

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MİDE KANSERİ RADYOTERAPİSİNDE İKİ BOYUTLU VE  
ÜÇ BOYUTLU TEDAVİ PLANLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ**

**RADYASYON ONKOLOJİSİ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Meltem NALÇA ANDRİEU**

**ANKARA, 2012**

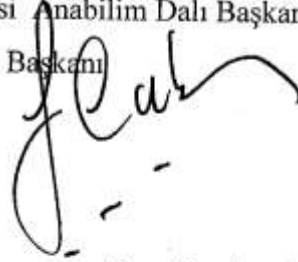
## KABUL VE ONAY

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**  
**Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı**  
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

Mide kanseri radyoterapisinde iki boyutlu ve üç boyutlu tedavi planlarının karşılaştırılması başlıklı, Dr. Yasemin Güzle Adaş'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30/01/2012

Prof. Dr. Şaban ÇAKIR GÖKÇE  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Meltem NALÇA ANDREİU  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Üye



Doç. Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Üye



## TEŞEKKÜR

Tez yazım süreci boyunca ilgisini ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Meltem Nalça Andrieu'ya; uzmanlık eğitimim süresince yetişmeye emek veren, her konuda yardımlarını, ilgi ve desteklerini gördüğüm; bilgi ve deneyimleri ile hayatımın bundan sonraki aşamalarında da ışık tutacaklarına inandığım değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Ayşe Hiçsönmez, Sn. Doç. Dr. Serap Akyürek, Sn. Doç. Dr. Yıldız Güney ve Sn. Prof. Dr. Şaban Çakır Gökçe'ye; planlama ve veri değerlendirme aşamasında bana vakit ayıran değerli arkadaşlarım fizik yüksek mühendisi Tuğba Atakul, radyasyon fizikçileri Yunus Çınar, Adem Pehlivanlı ve Ayfer Şar'a; elde ettiğimiz verilerin incelenmesinde yardımcı olan biyoistatistik uzmanı Sn. Salih Ergöçen'e; NTCP hesaplamaları için değerli vaktini bana ayıran Sn. Doç. Dr. Bahar Dirican'a; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarım Dr. Sercan Yılmaz, Dr. Caner Aktaş, Dr. Özgür Altmışdörtöglü, Dr. İbrahim Babalıoğlu ve Dr. Sevim İnel ile tüm Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı çalışanlarına; bana her konuda destek olan sevgili annem, babam, kardeşlerim ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Cüneyt ADAŞ ile canım oğlum Yiğit Can ADAŞ'a teşekkür ederim.

**Dr. Yasemin GÜZLE ADAŞ**

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. ANATOMİ.....	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ .....	5
2.3. ETYOLOJİ.....	5
2.4. PATOLOJİ .....	6
2.5. PROGNOStİK FAKTÖRLER.....	7
2.5.1. Hastaya ait faktörler .....	7
2.5.2. Tümör ile ilişkili faktörler .....	7
2.5.3. Tedavi ile ilişkili faktörler.....	8
2.6. TÜMÖRÜN YAYILIMI.....	8
2.6.1. Doğrudan Yayılım.....	8
2.6.2. Lenfatik Yayılımı .....	8
2.6.3. Hematojen Yayılım .....	9
2.7. KLİNİK.....	9
2.8. TANI .....	9
2.8.1. Muayene.....	9
2.8.2. Görüntüleme.....	9
2.9. EVRELEME .....	10
2.10. TEDAVİ.....	14
2.10.1. Cerrahi.....	14
2.10.2. Adjuvan Tedavi.....	15
2.11. RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ.....	16
2.11.1. Konvansiyonel Radyoterapi .....	16

2.11.2. Üç Boyutlu Konformal RT.....	17
2.11.3. YART (yoğunluk ayarlı RT).....	21
2.12. MİDE KANSERİNDE RADYOTERAPİ.....	21
2.12.1 Simülasyon.....	22
2.12.2. Konvansiyonel RT .....	22
2.12.3. Üç Boyutlu RT .....	23
2.12.4. RT Dozları.....	26
2.12.5. Risk Altındaki Organlar .....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	28
3.1. İSTATİSTİK YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR .....	36
5. TARTIŞMA .....	46
6. SONUÇ .....	50
7. ÖZET.....	51
8. SUMMARY .....	52
9. KAYNAKLAR .....	53

## KISALTMALAR DİZİNİ

2B	: İki Boyutlu
3B	: Üç Boyutlu
5- FU	: 5-Florourasil
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AP-PA	: Anteroposterior – Posteroanterior
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCNU	: Lomustine
cGy	: Santigray
CTV	: Klinik Hedef Hacim
DVH	: Doz Hacim Histogramı
EUD	: Eşdeğer Uniform Doz
GE	: Gastroözefageal
GTV	: Gross Tümör Hacmi
Gy	: Gray
ICRU	: International Comission on Radiation Units and Measurements
IM	: Internal Marjin
INT 0116	: Intergroup 0116
ITV	: Internal Hedef Hacim
IV	: Intravenöz
IV	: Işınlanan Hacim
JCOG	: Japan Clinical Oncology Group
KT	: Kemoterapi
L vertebra	: Lumbal Vertebra
LN	: Lenf Nodu
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NTCP	: Normal Doku Komplikasyon Olasılığı
OAR	: Risk Altındaki Organlar
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PTV	: Planlanan Hedef Hacim

RT	: Radyoterapi
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SM	: Set-up Marjin
T vertebra	: Torakal Vertebra
TCP	: Tümör Kontrol Olasılığı
tm	: Tümör
TV	: Tedavi Edilen Hacim
V20	: Yirmi Gy Doz Alan Hacim
V30	: Otuz Gy Doz Alan Hacim
YART	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	Midenin şematik görünümü .....	3
<b>Şekil 2.</b>	Mide Lenf Nodlarının Anatomik Yerleşimi .....	4
<b>Şekil 3.</b>	Hacim tanımlamaları .....	20
<b>Şekil 4.</b>	T3N0M0, subtotal gastrektomi yapılmış bir hastaya ait 2B (a) ve 3B (b) planların dörtlü alan görüntüleri .....	33
<b>Şekil 5.</b>	Aynı hastaya ait 2B ve 3B planların üst üste çakıştırılmış DVH'ları .....	34
<b>Şekil 6.</b>	Minimum doz grafiği .....	42
<b>Şekil 7.</b>	Maksimum doz grafiği .....	43
<b>Şekil 8.</b>	Ortalama doz grafiği .....	43
<b>Şekil 9.</b>	Yüzde hacim grafiği .....	44



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Mide kanseri TNM evrelemesi (AJCC 2002).....	12
<b>Tablo 2.</b>	Mide Kanseri TNM Evrelemesi (AJCC 2010) .....	13
<b>Tablo 3.</b>	Gastroözefageal Bileşke Tümörlerinde Radyoterapi Hacimleri .....	24
<b>Tablo 4.</b>	Kardia, Proksimal Mide Tümörlerinde Radyoterapi Hacimleri.....	25
<b>Tablo 5.</b>	Korpus, Orta 1/3 Mide Tümörlerinde Radyoterapi Hacimleri.....	25
<b>Tablo 6.</b>	Antrum, Pilor, Distal 1/3 Mide Tümörlerinde Radyoterapi Hacimleri.....	26
<b>Tablo 7.</b>	Hasta Özellikleri .....	29
<b>Tablo 8.</b>	PTV 5040 Grubu İçerisinde 2B ve 3B Planlamada Elde Edilen Ölçümlerin Dağılımı .....	37
<b>Tablo 9.</b>	PTV 4500 Grubu İçerisinde 2D ve 3D Görüntüleme Elde Edilen Ölçümlerin Dağılımı.....	39
<b>Tablo 10.</b>	Tüm Olgular İçerisinde 2B ve 3B Planlamada Elde Edilen Ölçümlerin Dağılımı .....	41
<b>Tablo 11.</b>	2B ve 3B Planlamada Normal Doku Komplikasyonu Olasılıkları.....	45

# 1. GİRİŞ

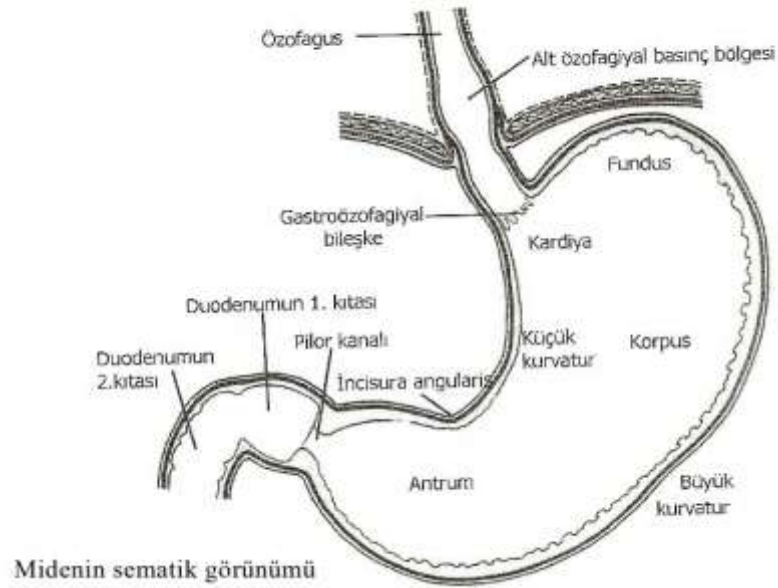
Mide kanseri dünyada 5. sıklıkta gözlenen kanser olup kanserden ölümlerde 2. sırada yer almaktadır (1,2). En yaygın semptomlar iştah kaybı, abdominal rahatsızlık, kilo kaybı, anemiye bağlı halsizlik, bulantı ve kusmadır. Tanı genellikle üst gastrointestinal sistemin radyografisi ile doğrulanır. Endoskopi ve biyopsi ekzofitik lezyonların %90'ından fazlasına tanı konulmasını sağlar. Batın tomografisi abdominal yayılımı göstermede faydalıdır. Mide kanserlerinin %90-95'i adenokarsinomdur. Lenfoma ikinci en sık rastlanan malignitedir. Lokalize mide kanserinde tedavi cerrahidir. Hastaların %25-40'ı küratif cerrahiye uygundur. Cerrahi sonrası lokal nüks önemli bir sorundur ve cerrahi sonrası %38 oranında lokorejyonel nüks, %28 peritoneal yayılım saptanmaktadır (3). Tümör yatağı, anastomoz hattı, bölgesel lenf nodları en sık nüks gözlenen bölgelerdir (4). Tümör yatağında %21, anastomoz bölgesinde %25 nüks saptanmaktadır (3). Nüks oranlarını azaltmak için adjuvan tedavi çalışmaları yapılmıştır. İntergrup 0116 çalışması (INT 0116) gastrik kanserde postoperatif radyoterapinin önemini ortaya koymuştur. Bu çalışmaya mide veya gastroözefageal bileşkede evre IB-IV, M0 adenokarsinomlu 558 hasta dahil edilmiştir. Komplet rezeksiyon sonrası hastalar adjuvan kemoradyoterapi veya gözlem koluna randomize edilmiştir. 3 yıllık takip sonrasında adjuvan tedavi kolunda hastalıksız sağkalım (%48 vs. %31,  $p < .01$ ) ve genel sağkalımda (%50 vs. %41,  $p < .03$ ) anlamlı artış gözlenmiştir (5). Bu çalışma ile evre IB-IV, MO hastalarda postoperatif kemoradyoterapi standart olarak uygulanmaya başlamıştır. Çevredeki toleransı düşük kritik organlar nedeniyle mide kanserinde radyoterapi (RT) planlaması önemlidir (3). Son yıllarda birçok merkezde 3B konformal RT uygulamaları tercih edilmektedir. Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde Şubat 2009-Temmuz 2011 tarihleri arasında üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanmış 36 mide kanserli hastanın planlama bilgisayarındaki bilgileri kullanılarak yapılan retrospektif bir çalışmadır. Yirmi hastaya 45 Gy, 16 hastaya 50,4 Gy RT uygulandı. Planlama bilgisayarındaki mevcut 3B planlama görüntüleri üzerine konvansiyonel alan kenarları oturtularak 2 boyutlu planlama yapıldı. Bu iki plan dozimetrik açıdan karşılaştırıldı. Her iki plan PTV, sağ

