[6] Anatomik şekil ve volüm değişimlerine adaptasyon konusunda yetersizdir.

Deforme edilebilir eşleştirme: Özel bir işletim sistemi ile atlas bazlı eşleştirme yapılır. Günlük ve planlama görüntüleri arasında geometrik haritalama yaparak otomatik olarak seri adaptif planlama yapılmaktadır.^[8]

Tedavi Adaptasyonu

a) Çevrim içi Pozisyon Düzeltme

Günlük görüntüler kullanılarak hasta pozisyonu online düzeltilir.

b) Online Adaptasyon

Sistematik hataya ek olarak random hataları da düzeltebilir. Kalite kontrol ve plan onayının fazla zaman almasından dolayı klinik kullanımı sınırlıdır.^[9,10]

c) Offline Planlama

Yeni görüntü üzerinden girilen yeni volümlere göre kalan fraksiyonlar için tekrar plan yapılır.^[11-13]

Doz Doğrulaması

a) Günlük

Günlük anatomiye göre doz hesaplanır, günlük doz volüm histogramı (DVH) fraksiyone planlanan DVH ile karşılaştırılır. Her fraksiyondaki hedef doz sarışı önemlidir.^[10]

b) Toplam

O fraksiyona kadar ki toplam doz dağılımını inceler.^[14,15] Artmış iş yükü ve doğrulamada belirsizlik klinik pratikte uygulanmasını güçlendirmektedir.

Klinikte Kullanım

Prostat Kanseri ART

Yoğunluk ayarlı radyoterapi terapatik kazancı artırmak amacıyla prostat kanserinde rutin olarak uygulanmaktadır. Prostat radyoterapisinde mesane, rektum komşuluğundan dolayı bu organlardaki herhangi pozisyonel bir farklılık, prostat ve seminal veziküllerin şekil, pozisyon ve büyüklüğünde değişime neden olmaktadır. Buna bağlı olarak da fraksiyon içi ve fraksiyonlar arası önemli pozisyon/hacim değişikliği gözlenmektedir. Bunun sonucu olarak hedefe uniform doz verimi zorlaşmaktadır. ART ilk olarak prostat kanseri tedavisinde uygulanmış, hedef sarışı ve normal doku koruması açısından etkinliği birçok çalışma ile gösterilmiştir.^[16-19] Peng ve ark. 20 hastadan oluşan çalışmalarında volüm değişimlerinin dozimetrik etkilerini incelemişlerdir. Fraksiyonların %5'inde tanımlanan dozun %100'ünü alan prostat volümünde %15-20'lik düşüş saptanmıştır. Rektumun 45 Gy alan volümü fraksiyonların %5.6'sında artmıştır. Büyük organ deformasyonu ve rotasyonu görülen %30'luk kısımda sadece pozisyon değişikliğinin bu değişim-

lerin hesabı için yeterli olmadığı, bu durumda, ART'nin yararlı olabileceği sonucunu çıkarmışlardır.^[20] Ghilezan ve ark. çalışmalarında adaptif planlama ile hedef hacim dozunda %13 oranında artma saptamışlardır.^[18] Nijkamp ve ark. Hollanda Kanser Enstitüsü'nün (NCI) adaptif protokolünün sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında tedavi süresince hastalara özel diyet ve laksatif uygulanmış, rektumun boşalması sağlanarak rektum ve dolayısıyla hedef hacmin hareketi minimize edilmiştir. Yirmi hastanın haftalık CBCT görüntüsü alınarak oluşturulan adaptif plan sonucunda 65 Gy üzerinde doz alan rektum hacmi %19'a düşürülmüştür.^[21] PTV'de de ortalama %29 azalma saptanmıştır. Yine NCI'den Hoogeman ve ark. 4 BT datası kullanılarak uyguladıkları adaptif çevrim dışı prosedür ile PTV marjında 10 mm'den 7 mm'ye düşüş, rektal duvar dozunda %30 azalma tespit etmişlerdir.^[22] Başka bir çalışmada adaptif IMRT ile PTV dozunun %10 veya 1.8-7.2 Gy arttığı gözlenmiştir.^[17] Nuver ve ark. adaptif tedavi ile ortalama PTV marjı tanımlamayı hedeflemişlerdir. On dokuz hastanın tekrarlayan BT görüntüleri planlama BT'si ile eşleştirilmiştir. Adaptif prosedür ile prostat sarı şı değişmeden PTV marjı 10 mm'den, 7 mm'ye düşürülmüştür.^[23]