ve sol böbrek, karaciğer ve medulla spinalis minimum, maksimum ve ortalama dozları, 20 Gy alan sağ ve sol böbrek hacimleri, 30 Gy alan karaciğer hacmi ve 46 Gy alan medulla spinalis hacimleri açısından karşılaştırıldı. Bu çalışmanın amacı mide kanseri radyoterapisinde iki boyutlu ve  boyutlu tedavi planlarını dozimetrik açıdan karşılaştırmaktır. Böylece iki boyutlu planın alanlarının yeterliliği, 3 boyutlu konformal planın hem tedavi hedeflerini kapsaması hem de normal doku dozlarını düşürmesi açısından incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANATOMİ

Mide gastroözefageal bileşkedен başlar, pilorda sonlanır (3). Midenin ön ve arka duvarı yüzeyden peritonla sarılmıştır. Ön duvarın sağ tarafı karaciğerin visseral yüzü ve karın ön duvarı ile, sol tarafı ise diafragma aracılığı ile sol akciğerin tabanı, kaburgalar ve bunlar arasında kalan interkostal aralıklar ile komşuluk yapar. Arka duvar diafragma, dalak, sol böbrek ve böbrek üstü bezi, pankreas, mezokolon transversum ve flexura coli sinistra ile komşuluk yapar. Mide; kardiyaya, fundus, korpus, ve pilor olmak üzere dört bölümde incelenir. Kardiyaya; özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus; kardiyanın solu ve üst kısmında kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus; fundus ile incisura angularisden (midenin 1/3 alt ve orta kısmının birleştiği çentik) geçen yatay hat arasında kalan bölgedir. Bu yatay hat ile pilor arasında kalan bölüm antrumdur. Mideden duodenuma geçiş bölgesi ise pilordur (şekil 1). Midenin özofagus ile birleşen deliği (ostium kardiakum) 10. torakal vertebra düzeyinde orta hattın solunda, duodenuma açılan deliği (ostium pilorikum) 1. lumbal vertebra düzeyinde orta hattın sağındadır (6).



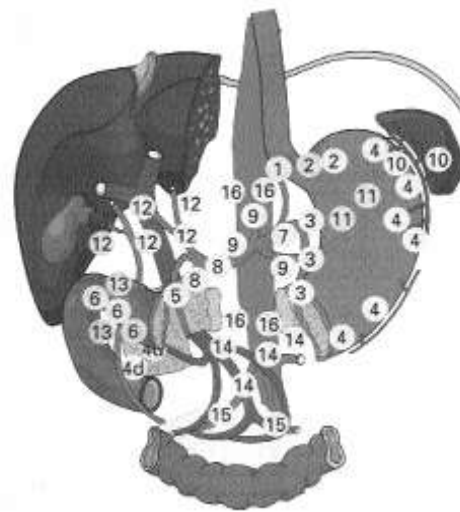
Şekil 1. Midenin şematik görünümü

Mide yukarıda alt özofagiyal sfinkter, aşağıda ise pilor sfinkteri olmak üzere iki sfinkter ile kontrol edilmektedir. Alt özofagiyal sfinkter gerçek sfinkter mekanizmasına sahipken pilorik sfinkter gerçek bir sfinkter değildir (6).

Mide arteriyel kanlanmasını 5 ana kaynaktan alır, bunlar; sol gastrik arter, sağ gastrik arter, sağ gastroepiploik arter, sol gastroepiploik arter ve kısa gastrik arterlerdir. Mide venleri genellikle arterlerine eşlik eder (6).

Mide lenfatikleri çoğunlukla çölyak lenf nodlarına drene olur, ayrıca splenik hilum, suprapankreatik nodlar, porta hepatis ve gastroduodenal bölgelere de drene olur (3).

Mide lenf nodları Japon sınıflamasına göre 16 istasyondan oluşur. Buna göre; 1,2 numara perikardial lenf nodları, 3,4 numara büyük ve küçük kurvatura komşu lenf nodları, 5 numara suprapiloric lenf nodları, 6 numara infrapiloric lenf nodları, 7 numara sol gastrik arter lenf nodları, 8 numara hepatik arter lenf nodları, 9 numara çölyak arter lenf nodları, 10 numara dalak hilusu lenf nodları, 11 numara splenik arter lenf nodları, 12 numara hepatikodeudenal ligament lenf nodları, 13 numara pankreas başı arkası lenf nodları, 14 numara mezenter kökü lenf nodları, 15 numara orta kolik arter lenf nodları, 16 numara paraaortik ve retroperitoneal lenf nodlarıdır (7).



**Şekil 2.** Mide Lenf Nodlarının Anatomik Yerleşimi (8)

Mide histolojik olarak içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria, seroza olmak üzere dört tabakadan oluşur. Mide mukozasının iki komponenti lamina propria ve muskularis mukozadır. Lamina propria mukozanın destek doku komponentidir. Muskularis mukoza ince düz kas liflerinden oluşur. Submukoza elastik liflerden zengin bağ dokusundan oluşur ve Meisner otonomik sinir pleksusu, ven, arter ve lenfatik ağını içerir. Muskularis propria dıştan içe doğru longitudinal, sirküler ve oblik olmak üzere üç tabakadan oluşur. İçteki sirküler tabaka gastroduodenal bileşke ve pilor sfinkterini oluşturur. Sirküler ve longitudinal kas lifleri arasında myenterik pleksus yer alır. Muskularis propria dışında ince, gevşek bağ dokusundan oluşan seroza yer alır (9,10).

## **2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

Mide kanseri dünyada 5. sıklıkta gözlenen kanser olup kanser ölümlerinde 2. sırada yer almaktadır (1,2).

Mide kanseri insidansı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Japonlarda hastalık epidemik boyutlardadır ve görülme sıklığı 70/100.000'dir (8). Kuveyt, İsrail ve Amerika'da hastalık insidansı düşüktür (11,12).

## **2.3. ETYOLOJİ**

Mide kanseri erkeklerde daha sıktır. Erkek / kadın oranı 2/1'dir. 30 yaşından önce nadir görülür iken altıncı dekattan sonra görülme sıklığı artar (13,14)

Çevresel faktörler ve beslenmenin mide kanseri üzerine etkisi uzun yıllar araştırılmıştır. Japonya, Kore, Kolombiya gibi ülkelerde mide kanseri diğer ülkelerden daha sık görülmektedir (15,16).

Yüksek risk bölgelerinden risk bölgelerine göç eden ırkların sonraki jenerasyonlarında mide kanseri insidansının belirgin şekilde azaldığı saptanmıştır. Bu

da genç yaşlardan itibaren etyolojik faktörlere maruz kalmanın kanser riskini arttırdığını göstermektedir. Çalışmalarda süt, taze meyve, sebze tüketiminin mide kanser riskini azaltırken, tütülenmiş ve tuzlanmış yiyecekler, yüksek karbonhidrat, düşük protein tüketimi mide kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (17-23).

Helikobacter pylori enfeksiyonunun artmış mide kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (24-27).

Hereditör faktörler ve ırk, A kan grubu, pernisiöz anemi, aklorhidri, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, hipertrofik gastrit, düşük sosyoekonomik düzey, daha önceden benign hastalık nedeniyle yapılmış subtotal gastrektomi ve villöz adenomlar diğer risk faktörleridir (17, 28-34).

## **2.4. PATOLOJİ**

Mide kanserlerinin %90-95'i münin salgılayan hücrelerden köken alan adenokarsinomdur. Lenfoma ikinci en sık rastlanan malignitedir. Diğerleri leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom ve skuamöz hücreli karsinomdur (3).

Gastrik adenokarsinomlar hem mikroskopik (Lauren sınıflandırması) hem de makroskopik (Borrman Sınıflandırması) özelliklerine göre sınıflandırılmıştır.

Lauren sınıflandırmasında mide kanseri intestinal ve diffüz histolojik gruplara ayrılmıştır. İntestinal tip genelde ülseratif lezyonlardır ve midenin distalinde gözlenir. Mide kanseri prevelansının yüksek olduğu bölgelerde daha sıktır ve prognozu diffüz tipten daha iyidir. Diffüz tip genelde genç hastalarda ve özellikle kardiada gözlenir (34,35).

Lauren sınıflamasında iki grupta incelenen mide adeno karsinomları WHO sınıflamasına göre dört grupta incelenir (36):

- 1) Tübüler adenokarsinom

- 2) Papiller adenokarsinom
- 3) Müsinöz adenokarsinom
- 4) Taşlı yüzük hücreli karsinom

Borrmann sınıflaması mide kanserini makroskopik özelliklerine göre sınıflandırır:

Tip I; polipoid

Tip II; ülseratif lezyon

Tip III; mide duvarı invazyonu yapmış ülseratif lezyon

Tip IV; linitis plastica

Tip V; sınıflandırılmayan lezyonlar olarak sınıflandırılmıştır (35,36)

## 2.5. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

### 2.5.1. Hastaya ait faktörler

**Cinsiyet:** Mide kanseri insidansı erkeklerde 2 kat fazladır. Yapılan çalışmaların bazılarında sağkalımda cinsiyet ile farklılık saptanmazken bazı çalışmalarda kadınlarda prognoz daha iyi olduğu gösterilmiştir (37,38,39).

**Yaş:** 40 yaşından genç hastalarda prognoz daha kötüdür. Genç hasta grubundaki kötü prognozun asıl nedeni olarak tanı gecikmesi, histolojik indifferansiye tip lezyonların yüksek oranda olması ve hızlı progresyon olarak gösterilmektedir (40).

### 2.5.2. Tümör ile ilişkili faktörler

**Tümör lokalizasyonu:** Son yirmi yılda, mide 1/3 üst ve kardiya kanserlerinin insidansının arttığı gösterilmekle birlikte, antrum halen en sık yerleşim bölgesidir.



Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörler olup distal bölge tümörlerine göre prognozu daha kötüdür (41,42,43).

**Makroskobik tip:** Ülseratif kanserlerin prognozunun infiltratif tip kanserlerin prognozundan daha iyi olduğu bildirilmektedir (44).

**Differansiyasyon derecesi:** Yüksek gradeli ve diffüz tip karsinomlarda prognoz daha kötüdür. (45,46).

**Evre:** En önemli prognostik faktör tümör yayılımıdır. Lenf nodu tutulumu tutulan lenf nodu sayısı ve yerleşimi kadar önemli değildir. Primer lezyona komşu minimal lenf nodu tutulumunda prognoz primer lezyona uzak ve çok sayıda lenf nodu tutulumundan daha iyidir (47,48,49).

### **2.5.3.Tedavi ile ilişkili faktörler**

Geride makroskobik veya mikroskobik tümör bırakmayan R0 rezeksiyonun ve D2 lenfadenektominin prognozu olumlu etkilediği gösterilmiştir (50,51).

## **2.6. TÜMÖRÜN YAYILIMI**

### **2.6.1. Doğrudan Yayılım**

Omentum, pankreas, diafram, transvers kolon, deudenum, jejenum, dalak, karaciğer, superior mezenterik ve çölyak damarlar, karın duvarı, sol adrenal bez ve böbrek komşuluk yoluyla tutulabilir (3,35).

### **2.6.2. Lenfatik Yayılımı**

Gastrik duvarın submukozal ve subserozal tabakalarında yaygın lenfatik kanallar mevcuttur. Bu lenfatik kanallar aracılığı ile intramural yayılım olur. İlk drenaj genellikle büyük ve küçük kurvatur lenf nodlarına olurken, çölyak lenf

nodları, hepatodeudenal, peripankreatik, periaortik, splenik ve hepatik lenf nodlarına da drenaj olur. Özafagus uzanımı olan tümörlerde bu bölgenin lenfatikleri de değerlendirilmelidir (3,35).

### **2.6.3. Hematojen Yayılım**

Mide duvarına sınırlı lezyonlarda venöz drenaj yolu ile primer olarak karaciğer tutulmasına ek olarak hematojen yolla herhangi bir organa yayılım olabilir (3,35).

## **2.7. KLİNİK**

En yaygın semptomlar iştah kaybı, abdominal rahatsızlık, kilo kaybı, anemiye bağlı halsizlik, bulantı ve kusmadır (3).

## **2.8. TANI**

### **2.8.1. Muayene**

Genellikle ilerlemiş hastalıkta fizik muayene bulguları pozitifdir. Bunlar karında kitle (primer kitle, hepatik metastaz, krukenberg tümörü), lenfadenopati (Virchow nodu, periumbilikal nod, sol aksiller lenfadenopati), asit, blummer rafi olabilir (7,35).

### **2.8.2. Görüntüleme**

Tanı genellikle üst gastrointestinal sistemin radyografisi ile doğrulanır. Endoskopi ve biyopsi ekzofitik lezyonların %90'ından fazlasına tanı konulmasını sağlar. Endoskopik ultrasonografi (EUS) ile tümörün invazyon derinliği net olarak

değerlendirilebilir. EUS tümör ile fibrotik doku ayrımını net yapamaz.EUS ile evreleme oranları %75 civarındadır (52).

Yeni tanı almış tüm mide kanserlerinde abdominopelvik BT yapılmalıdır. Üst mide kanserlerinde toraks BT önem kazanır (52).

BT'nin etkisiz kaldığı durumlarda evreleme amacı ile laparaskopi yapılır. Laparaskopi esnasında tüm peritoneal yüzey ve karaciğer gözlemlenir (52).

## **2.9. EVRELEME**

Evrelemede fizik muayene, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, endoskopi ve diğer görüntüleme yöntemleri (toraks-abdomen-pelvik BT, laparaskopi) kullanılır. PET de kullanılabilir ancak özellikle müsinöz ve diffüz kanserlerde yalancı negatif sonuç verebilir (53).

TNM evrelemesi kullanılır. AJCC 2002 evrelemesine göre; Tis: karsinoma in situ (lamina propria tutulumu olmayan intraepitelyal tümör) T1: lamina propria veya submukoza invazyonu, T2: muskularis propria veya subseroza invazyonu (T2a: muskularis propria invazyonu, T2b: subsoroza tutulumu) T3: serozayı (visseral peritonu) invaze etmiş ancak komşu yapılara uzanmamış tümör, T4: komşu yapı (dalak, transvers kolon, karaciğer, diafragma, pankreas, karın duvarı, adrenal bez, böbrek, ince barsak ve retroperiton mide komşu yapıları olarak tanımlanmıştır) invazyonu; NO: lenf nodu tutulumu yok, N1: 1- 6 adet reyonel lenf nodu tutulumu, N2: 7-15 adet reyonel lenf nodu tutulumu, N3: 16 ve daha fazla reyonel lenf nodu tutulumu (anatomik evrelemeye göre 1,2,3,4,5,6 numaralı lenf nodlarının tutulumu N1, 7,8,9,10,11 numaralı lenf nodlarının tutulumu N2, 12, 13,14, 15, 16 numaralı lenf nodlarının tutulumu N3 olarak tanımlanmıştır.) MO: uzak metastaz olmaması, M1: uzak metastaz varlığı olarak tanımlanmıştır. TisNOMO tümör evre O, T1NOMO tümör evre IA, T1N1MO, T2a/2bNOMO tümör evre IB, T1N2MO, T2a/2bN1MO, T3NOMO tümör evre II, T2a/2bN2, T3N1MO, T4NOMO tümör evre

IIIA, T3N2M0 tümör evre IIIB, T4N1-3M0 T1-3N3M0 ve M1 tümör evre IV olarak tanımlanmıştır (7).

AJCC 2010 evrelemesine göre; Tis: karsinoma in situ, T1: lamina propria, muskularis mukoza veya submukoza invazyonu (T1a: lamina propria veya muskularis mukoza invazyonu, T1b: submukoza invazyonu), T2: muskularis propria invazyonu, T3: visseral periton veya komşu organ invazyonu olmaksızın subserozal bağı dokusu invazyonu, T4: seroza veya komşu yapılara invazyon (T4a: seroza invazyonu, T4b: komşu yapı invazyonu); N0: lenf nodu tutulumu yok, N1: 1-2 lenf nodu tutulumu, N2: 3-6 lenf nodu tutulumu, N3: 7 veya daha fazla lenf nodu tutulumu (N3a: 7-15 lenf nodu tutulumu, N3b: 16 ve üzeri lenf nodu tutulumu); M0: uzak metastaz olmaması, M1: uzak metataz varlığı olarak tanımlanmıştır. TisN0M0 evre 0, T1N0M0 evre IA, T2N0M0 ve T1N1M0 evre IB, T3N0M0, T2N1M0 ve T1N2M0 evre IIA, T4aN0M0,T3N1M0,T2N2M0, T1N3M0 evre IIB, T4aN1M0, T3N2M0, T2N3M0 evre IIIA, T4bN0M0, T4bN1M0, T4aN2M0, T3N3M0 evre IIIB, T4bN2Mo, T4bN3M0, T4aN3M0 evre IIIC, M1 hastalar ise evre IV olarak tanımlanmıştır (64). Tablo 1 ve 2'de AJCC 2002 ve 2010 TNM evrelemesi özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Mide kanseri TNM evrelemesi (AJCC 2002)

Tis	Karsinoma in situ (lamina propria tutulumu olmayan intraepitelyal tümör)
T1	Lamina propria veya submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria veya subseroza invazyonu (T2a: muskularis propria invayonu T2a: Muskularis propria invayonu, T2b: Subseroza tutulumu
T3	Serozayı (visseral peritonu) invaze etmiş ancak komşu yapılara uzanmamış tümör
T4	Komşu yapı (dalak, transvers kolon, karaciğer, diafragma, pankreas, karın duvarı, adrenal bez, böbrek, ince barsak ve retroperiton mide komşu yapıları olarak tanımlanmıştır) invazyonu;
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N1	1- 6 adet reyonel lenf nodu tutulumu,
N2	7-15 adet reyonel lenf nodu tutulumu
N3	16 ve daha fazla reyonel lenf nodu tutulumu
M0	Uzak metastaz olmaması
M1	Uzak metastaz varlığı olarak tanımlanmıştır
Evre 0	TisNOMO
Evre IA	T1NOMO
Evre IB	T1N1MO, T2a/2bNOMO
Evre II	T1N2MO, T2a/2bN1MO, T3NOMO
Evre IIIA	T3N1MO, T4NOMO
Evre IIIB	T3N2MO
Evre IV	T4N1-3MO T1-3N3MO ve M1