Prostat kanserinde adaptif tedavi ile bildirilen uzun dönem sonuçlar, klinik cevap ve toksisitenin azaltılması yönünde yüz güldürücüdür. Brabbins ve ark.nın çalışmasında ART ile daha yüksek tümör dozunda toksisite değerlendirilmiştir. CTV'ye 1 cm emniyet marjı verilerek bir hafta sonra yeni plan oluşturulmuştur. Konformal 4 alan veya IMRT tekniği kullanılarak planlar oluşturulmuş ve toksisite Common Toxicity Criteria'a göre derecelendirilmiştir. Hastalar düşük (70.2-72 Gy), orta (>72-75.6 Gy) ve yüksek (>75.6-79.2 Gy) doz seviyelerine göre gruplanmıştır. Ortanca 29 ay takip sonrası yüksek doz alan gruptaki toksisite oranları düşük ve orta doz alan gruplara benzer olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda ART ile genitouriner ve gastrointestinal sistem yan etkilerinde artma olmaksızın tümör dozu artırılabilmiştir.^[24] Vargas ve ark. ART uyguladıkları 331 lokalize prostat kanserli hastada doz artırımı ile (ortanca 75.6 Gy sonrasında) kronik rektal toksisitede etkili faktörleri incelemişlerdir. Toksisite National Cancer Ins-

titute Common Toxicity Criteria 2.0.'e göre derecelendirilmiştir. Çalışma sonucunda rektumun V50 Gy alan hacmi kronik rektal toksisite için belirleyici faktör olarak bulunmuştur.^[25] Li ve ark.,^[26] fraksiyonlar arası organ hareketi ve deformasyonun neden olduğu günlük doz dağılımındaki farklılığı ortaya koymak için çevrim dışı reoptimizasyon ve çevrim içi reoptimizasyonla oluşan iki doğrulama metodunu kombine uygulamışlardır (adaptif IGRT). Duke Üniversitesi Medikal Merkezi'nde tedavi edilen 18 prostat kanserli hastanın tedavinin ilk haftası hergün ve sonrasında haftanın ilk günü toplam 10 CBCT görüntüsü alınmıştır. Hastaların yalnız reoptimizasyon, yalnız reoptimizasyon ve adaptif IGRT uygulamaları karşılaştırıldığında adaptif planın güvenli günlük hedef hacim sarı şı sağladığı, reoptimizasyon ile kıyaslandığında normal doku koruması açısından üstünlüğü görülmüştür. Dozimetrik yararın yanında adaptif planın reoptimizasyon ile reoptimizasyonu etkin şekilde entegre ettiği görülmüştür. Lei ve Wu^[27] çevrim dışı yeni planlama ve çevrim içi görüntü klavuzluğu hibrid şemasını araştırdıkları çalışmalarında bu tekniğin marj azaltılması açısından yararını göstermişlerdir.

Baş-Boyun Kanserlerinde ART

Baş-boyun kanserleri tedavisinde YART ile özellikle parotis, superior farengeal konstriktor, kohlea ve diğer yapılara kontrollü dozun verilebilmesinin yaşam kalitesini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^[28-30] Baş-boyun bölgesi kanserleri doz cevabına bağlı organ deformasyonu ve hacim azalması, tümöral/nodal hacimde küçülme, kilo kaybı, normal doku/ glanddaki değişim, ameliyat sonrası değişikliklerin ve ödemin gerilemesi nedeniyle ART'den büyük ölçüde faydalanacak bir alandır.

Baş-boyun kanserleri için ilk ileriye yönelik dozimetrik çalışma olan Ahn ve ark. çalışmalarında, IGRT uygulanan 23 lokal ileri baş-boyun kanseri hastasına 11, 22 ve 33. fraksiyonda planlı yeniden BT çekilmiştir; en önemli değişimi 2. ve 4. BT arasında bulmuşlardır. Çalışma sonucunda, gross tümör volümü (GTV) ve parotis volümünde sırasıyla ortalama %17.2 ve %24 oranında azalma gözlenmiştir. BT 1'den 4'e doğru doz homojenitesi

artmıştır. PTV sarışı %61 oranında artarken parotis korumasında %22 oranında artış sağlanmıştır. Hastaların %65'i adaptif plandan doz dağılımı açısından yarar görmüştür.^[31]

Wang ve ark. baş-boyun kanserli 82 hastadan oluşan çalışmalarında tedavinin üçüncü haftasından sonra, tedavi bitiminde ve tedavi sonrası ikinci ayda parotis volümündeki azalmayı sırasıyla ortalama %20, %26.9 ve %27.2 olarak bildirmişlerdir.^[32] Çalışma sonucunda bezdeki hacimsel küçülmenin ortalama dozla ilişkili olduğu, ışımlanan parotisteki ortalama doz fazla (>30 Gy) ise hacim kaybının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Adaptif radyoterapi ile parotis dozlarındaki değişimi göstermeyi amaçlayan, baş-boyun kanserli YART uygulanan 11 hastanın değerlendirildiği çalışmada ART uygulanmadığında parotis dozunda anlamlı artma saptanmıştır. Yazarlar bir adaptif plan ile parotis dozunda %3, iki plan ile %5 ve altı plan ile %8 oranında azalma olduğunu belirtmişlerdir.^[33]

O'Daniel ve ark. YART uygulanan bir grup baş-boyun kanserli hastada hedef hacim ve parotisin planlanan ve verilen dozları arasındaki farklılıkları araştırmışlardır. Tekrarlanan BT görüntüsü üzerinde YART planı tekrar hesaplanmıştır. Hastaların %45'inde parotis dozunun planlananın 5-7 Gy üzerinde olduğu görülmüştür. IGRT kullanımı ile hastaların %91'inde parotis dozunda düşme (ortanca 2 Gy) olmasıyla beraber parotis hacmindeki küçülme ve hareketten dolayı parotisin aldığı doz planlanandan daha fazla olarak kalmıştır (ortanca 1.0 Gy, p=0.007).^[34] Lee ve ark. deforme edilebilir eşleştirme uyguladıkları hastalarda parotisteki değişiklikleri analiz ettiklerinde, parotisin günlük ortalama dozunun orjinal plandan %15 farklı olduğunu bulmuşlardır.^[35] Tedavi sonunda 10 hastadan üçünün ortalama parotis dozunda %102'den fazla (%13-%42) artış saptamışlardır. M.D. Anderson Kanser Merkezi'nin yaptığı lokal ileri orofarenks kanserlerini içeren prospektif çalışmada IGRT grubunda karşı taraf parotis dozunda 0.6 Gy aynı taraf parotiste 1.3 Gy azalma gözlemlenmiştir.^[36]

Serviks Kanserinde ART

Prostat ve baş-boyun kanserlerinin aksine serviks kanseri tedavisinde ART ile ilgili az klinik deneyim

mevcuttur. Servikal kanser radyoterapisi sırasında tümör ve normal dokuların fizyolojik ve radyasyon dozuna bağlı morfolojik değişiklikleri önemlidir. Bu yüzden ART uygulanımı büyük öneme sahiptir. Fakat ART sürecinde, doz volüm histogramında (DVH) tanımlanan parametrelerin farklılığı nedeniyle brakiterapi ve eksternal radyoterapiyi kombine etmek güçtür. Pötter ve ark.nın evre IIB-IIIB serviks kanserli 145 hastalık ön raporunda adaptif brakiterapi, radyoterapi ve kemoterapi sonucu bütün hastalar için lokal kontrol oranı %85 iken 5 cm'den küçük ve büyük tümörler için lokal kontrol oranları sırasıyla >% 90 ve %82 olarak bulunmuştur.^[37]