**Tablo 2.** Mide Kanseri TNM Evrelemesi (AJCC 2010)

Tis	Karsinoma in situ
T1	Lamina propria, muskularis mukoza veya submukoza invazyonu T1a: lamina propria veya muskularis mukoza invazyonu, T1b: submukoza invazyonu
T2	Muskularis propria invazyonu
T3	Visseral periton veya komşu organ invazyonu olmaksızın subserozal bağ dokusu invazyonu
T4	Seroza veya komşu yapılara invazyon T4a: seroza invazyonu T4b: komşu yapı invazyonu
N0	Lenf nodu tutulumu yok
N1	1-2 lenf nodu tutulumu
N2	3-6 lenf nodu tutulumu
N3	7 veya daha fazla lenf nodu tutulumu N3a: 7-15 lenf nodu tutulumu N3b: 16 ve üzeri lenf nodu tutulumu
M0	Uzak metastaz olmaması
M1	Uzak metataz varlığı
Evre 0	TisN0M0
Evre IA	T1N0M0
Evre IB	T2N0M0 ve T1N1M0
Evre IIA	T3N0M0, T2N1M0 ve T1N2M0
Evre IIB	T4aN0M0, T3N1M0, T2N2M0, T1N3M0
Evre IIIA	T4aN1M0, T3N2M0, T2N3M0
Evre IIIB	T4bN0M0, T4bN1M0, T4aN2M0, T3N3M0
Evre IIIC	T4bN2Mo, T4bN3M0, T4aN3M0
Evre IV	M1

## 2.10. TEDAVİ

### 2.10.1. Cerrahi

Lokalize mide kanserinde tedavi cerrahidir (1,30,31). Hastaların %25-40'ı küratif cerrahiye uygundur (3,54). Cerrahi ile mukozaya sınırlı lezyonlarda %90,9 sağkalım sağlanır ancak Amerika'da hastaların %5'den azı, Japonya'da ise %34,5'i bu kadar erken evrede tanı alır (3). Distal lezyonlar (korpus ve antrum) için subtotal gastrektomi tercih edilirken, proksimal lezyonlar (kardia) için total gastrektomi tercih edilir. En az 15 adet lenf nodu çıkarılmalıdır ve en az 5 cm.lik distal ve proksimal cerrahi sınır negatifliği sağlanmalıdır. Pankreas ve dalak sadece invazyon varlığında çıkarılmalıdır. Proksimal büyük kurvatur ve fundus yerleşimli lezyonlarda splenik hilus lenf nodlarının çıkarılması için splenektomi gereklidir.

- D1 diseksiyon; total veya subtotal gastrektomi + perigastrik lenf nodu diseksiyonu
- D2 diseksiyon; D1 + omental bursa + tranvers mezokolonun ön yaprağı + portal, çölyak ve splenik lenf nodları diseksiyonu
- D3 diseksiyon; D2 + paraaortik lenf nodlarının diseksiyonu olarak tanımlanır (53,54,64).

Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D1 diseksiyonla karşılaştırıldığında D3 diseksiyon ile daha iyi sağkalım sağlandığı bulunmuştur (55). JCOG 9501 D2 ve D3 diseksiyon ile eşit sağ kalım elde edilmiş ancak D3 diseksiyonun morbiditesi daha yüksek bulunmuştur (56) D1 ve D2 diseksiyonu karşılaştıran Alman çalışmasının 15 yıllık sonuçlarında D2 diseksiyon ile kansere bağlı sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (57).

Operasyonu tolere edebilecek hastalarda postoperatif bakımın iyi yapıldığı, bu konuda özelleşmiş merkezlerde D2 diseksiyon yapılması önerilmektedir (53).

### 2.10.2. Adjuvan Tedavi

Cerrahi sonrası lokal nüks önemli bir sorundur. Tümör yatağı, anastomoz hattı, bölgesel lenf nodları en sık nüks gözlenen bölgelerdir..nüks oranları tümör yatağında %50, bölgesel lenf nodlarında %40 ve anastomoz hattında %25 olarak saptanmıştır (4,58,59,60,64). Bu nedenle adjuvan tedavi çalışmaları yapılmıştır. Gastrointestinal tümör çalışma grubu cerrahi sonrası gross veya mikroskopik rezidüel hastalığı olan veya pozitif lenf nodu saptanan 90 hasta ile randomize bir çalışma yapmıştır. Postoperatif kemoterapi (5-FU ve metil-CCNU) ile postoperatif kemoradyoterapi (50 Gy RT ve bolus 5-FU) karşılaştırılmıştır. Beş yıllık takip sonunda kemoradyoterapi kolunda hastaliksız sağkalım daha uzun bulunmuştur. (%16 vs. %7,  $p<.05$ ) (61). İntergrup 0116 çalışması (INT 0116) gastrik kanserde postoperatif radyoterapinin önemini ortaya koymuştur. Bu çalışmaya mide veya gastroözefageal bileşkede evre IB-IV,M0 adenokarsinomlu 558 hasta dahil edilmiştir. Tam rezeksiyon sonrası hastalar adjuvan kemoradyoterapi veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Adjuvan tedavi olarak 5 gün, günlük 5-FU ve lökoverin, arkasından 25 fraksiyonda 45 Gy radyoterapi ve radyoterapinin ilk 4 günü ile son 3 gününde 5-FU ve lökoverin, radyoterapi sonrası 2 kür daha 5-FU ve lökoverin uygulanmıştır. Üç yıllık takip sonrasında adjuvan tedavi kolunda hastaliksız sağkalım (%48 vs. %31,  $p<.01$ ) ve genel sağkalımda (%50 vs. %41,  $p<.03$ ) anlamlı artış gözlenmiştir (5). Bu çalışma ile evre IB-IV, MO hastalarda postoperatif kemoradyoterapi standart olarak uygulanmaya başlamıştır (3). Bu çalışmanın yayınlanmasından sonra Kozak ve arkadaşları INT 0116 çalışmasının gastrik kanserli hastalardaki sağkalım etkisini araştırmıştır. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) arşivinden 1995-2004 yılları arasında tanı alan gastrik karsinomlu hastalar tespit edilmiştir. INT 0116 kriterlerine uyanlar 1995-1999 ve 2000-2004 yılları arasında tanı alanlar olarak iki gruba ayrılmış ve çalışma sonrası RT kullanımının arttığı ve bununla beraber 3 yıllık sağkalım oranlarında artış olduğu (%32,2'den %34,5'e yükselmiş,  $p=0.005$ ) gözlenmiştir (62). Benzer şekilde Coburn ve arkadaşları Mayıs 2000-Aralık 2003 arasında tanı alan gastrik karsinomlu hastaları tespit etmiş ve adjuvan radyoterapi ile evre III ve evre IV, M0 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sağkalım avantajı sağlandığını bulmuştur (evre III için 31 ay vs. 24 ay,  $p=0.005$ ; evre IV için 20 ay vs. 15 ay,  $p<0.001$ ) (63). Bu çalışmalar



ışığında T1N0M0 hastalarda tek başına cerrahi yeterli iken, T3-4 ve veya N (+) hastalarda postoperatif kemoradyoterapi uygulanması önerilir. Bu hasta grubunda medikal olarak cerrahiye uygun olmayanlara eşzamanlı kemoradyoterapi uygulanır. Metastatik hastalıkta palyatif tedavi uygulanır (64).

## **2.11. RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ**

Radyoterapinin (RT) amacı; çevre sağlam dokuya en az zararla ölçülmüş radyasyon dozunun tümör volümüne veya lokal yineleme riski yüksek olan bölgeye verilmesidir (65). Tedavi öncesi tanısal amaçlı X ışını aygıtı olan konvansiyonel simülâtör, BT, MRG veya PET-CT ile tedavi alanı saptanır. Tedavi alanı saptandıktan sonra fiziksel hesaplamalar yapılır ve hasta tedaviye alınır (7).

### **2.11.1. Konvansiyonel Radyoterapi**

Konvansiyonel simülâtör ile yapılan simülasyon sonrası yapılan RT'dir. Simülâtör izosentrik özellikte, diyagnostik amaçlı X ışını aygıtıdır. Tedavi aygıtlarıyla enerji ve amaç dışında aynı fiziksel özelliklere sahiptir. X ışını yardımıyla görüntü almayı sağlarken, kapalı devre televizyon sistemiyle bu görüntüde organ hareketlerini izleme ve tedavi volümünde değişiklikler yapma şansı verir. Her yönde hareket edebilen hasta yatağı ve 360 derece dönebilen kafa (Gantry) ve kolimasyon sistemi tedavi aygıtlarıyla uyumludur. Dikey ve yatay eksendeki laserler alan yerleştirmede rehberlik eder ve merkezi aksta kesişirler. Bu kesişme mesafesi sabittir ve her makinada farklı olabilmekle beraber sıklıkla 100 cm'dir, kaynak-eksen mesafesi (SAD) olarak isimlendirilir. Ayrıca simülâtörde kaynak cilt (SSD) mesafesi de saptanır ki, planlama tedavi aşamalarında pozisyon tekrarları için kaydedilmesi şarttır. Alan boyutları da X ve Y veya A ve B boyutları olarak otomatik olarak kapalı devre sistemde verilir. Hasta yatağı ile merkezi eksen mesafesini veren masa yüksekliği de hasta pozisyonu tekrarı için gerekli önemli bir parametre olup, simülâtörde saptanır.

Tek alanlı tedaviler sabit SSD ile uygulanırken, derin yerleşimli tümörlerde izosentrik tedaviler daha uygundur ve SSD değişkendir.

Simülatörde hedef volüm görüntülemesi için; palpabl kitleler ve insizyonlar kurşun tellerle, organlar da uygun radyoopaklarla işaretlenir. Alan saptandıktan sonra film alınır. Alan merkezi ve alan köşeleri de tatuajla işaretlenir. Ayrıca izosentrik planlamalarda laserlerin çakışma noktaları da tatuajlanarak pozisyon tekrarı kolaylaştırılır. Maske uygulanmışsa alanlar ve laserlerin pozisyonu maske üzerine çizilir.

Saptanan alanlardan kalıcı görüntü için simülasyon filmleri alınır. Filmler üzerinde tekrar hedef volüm gözden geçirilerek yeterliliği ve korunması gerekli organ ve bölgeler saptanır. Koruma alanları film üzerine çizilir, kalıp odasında sıcak tel sistemi yardımıyla bireysel koruma blokları üretilir, koruma tepsilerine uygun büyütme faktörüne göre oluşturulmuş alana yerleştirilir. Sonrasında tekrar simülatörde blokların uygunluğu kontrol edilir ve hasta üzerinde son işaretler çizilir. Fizik planlamadaki özellikler de belirlenerek tedavi başlar. İlk tedavide mutlaka planlamayı yapan doktor ve fizik uzmanı da hazır bulunurlar ve port grafisi ile alan uygunluğu tekrar kontrol edilir (66,67,68).