Akciğer Kanserinde ART

Akciğer kanserlerinde tedavi sürecinde internal organ hareketi, tümör hacmindeki küçülme, solunum paterninde değişme ve kilo kaybı sözkonusudur. Bu durum dozimetride değişime neden olur. Vlachaki ve ark.nın çalışmasında, ART ile akciğerin 20 Gy alan volümünde (V20), %35'ten %26'ya düşüş saptanmıştır. Akciğer, kalp ve özefagusun aldığı ortalama dozlar daha az olarak bulunmuştur.^[38] Sonuç olarak, akciğer kanseri tedavisinde ART ile kritik yapılarda yan etki azaltılarak doz artımı ile tümör kontrolünde artış sağlanabileceği söylenebilir.

Karaciğer Tümörlerinde ART

Solunuma bağlı organ hareketi ve karaciğerin radyasyon toleransının az olması nedeniyle karaciğer tümörleri de ART'dan fayda görebilecek bir gruptur. Bunun için 'internal hedef volüm' (ITV) yaklaşımı ve hastaya özel solunum genişliği tespiti gibi planlama ve uygulama stratejileri kullanılmaktadır. Normal dokulardaki dozimetrik farklılık, ART ile yüksek doza çıkılmasının mümkün olabileceğini göstermiştir.^[39]

Mesane Kanserinde ART

Mesane hareketli ve içi boş bir organdır. Ortalama 10 dk tedavi süresinde 0.5-1 cm'ye kadar hareket gözlenebilmektedir. Foroudi ve ark. T2-T4 mesane kanserli 27 hastaya adaptif 3 boyutlu konformal RT uygulamıştır. Adaptif plan sonrasında, CTV sarışında değişim olmaksızın, 45 Gy üzerinde doz alan normal doku hacminde %29 oranında azalma saptanmıştır.^[40]

Özefagus kanserinde ART

Özefagus kanserli hastaların çoğu ileri evrede başvurur. Geniş hedef hacim, akciğer, kalp ve karaciğer gibi kritik yapıların varlığı, solunuma bağlı organ hareketinin olması özefagus kanserinde ART'nin önemini artırmaktadır. Hawkins ve ark. özefagus kanserli 14 hastaya definitif kemoterapi ve adaptif radyoterapi uygulamış, PTV1 ve PTV2 hacimleri arasında anlamlı fark saptanmazken, akciğer ve kalp mean dozu adaptif planda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.^[41]

Sonuç

Adaptif radyoterapi eski bir kavramdır, fakat teknik sınırlamalar rutin pratiğe girmesini engellemiştir. ART radyoterapi dozunun tam ve doğru biçimde verilebilmesini sağlar, böylelikle radyoterapinin etkinliği artırılmış olur. Verilen dozun, hedef hacim sarımının kabul edilen değerine altına indiği ve risk altındaki organların tolerans dozunu üzerinde dozu aldığı durumda yeni plan ihtiyacı doğmaktadır.^[31]