### **2.11.2. Üç Boyutlu Konformal RT**

Teknolojideki ve bilgisayar alanındaki gelişmeler, radyasyon onkolojisini üç boyutlu konformal radyoterapi çağına taşımıştır. Konformal RT metodları Japonya'da Takahashi, Amerika'da Proimos, Wright ve Trump, İngiltere'de Green, Jennings ve Christie tarafından geliştirilmiştir (65).

Üç boyutlu konformal RT'de de ilk basamak hastanın immobilizasyonudur. Hastaya BT simülatör cihazında tedaviye girebileceği en uygun ve en rahat pozisyonda çeşitli immobilizasyon gereçleri kullanılarak sabit bir şekil verilir. Hasta cildine cihazın vertikal, lateral ve longitudinal lazerlerinin düştüğü bölgeleri işaretlemek amacı ile radyopak işaretler yerleştirilir ve bu noktalar hasta cildi üzerine çizilir. BT topogramlar gözden geçirilir ve hasta pozisyonu ayarlanır.

Planlama tomografi kesitleri tedavi pozisyonunda 2-5 mm. aralıklarla gerçekleştirilir. BT görüntüleri çizim bilgisayarına aktarılır ve kritik organ, tümör ve hedef hacim belirleme işlemi yapılır. Bu işlem radyasyon onkoloğu tarafından yapılır. Çoğu yapılar bilgisayar faresi ya da dijital kalem ile manuel olarak belirlenirken, cilt yüzeyi gibi belli sınırları olan bazı yapıların hatları otomatik olarak belirlenebilir. Çizim işlemi tamamlandıktan sonra bilgiler planlama bilgisayarına aktarılır. Üç boyutlu planlama sistemi kolimatör, gantry, masa açısı gibi tedavi cihazının her türlü hareketini simüle edebilir. Işın bakışı görüntü (BEV, beams eye view) ideal ışın açılarını seçmek için kullanılır. Işın açıları planlandıktan sonra doz dağılımı üç boyutlu hacim boyunca hesaplanır. Üç boyutlu RT planları ideal bir doz dağılımı elde edilene kadar optimize edilir. Tedavi planı oluşturulup radyasyon onkoloğu tarafından onaylandıktan sonra planın dökümü yapılır. Hastanın tedavi alanları simülâtörde kontrol edildikten sonra tedavi cihazında portal görüntüleme ile DRR (dijital oluşturulmuş görüntü) karşılaştırmaları, SSD (cilt-kaynak mesafesi) kontrolleri yapılarak hasta tedaviye alınır (3,69).

Üç- boyutlu konformal RT'de görünen (gros) tümör hacmi (GTV), klinik hedef hacim (CTV) ve planlanan hedef hacim tanımlamaları ICRU (Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu) 50 ve 62 numaralı raporlarında açıklanmıştır (70,71).

#### **ICRU 50 tanımlamaları:**

- GTV: gross tümör hacmi
- CTV: klinik hedef hacim
- PTV: planlanan hedef hacim
- TV: tedavi edilen hacim
- IV: ışınlanan hacim
- OAR: risk altındaki organlar

### **ICRU 62 tanımlamaları:**

- IM: internal marjin
- ITV: internal hedef hacim
- SM: set-up marjin

**GTV:** Görülebilir, palpe edilebilir ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilir hastalığı tanımlar. GTV primer, GTV nodal, GTV metastatik bölgeler ayrı ayrı tanımlanmalıdır.

### **CTV: Klinik hedef volüm**

- GTV+ subklinik hastalık

### **PTV: Planlanan hedef hacim**

- Geometrik kavramdır
- CTV'yi içermelidir
- Hasta pozisyonu (tedavi/tedaviler arası)
- Işın pozisyonu
- Enerji türüne göre saptanır.

PTV, bazen kemik kontur, hatta hasta konturu dışına taşabilir. Fizyolojik nedenlerle oluşan CTV içindeki anatomik yapıların şekil, boyut ve pozisyon değişikliklerini içermelidir (IM). Hasta ve ışın pozisyonuna bağlı günlük değişiklikleri gözönüne almalıdır (SM).

**IM-ITV (Internal Margin-Internal Target Volume):** Saptanan hedef volüm planlama aşamasında, fizyolojik nedenlerle daha geniş sınırlarla alınır. Solunum, yutkunma, mesane veya rektumun boş veya dolu olması gibi nedenlerde hedefte yer değişiklikleri olabilir, bu nedenle tedavi volümü bu hareketlenmeler gözönünde bulundurularak hedef volümden daha geniş seçilir.

**SM (Set-up Margin):**

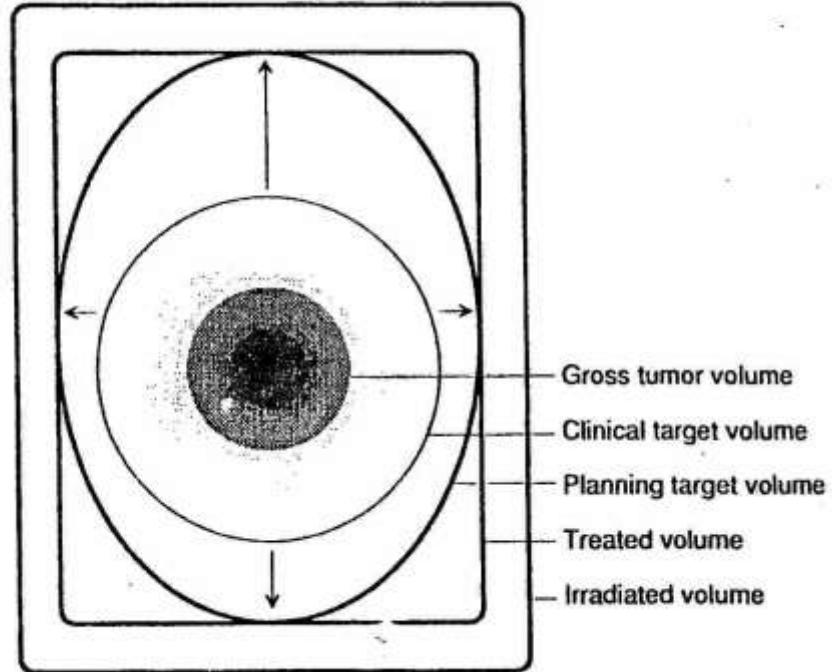
- Hasta pozisyon değişikliği
- Aygıtların mekanik farklılığı
- Dozimetrik farklılıklar
- Set-up hataları (BT/simülatör/teğavi aygıtı-koordinat hataları)
- insan faktörüne bağlı değişir.
- Her departman, her alan, her immobilizasyon yöntemine göre ayrı ölçülmelidir

Buna göre;  $ITV=CTV+IM$

$PTV=ITV+SM$

**TV (Treated Volume):** Planlanan tedavi hacminde doz dağılımına göre referans izodoz seçilir ve bu seçilen izodozun kapsadığı hacim tedavi edilen hacim olarak tanımlanır.

**IR (Irradiated Volume):** Normal doku toleranslarına göre anlamlı olabilecek dozları alan hacim olarak tanımlanır (70,71).



**Şekil 3.** hacim tanımlamaları (72)

### **Riskli Organlar (OAR-Organ at Risk)**

•Planlanan tedavi alanı içinde kalacak, radyasyon duyarlılığı nedeniyle tedavi planı, doz değişikliğine neden olacak yapılardır (Medulla spinalis,, kalp, böbrek, göz, karaciğer.vb...)

#### **2.11.3. YART (yoğunluk ayarlı RT)**

Değişik yoğunlukta birçok sayıdaki ışın demetini kullanarak daha düşük normal doku dozları ve toksisitesi sağlamayı amaçlayan RT'dir (7). YART'da ışın yoğunluğu tedavi sahası boyunca değişir. Tek geniş uniform ışınla tedavi edilmek yerine, tümör birçok küçük, farklı yoğunluktaki ışınlarla tedavi edilir. YART ile ışın akışı bilgisayar algoritmaları kullanılarak, hasta etrafında yönlendirildiği anda optimize edilir. Bu bilgisayarlı algoritma şekli, yalnızca hedef ve normal doku boyutlarını değil, radyasyon onkoloğunun belirlediği doz limitleri gibi kısıtlayıcı faktörleri de dikkate almaktadır. Bu süreç, tedavi planının ters metod temeline dayanır ve istenilen doz- hacim şemasını sağlamak için hedef hacim ile çevre normal dokular arasında belirgin doz farklılığı oluşturma kabiliyetindedir (15,73).

### **2.12. MİDE KANSERİNDE RADYOTERAPİ**

Tüm diğer kanserlerde olduğu gibi mide kanseri radyoterapisinde de anatomi, tümör yayılım karakteristiği, nüks olasılıkları, nüks görülebilecek bölgeler ve kritik organ dozları iyi bilinmelidir.

RT öncesi hastanın beslenmesinin yeterli olması sağlanması gerekir. Günlük en az 1500 kalori alması sağlanmalıdır. Gerekirse beslenme desteği için hasta nutrisyon kliniğine yönlendirilir (35,64).

### **2.12.1 Simülasyon**

Simülasyon ve her tedavi öncesi 3 saatlik açlık gerekmektedir. Hasta supin pozisyonda ve kollar yukarda olacak şekilde vakumlu yatak veya T- board ile immobilize edilir. Böbrekleri görüntülemek için IV kontrast, özafagus ve kalan mide ve anastomoz hattını görüntülemek için oral kontrast madde kullanılır. Konvansiyonel simülasyonda hastanın ışınlanacak alan sınırları hasta üzerine çizilir. 3 boyutlu konformal RT yapılacak olan hastalarda ise BT işaretleyicilerinin yerleştirileceği noktalar hasta üzerine işaretlenir, işaretleyiciler hasta üzerine yapıştırıldıktan sonra BT çekilir. Çekilen BT görüntüleri planlama bilgisayarına aktarılır. Planlama bilgisayarında tedavi planı yapılan hasta tedavi provası için tedaviden önce çağrılır. Yapılan plana göre hasta üzerinde tedavi için gerekli olan kaydırma noktaları simülatörde işaretlenip alan kontrolleri yapıldıktan sonra hasta tedaviye alınır (7).