Adaptif radyoterapinin klinik sonuçları yeni yayınlanmaya başlanmıştır. Bu güne kadar yapılan çalışmalardan elde edilen veriler sonucunda, kilo kaybı, fraksiyon sayısı veya vücut konturundaki değişim gibi birçok faktörün adaptif plan zamanlamasını etkileyebileceği düşünülmüştür.^[31] Çalışmalarda bildirilen klinik tedavideki dozimetrik sonuçlar umut vericidir ve adaptif radyoterapiyi desteklemektedir. Klinik sonuçlar için faz II-III çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. ICRU-50 1993. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements.
2. Yoo DS, Wong TZ, Brizel DM. The role of adaptive and functional imaging modalities in radiation therapy: approach and application from a radiation oncology perspective. *Semin Ultrasound CT MR* 2010;31(6):444-61. [CrossRef](#)
3. Wu QJ, Li T, Wu Q, Yin FF. Adaptive radiation therapy: technical components and clinical applications. *Cancer J* 2011;17(3):182-9. [CrossRef](#)
4. Court LE, Dong L, Lee AK, Cheung R, Bonnen MD, O'Daniel J, et al. An automatic CT-guided adaptive radiation therapy technique by online modification of multileaf collimator leaf positions for prostate cancer.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62(1):154-63. [CrossRef](#)
5. Court LE, Tishler RB, Petit J, Cormack R, Chin L. Automatic online adaptive radiation therapy techniques for targets with significant shape change: a feasibility study. *Phys Med Biol* 2006;51(10):2493-501. [CrossRef](#)
6. Wu QJ, Thongphiew D, Wang Z, Mathayomchan B, Chankong V, Yoo S, et al. On-line re-optimization of prostate IMRT plans for adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 2008;53(3):673-91. [CrossRef](#)
7. Jaffray DA, Siewerdsen JH, Wong JW, Martinez AA. Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1337-49. [CrossRef](#)
8. Lu W, Olivera GH, Chen Q, Ruchala KJ, Haimel J, Meeks SL, et al. Deformable registration of the planning image (kVCT) and the daily images (MVCT) for adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 2006;51(17):4357-74. [CrossRef](#)
9. Fu W, Yang Y, Yue NJ, Heron DE, Huq MS. A cone beam CT-guided online plan modification technique to correct interfractional anatomic changes for prostate cancer IMRT treatment. *Phys Med Biol* 2009;54(6):1691-703. [CrossRef](#)
10. Feng Y, Castro-Pareja C, Shekhar R, Yu C. Direct aperture deformation: an interfraction image guidance strategy. *Med Phys* 2006;33(12):4490-8. [CrossRef](#)
11. Birkner M, Yan D, Alber M, Liang J, Nüsslin F. Adapting inverse planning to patient and organ geometrical variation: algorithm and implementation. *Med Phys* 2003;30(10):2822-31. [CrossRef](#)
12. Reh binder H, Forsgren C, Löf J. Adaptive radiation therapy for compensation of errors in patient setup and treatment delivery. *Med Phys* 2004;31(12):3363-71.
13. Nuver TT, Hoogeman MS, Remeijer P, van Herk M, Lebesque JV. An adaptive off-line procedure for radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1559-67. [CrossRef](#)
14. Yan D. Adaptive radiotherapy: merging principle into clinical practice. *Semin Radiat Oncol* 2010;20(2):79-83. [CrossRef](#)
15. Wu Q, Liang J, Yan D. Application of dose compensation in image-guided radiotherapy of prostate cancer. *Phys Med Biol* 2006;51(6):1405-19. [CrossRef](#)
16. Yan D, Vicini F, Wong J, Martinez A. Adaptive radiation therapy. *Phys Med Biol* 1997;42(1):123-32. [CrossRef](#)
17. Martinez AA, Yan D, Lockman D, Brabbins D, Kota K, Sharpe M, et al. Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1226-34. [CrossRef](#)
18. Ghilezan M, Yan D, Martinez A. Adaptive radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2010;20(2):130-7. [CrossRef](#)