### **2.12.2. Konvansiyonel RT**

Tedavi hacmi tümör yatağı ve primer lenf nodlarını 1,5-2 cm. emniyet marjı ile içermelidir. Tümör yatağı tanımlanırken preoperatif görüntüleme bulguları, ameliyat raporu ve varsa ameliyat esnasında koyulan klipsler değerlendirilir. Tümör yatağı maksimum preoperatif mide hacmini, tümörün lokal uzanım bölgelerini, T3-T4 tümörlerde ise sol diaframın medial 2/3 veya 3/4'ünü içermelidir. Sol böbreğin 1/2 veya 2/3'ü korunmalıdır. Porta hepatis lenf nodları ve retrodeudanal lenf nodları sağ böbreğin az bir kısmı alan içine dahil edilerek tedavi edilebilir (35,66,67).

Risk altındaki lenf nodları çölyak, porta hepatis, subpilorik, gastroduodenal, splenik-suprapankreatik ve retropankreatikoduodenal lenf nodlarıdır. Genelde alan T11-L1 vertebra korpuslarının 2 cm. sağına genişletilerek porta hepatis lenf nodları alan içine dahil edilir. Çölyak lenf nodları genelde T12-L1 seviyesindedir. Gastroözefageal bileşke tümörlerinde paraözefageal lenf nodları risk altındadır. Bu nedenle alan üst sınırı 5 cm. distal özafagus içerecek şekilde genişletilmelidir (35,66,67). Bu bilgiler ışığında konvansiyonel RT alan sınırları şu şekilde belirlenmelidir;

- anteroposterior-posteroanterior alan; (AP-PA)

Üst sınır; gastroözefageal bileşke, fundus ve sol diaframı içerecek şekilde T8 veya T9 vertebra altı

Alt sınır; gastroduodenal lenf nodları ve antrumu içerecek şekilde L3 vertebra altı

Sol sınır; fundus, suprapankreatik nodlar, ve splenik nodları içerecek şekilde sol diaframın 2/3 veya 3/4'ü

Sağ sınır; antrum, porta hepatis ve gastroduodenal nodları içerecek şekilde vertebra korpuslarının 3-4 cm. sağ laterali

- lateral alan;

Üst sınır; AP-PA alan ile aynı

Alt sınır; AP-PA alan ile aynı

Ön sınır; anterior karın duvarı

Arka sınır; vertebra korpuslarının 1/2 veya 2/3'ünü içerecek şekilde ayarlanır (66).

Böbrekler, karaciğer ve GE bileşke tümörlerinde kalp mümkün olduğunca bloklanarak korunmalıdır (35,66).

### **2.12.3. Üç Boyutlu RT**

Üç boyutlu RT'nin kullanılmaya başladığı son yıllarda RT'nin tümör yerleşimi ve evresine göre kişiselleştirilmesi gündeme gelmiştir. Hastaların hepsinde aynı tedavi hacimlerinin ışınlanması yerine 3 boyutlu RT'de hacimler tümör lokalizasyonu, T evresi ve N evresine göre belirlenir. Genel olarak tümör yatağı, rezidü mide ve anastamoz hattı tüm hastalarda alana dahil edilir. Lenf nodu tutulumu



olan hastalarda nodal drenaj bölgeleri de alana dahil edilir. Ancak lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda D2 diseksiyon yapılmış ve 5cm. temiz cerrahi sınır elde edilmişse lenf nodu bölgeleri alana dahil edilmeyebilir. Tümör yerleşimi ve evrelerine göre tedavi edilecek alanlar aşağıdaki tablolarda (tablo3, tablo 4, tablo 5, tablo 6) özetlenmiştir (64).

**Tablo 3.** Gastroözefageal Bileşke Tümörlerinde Radyoterapi Hacimleri

<b>Tm. yeri</b>	<b>Tümör yatağı hacmi</b>	<b>Nodal hacimler</b>
<b>T /N evresi</b>		
GE bileşke	T evresine bağlı	N evresine bağlı
T2N0	Medial sol hemidiafram, komşu pankreas	D2 diseksiyon yapılanlarda lenf nodu alınmaz D2 diseksiyon yapılmayanlarda perigastrik, periözefageal
T3N0	T2N0'da olduğu gibi	D2 diseksiyonda lenf nodu alınmaz D2 diseksiyon yapılmayanlarda T2N0'deki LN + çölyak LN + paraözefageal LN
T4N0	T3N0 + 3-5 cm. marjin	Komşu LN +/- T3N0
T1-2 N (+)	T2N0'da olduğu gibi	Periözefageal, proksimal gastrik, çölyak LN.
T3-4 N (+)	T3 ve T4N0'da olduğu gibi	T1-2 N (+) ve T4N0'daki gibi

T2-T4 / N0 hastalıkta 5 cm. temiz cerrahi sınır sağlanmışsa rezidü midenin alan içine alınması opsiyoneldir.

Tümör yatağı preoperatif görüntüleme ve cerrahi klipsler kullanılarak belirlenir.

**Tablo 4.** Kardia, Proksimal Mide Tümörlerinde Radyoterapi Hacimleri

<b>Kardia, proksimal 1/3 mide</b>	<b>Tümör yatağı</b>	<b>Nodal hacim</b>
T2N0	Medial sol hemidiafram, komşu pankreas	D2 diseksiyonda alınmaz D2 diseksiyon yapılmayanlarda perigastrik
T3N0	T2N0'da olduğu gibi	T2N0'daki gibi alan açılır. Periözefageal, ve çölyak LN. opsiyonel
T4N0	T3N0 + 3-5 cm. margin	Komşu lenf nodları+/- Perigastrik,periözefageal,çölyak
T1-2 N (+)	T2 N0'da olduğu gibi	Perigastrik,çölyak,splenik,suprapankreatik
T3-4 N (+)	T3, T4 N0'da olduğu gibi	T1-2 N (+)'da olduğu gibi

T2-T4 / N0 hastalarda 5cm. temiz cerrahi sınır sağlanmışsa rezidü midenin tedavi alanına alınması opsiyoneldir.

Tümör yatağı belirlenmesinde preoperatif görüntüleme ve cerrahi klipsler kullanılır.

Lenf nodu tutulumu minimal olan hastalarda (örneğin 15 lenf nodundan 1-2 tanesi tutulu) pankreatikodeudanal ve porta hepatis lenf nodları düşük risk altındadır bu nedenle alana dahil edilmeyebilir.

Tümör özefagusu uzanmışsa periözefageal ve mediastinal lenf nodları risk altındadır.

**Tablo 5.** Korpus, Orta 1/3 Mide Tümörlerinde Radyoterapi Hacimleri

<b>Korpus, orta 1/3 mide</b>	<b>Tümör yatağı</b>	<b>Nodal hacim</b>
T2N0	Rezidü mide+pankreas gövdesi	D2 diseksiyonda LN.'u alınmaz Perigastrik LN. alınır Çölyak, splenik, suprapankreatik, pankreatikodeudanal ve porta hepatis LN. ları opsiyoneldir
T3N0	T2N0'da olduğu gibi	T2N0'da olduğu gibi
T4N0	T3N0 + 3-5 cm. margin	Komşu LN.+/- Perigastrik,çölyak,splenik,pankreatik,porta hepatis,pankreatikodeudanal
T1-2 N (+)	T2N0'da olduğu gibi	T4N0'da olduğu gibi
T3-4 N(+)	T3, T4 N0'da olduğu gibi	T1-2 N(+),T4N0'da olduğu gibi

Bu hastaların tümünde rezidü mide alana dahil edilir.

T2-T3 / N0 hastalardaki opsiyonel LN.ları D2 diseksiyon yapılmış ve 5 cm. cerrahi sınır sağlanmış hastalarda alana dahil edilmeyebilir, bu durumlar dışında alana dahil edilmelidir.

**Tablo 6.** Antrum, Pilor, Distal 1/3 Mide Tümörlerinde Radyoterapi Hacimleri

Antrum/pilor/distal 1/3 mide	Tümör yatağı	Nodal hacim
T2 N0	Pankreas başı+deudenum 1.ve 2. bölüm	D2 diseksiyonda alınmaz D2 diseksiyon yapılmayanlarda perigastrik LN. alınır Pankreatikodeudenal, porta hepatis, çölyak ve suprapankreatik LN.ları opsiyoneldir.
T3N0	T2N0'da olduğu gibi	T2N0'da olduğu gibi
T4N0	T3N0'da olduğu gibi+3-5 cm. margin	Komşu LN.+/-perigastrik, pankreatikodeudenal, porta hepatis, pankreatik, çölyak, suprapankreatik LN.
T1-2 N (+)	T2N0'da olduğu gibi	perigastrik, pankreatikodeudenal, porta hepatis, çölyak, suprapankreatik LN. alınır. Splenic LN. ları opsiyoneldir.
T3-4 N (+)	T3-T4N0'da olduğu gibi	T1/2 N(+) ve T4N0'da olduğu gibi

T2-T4 / N0 hastalarda 5 cm. tümörsüz cerrahi sınır sağlanmışsa rezidü mide alan içine alınmayabilir, diğer hastalarda alınmalıdır.  
T2-T3 /N0 hastalardaki opsiyonel LN.ları D2 diseksiyon ve 5cm. tümörsüz cerrahi sınır sağlanması durumunda alan içine dahil edilmeyebilir.

#### 2.12.4. RT Dozları

Günlük fraksiyon dozu 180-200 cGy olacak şekilde toplam 4500-5040 cGy'dir (35,64).

#### 2.12.5. Risk Altındaki Organlar

Mide kanseri radyoterapisinde risk altındaki organlar böbrekler, karaciğer ve medulla spinalistir. Emami ve arkadaşlarının çalışmasında risk altındaki organlar için tolerans dozları medulla spinalisin 1/3 ve 2/3'ü için 50 Gy, tamamı için 47Gy; böbrek 1/3'ü için 50 Gy, 2/3'ü için 30 Gy, tamamı için 20 Gy; karaciğer 1/3'ü için 50 Gy, 2/3'ü için 35 Gy, tamamı için 30 Gy olarak belirlenmiştir (74,75). Quantec

alışmasına göre medulla spinalis dozu maksimum 50 Gy olmalıdır.. Ortalama karaciğer dozu 28-32 Gy olmalı; karaciğerin 30 Gy alan hacmi %70'i geçmemelidir. Ortalama böbrek dozu 18 Gy altında olmalı, bir böbreğin 20 Gy alan hacmi %30'u geçmemelidir. Bir böbreğin ortalama dozu 18 Gy'i geçerse diğer böbreğin 6 Gy alan hacmi %30'u geçmemelidir (64,76-79).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde Şubat 2009-Temmuz 2011 tarihleri arasında üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanmış 36 mide adeno karsinomlu hastanın planlama bilgisayarındaki bilgileri kullanılarak yapılan retrospektif bir çalışmadır. Otuzaltı hastanın tümüne cerrahi uygulanmıştır (total veya subtotal gastrektomi). Hastalara adjuvan kemoterapi (28 günde bir 5-6 kür 425mg/m<sup>2</sup>/gün 5-FU 5 gün, folinik asit 20mg/m<sup>2</sup>/gün 5 gün) ve KT'nin 2. kürü ile eşzamanlı radyoterapi uygulandı. Fraksiyon dozu 1,8 Gy/gün olacak şekilde toplam 45-50,4 Gy RT uygulandı. Onaltı hastaya 5040 cGy, yirmi hastaya 4500cGy uygulandı. 5040 cGy uygulanan 14 hastada fraksinyon şeması 180cGy /gün x 28 olarak belirlenirken iki hastada 180 cGy / gün x 27 olarak belirlendi. 4500 cGy uygulanan hastalardan 17 tanesinde fraksinyon şeması 180 cGy / gün x 25 olarak belirlenirken 3 tanesinde 180 cGy / gün x 26 olarak belirlendi. Hastaların genel özellikleri tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** Hasta Özellikleri

HASTA SAYISI	36
YAŞ	38-72
CİNSİYET	
Erkek	28
Kadın	8
T EVRESİ	
T2	1 Hasta
T3	33 Hasta
T4	2 Hasta
N EVRESİ	
N0	11 Hasta
N1	11 Hasta
N2	12 Hasta
N3	2 Hasta
EVRE	
II	1 Hasta (T2N1M0)
IIIA	20 Hasta
IIIB	12 Hasta
IV	3 Hasta (bir hasta T4 N1M0, iki hasta T3N3M0)
CERRAHİ	
Total Gastrektomi	15 Hasta
Subtotal Gastrektomi	21 Hasta
CERRAHİ SINIR	
Pozitif	3 Hasta
Negatif	33 Hasta
KT	
FUFA	36 Hasta
RT DOZU	
4500 cGy	20 Hasta
5040 cGy	16 Hasta

Hastalara tedavi öncesi sırt üstü pozisyonda, T-board ve siyah diz altı sabitleyici kullanılarak planlama amaçlı bilgisayarlı tomografi (Varian Acuity simülatör-BT cihazı kullanılarak) çekildi. Tomografi çekiminden bir gün önce tüm hastalara oral preparat (X-M solüsyon) ile barsak temizliği yapıldı. Hastalara tomografi çekimi öncesi 3 saatlik açlık önerildi. Tomografi çekimi esnasında hastalara özefagusu, anastomoz hattını, subtotal gastrektomi yapılanlarda kalan mideyi görüntülemek amacı ile oral baryum uygulandı. Tomografiye 8. torakal vertebra ve 4. lumbal vertebra dahil edildi ve 5mm.lik kesit aralıkları ile çekim yapıldı. Çekilen tomografi görüntüleri konturlama bilgisayarına aktarıldı ve Tomocon Pacs 3 çizim programı ile hastaların riskli organları (sağ böbrek, sol böbrek, karaciğer, medulla spinalis, kalp, akciğerler ve ince barsaklar) ve ışınlanacak hedef alanlar çizildikten sonra görüntüler planlama bilgisayarına aktarıldı. Normal dokular, GTV, CTV ve PTV ICRU 50 / 62'ye göre tanımlandı (70,71).

Klinik hedef hacim (CTV) tablo 1, 2, 3 ve 4'deki öneriler göz önünde bulundurularak primer tümörün yerleşimine, evresine, cerrahi sınır yakınlığına, örneklenen ve tutulan lenf bezi sayısı ve yerleşimine göre çizildi. Tümör yatağı ve lenf nodlarının çizimi için preoperatif BT görüntüleri kullanıldı. Hedef hacim tümör yatağı, anastomoz hattı, subtotal gastrektomi yapılanlarda geriye kalan mide ve bölgesel lenfatikler olarak belirlendi. Mide proksimalinden kaynaklanan tümörlerin büyük ve küçük kurvatur lenf nodlarına, korpus kaynaklı tümörlerin büyük ve küçük kurvatur lenf nodları ile splenik hilus ve porta hepatis lenf nodlarına, mide distalinden kaynaklanan tümörlerin büyük ve küçük kurvatur lenf nodları ile perideudenal, peripankreatik ve porta hepatis lenf nodlarına yayılma riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurularak ve tümörün evresine göre klinik hedef hacim çizildi.

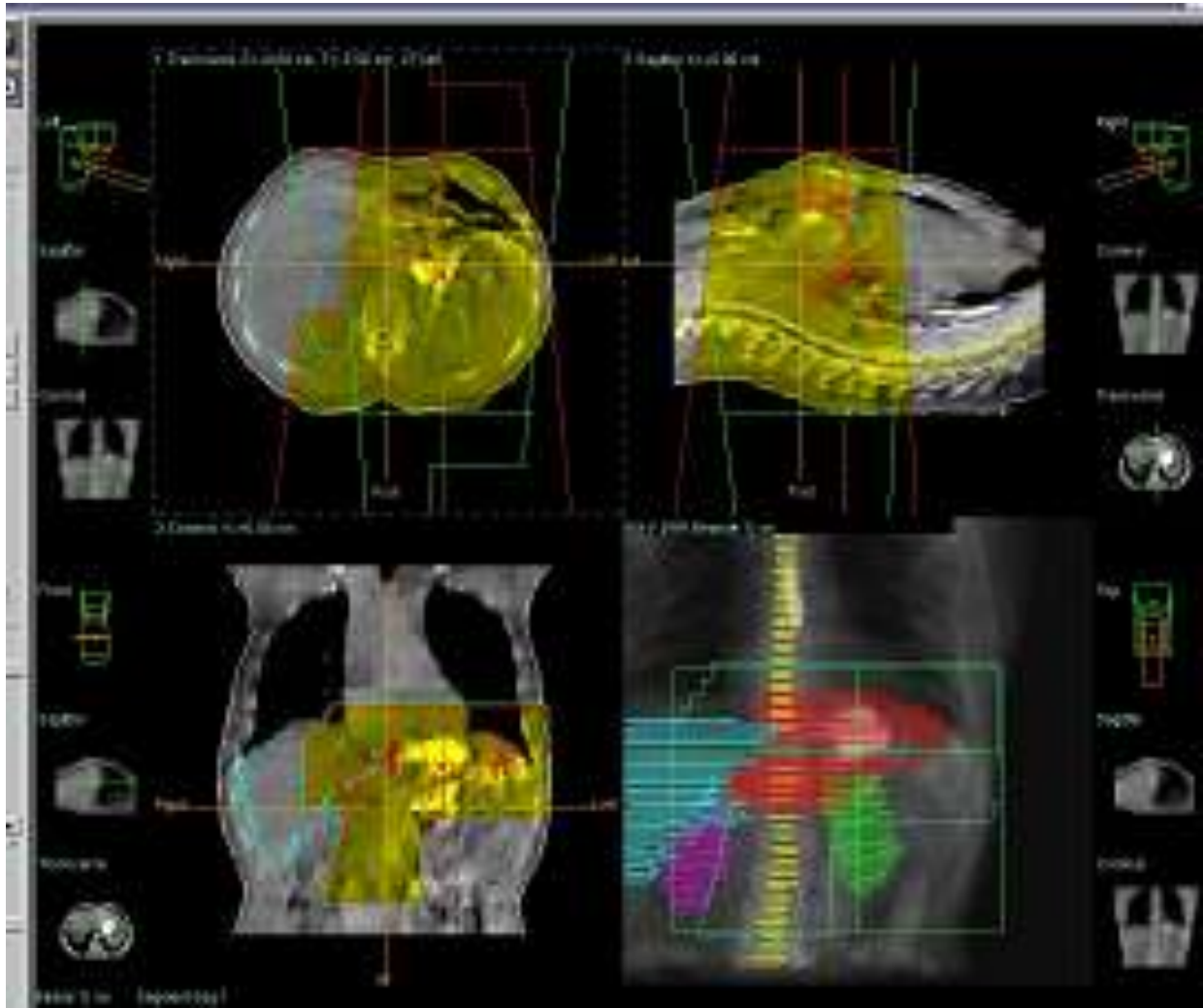
PTV oluşturmak için planlama bilgisayarında CTV'ye organ hareketleri ve set-up hataları dikkate alınarak her yönden 1 cm. sınır verildi. Bu bilgisayarda 3 boyutlu planlama (Precise Plan Release 2.16 planlama programı kullanılarak) yapıldı. Üç boyutlu planlamada doz dağılımları dikkate alınarak çoklu alanlar kullanıldı. PTV içindeki doz farkının tanımlanan dozun + %5 ve - %5'i geçmemesi sağlanmaya çalışıldı. Risk altındaki organların tolerans dozları dikkate alındı.

Medulla spinalis dozu 46 Gy'i, karaciğerin 30 Gy alan hacmi %70'i ve böbreklerin 20 Gy alan hacimleri %30'u geçmeyecek şekilde alanlar açıldı. Hastalar bu plan üzerinden Lineer akseleratör cihazı (Elekta Synergy Platform) ile tedaviye alındı. Tedavide 6Mv-18Mv foton enerjileri kullanıldı.