19. Yan D, Lockman D, Brabbins D, Tyburski L, Martinez A. An off-line strategy for constructing a patient-specific planning target volume in adaptive treatment process for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):289-302. [CrossRef](#)
20. Peng C, Ahunbay E, Chen G, Anderson S, Lawton C, Li XA. Characterizing interfraction variations and their dosimetric effects in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(3):909-14. [CrossRef](#)
21. Nijkamp J, Pos FJ, Nuver TT, de Jong R, Remeijer P, Sonke JJ, et al. Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):75-82. [CrossRef](#)
22. Hoogeman MS, van Herk M, de Bois J, Lebesque JV. Strategies to reduce the systematic error due to tumor and rectum motion in radiotherapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2005;74(2):177-85. [CrossRef](#)
23. Nuver TT, Hoogeman MS, Remeijer P, van Herk M, Lebesque JV. An adaptive off-line procedure for radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1559-67. [CrossRef](#)
24. Brabbins D, Martinez A, Yan D, Lockman D, Wallace M, Gustafson G, et al. A dose-escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):400-8. [CrossRef](#)
25. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1297-308. [CrossRef](#)
26. Li T, Thongphiew D, Zhu X, Lee WR, Vujaskovic Z, Yin FF, Wu QJ. Adaptive prostate IGRT combining online re-optimization and re-positioning: a feasibility study. *Phys Med Biol* 2011;56(5):1243-58. [CrossRef](#)
27. Lei Y, Wu Q. A hybrid strategy of offline adaptive planning and online image guidance for prostate cancer radiotherapy. *Phys Med Biol* 2010;55(8):2221-34. [CrossRef](#)
28. Feng FY, Kim HM, Lyden TH, Haxer MJ, Feng M, Worden FP, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(5):1289-98. [CrossRef](#)
29. Eisbruch A, Levendag PC, Feng FY, Teguh D, Lyden T, Schmitz PI, et al. Can IMRT or brachytherapy reduce dysphagia associated with chemoradiotherapy of head and neck cancer? The Michigan and Rotterdam experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2 Suppl):40-2. [CrossRef](#)
30. Yao M, Karnell LH, Funk GF, Lu H, Dornfeld K, Buatti JM. Health-related quality-of-life outcomes following IMRT versus conventional radiotherapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(5):1354-60. [CrossRef](#)
31. Ahn PH, Chen CC, Ahn AI, Hong L, Sripes PG, Shen J, et al. Adaptive planning in intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancers: single-institution experience and clinical implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):677-85. [CrossRef](#)
32. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Kirwan J, et al. Radiation-induced volume changes in parotid and submandibular glands in patients with head and neck cancer receiving postoperative radiotherapy: a longitudinal study. *Laryngoscope* 2009;119(10):1966-74. [CrossRef](#)
33. Wu Q, Chi Y, Chen PY, Krauss DJ, Yan D, Martinez A. Adaptive replanning strategies accounting for shrinkage in head and neck IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):924-32. [CrossRef](#)
34. O'Daniel JC, Garden AS, Schwartz DL, Wang H, Ang KK, Ahamad A, et al. Parotid gland dose in intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: is what you plan what you get? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1290-6. [CrossRef](#)
35. Lee C, Langen KM, Lu W, Haimerl J, Schnarr E, Ruchala KJ, et al. Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy using daily MVCT and automatic deformable registration. *Radiother Oncol* 2008;89(1):81-8. [CrossRef](#)
36. Schwartz DL, Garden AS, Thomas J, Chen Y, Zhang Y, Lewin J, et al. Adaptive radiotherapy for head-and-neck cancer: initial clinical outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):986-93. [CrossRef](#)
37. Pötter R, Dimopoulos J, Georg P, Lang S, Waldhäusl C, Wachter-Gerstner N, et al. Clinical impact of MRI assisted dose volume adaptation and dose escalation in brachytherapy of locally advanced cervix cancer. *Radiother Oncol* 2007;83(2):148-55. [CrossRef](#)
38. Vlachaki M, Castellon I, Leite C, Perkins T, Ahmad S. Impact of respiratory gating using 4-dimensional computed tomography on the dosimetry of tumor and normal tissues in patients with thoracic malignancies. *Am J Clin Oncol* 2009;32(3):262-8. [CrossRef](#)
39. Velec M, Moseley JL, Eccles CL, Craig T, Sharpe MB, Dawson LA, et al. Effect of breathing motion on radiotherapy dose accumulation in the abdomen using deformable registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(1):265-72. [CrossRef](#)
40. Foroudi F, Wong J, Kron T, Rolfo A, Haworth A, Roxby P, et al. Online adaptive radiotherapy for muscle-invasive bladder cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):765-71. [CrossRef](#)
41. Hawkins MA, Brooks C, Hansen VN, Aitken A, Tait DM. Cone beam computed tomography-derived adaptive radiotherapy for radical treatment of esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):378-83. [CrossRef](#)