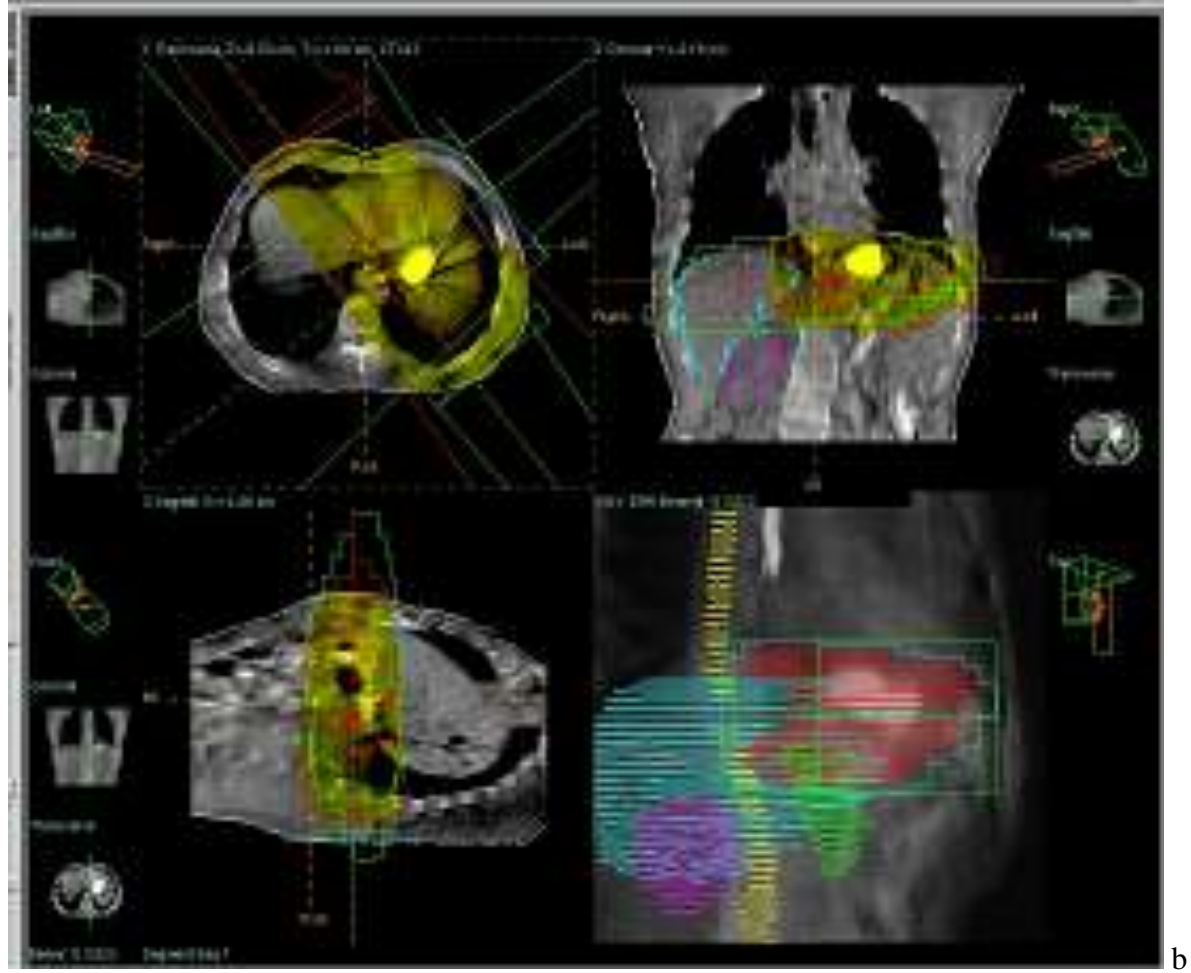
Planlama bilgisayarındaki mevcut görüntüleri (DRR) üzerine kemik yapılar dikkate alınarak konvansiyonel alan kenarları oturtuldu ve 2 boyutlu planlama yapıldı. Konvansiyonel RT alanı mide yatağı, perigastrik, çölyak, splenik, hepatik, pankreatikoduodenal ve paraaortik lenf nodlarını kapsayacak şekilde belirlendi. Proksimal ve kardial yerleşimli tümörlerde alan üst sınırı sol hemidiaframın en az 2/3'ünü içerecek şekilde, alt sınır L3 vertebra altından belirlendi. Distal yerleşimli tümörlerde alan üst sınırı diyafragma kubbesi, alt sınır yine L3 vertebra altı olarak belirlendi. Sol böbreğin büyük kısmı alan içinde olduğundan sağ böbrek mümkün olduğunca korunmaya çalışıldı. İki boyutlu planlama için ön-arka, arka-ön (AP-PA) olmak üzere iki alan kullanıldı. Her hastaya 3B planda uygulanan dozun aynısı planlandı. Her hasta için her iki plana ait doz hacim histogramları oluşturuldu.

Her hasta için bu iki plana ait doz hacim histogramları PTV'nin, sağ ve sol böbreğin, karaciğerin, medulla spinalisin aldığı minimum, maksimum ve ortalama dozlar açısından ve PTV'nin planlanan dozu alan yüzde hacmi, her bir böbreğin ayrı ayrı 20 Gy alan yüzde hacimleri, karaciğerin 30 Gy alan yüzde hacmi ve medulla spinalisin 46 Gy üzerinde doz alan yüzde hacimleri açısından karşılaştırıldı. Aşağıdaki şekillerde çalışmadaki bir hastaya ait tedavi alan görüntüleri ve doz-hacim histogramları gösterilmiştir.





a

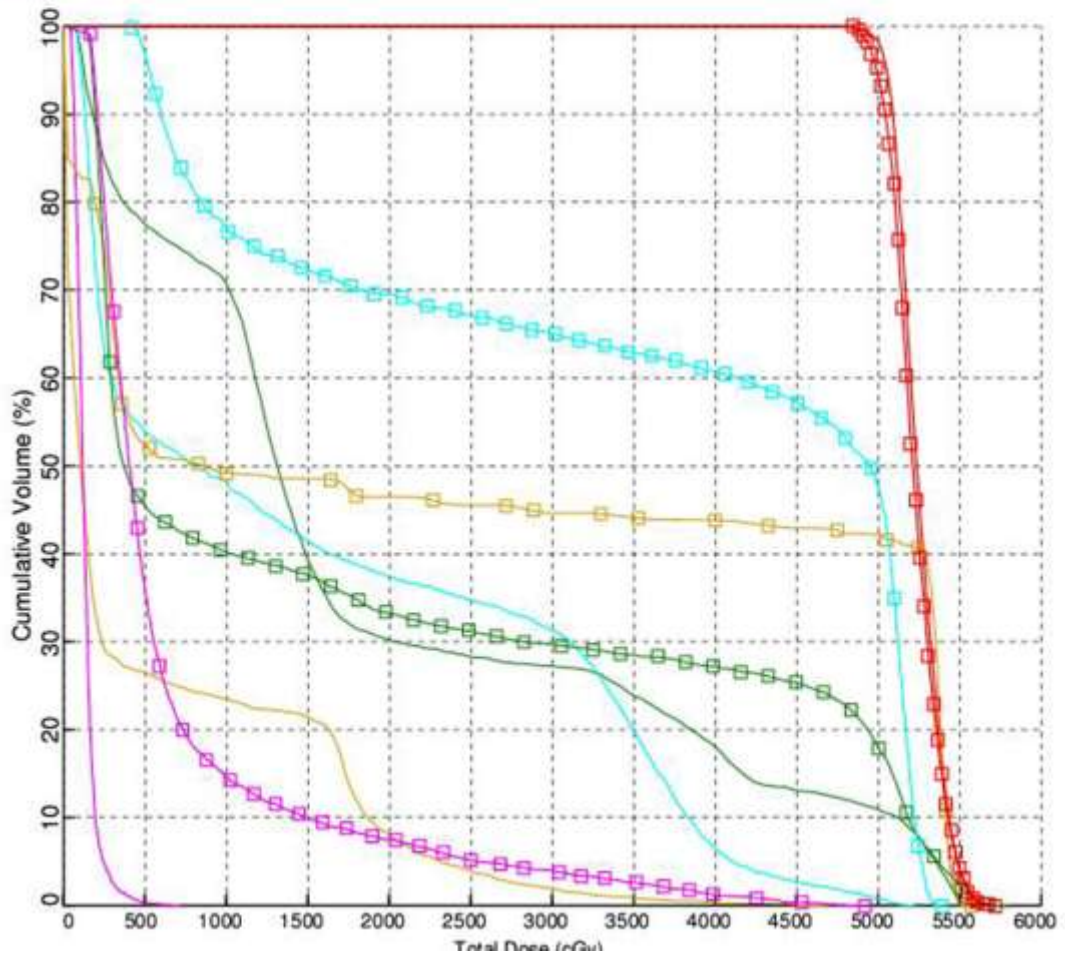


Şekil 4. T3N0M0, subtotal gastrektomi yapılmış bir hastaya ait 2B (a) ve 3B (b) planların dörülu alan görüntüleri



Patient ID	43531537348	Print Date	30-JAN-2012 19:11
Patient Name	Kulice*Teki	Image Dataset	Zeki Kulice
Plan: 1	plan kabul (dr caner-dr meltem)	Plan Date	30-JAN-2012 17:56
Signature			

Key	Structure (2500 pts LIVK)	Plan	Min Dose (cGy)	Max Dose (cGy)	Mean Dose (cGy)	Total Vol (cc)
—	Medulla spinalis	Zeki Kulice (01)	0	4650	552	72.2
—	Liver	Zeki Kulice (01)	71	5546	1939	1114.6
—	Right kidney	Zeki Kulice (01)	37	715	131	86.7
—	Left kidney	Zeki Kulice (01)	78	5183	1608	135.2
—	PRV	Zeki Kulice (01)	4477	5779	5250	835.8
—	Medulla spinalis	Zeki Kulice (02)	0	5502	2574	72.2
—	Liver	Zeki Kulice (02)	138	5745	1841	1114.6
—	Right kidney	Zeki Kulice (02)	152	4883	677	86.7
—	Left kidney	Zeki Kulice (02)	415	5363	3583	135.2
—	PRV	Zeki Kulice (02)	4841	5704	5226	835.8



Şekil 5. Aynı hastaya ait 2B ve 3B planların üst üste çakıştırılmış DVH'ları (işaretili olanlar 3B'ye, işaretsiz olanlar 2B'ye ait)

Radyoterapinin kanser tedavisinde en etkili tedavi yöntemlerinden birisidir ve amacı tümöre mümkün olan en yüksek dozu verirken, çevre normal dokuyu mümkün olduğunca korumaktır. Uygulanan radyoterapi şemasının tümör kontrol olasılığı ve normal doku komplikasyon olasılıkları değişik formüller kullanılarak hesaplanabilmektedir. NTCP ve TCP fiziksel doz tanımlamaları ve formülleri kullanılarak hesaplanan biyolojik parametrelerdir (80). Kliniğimizde yapılan çalışmada her iki tedavi planlaması için sağ böbrek, sol böbrek ve karaciğer için normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) hesaplanmıştır. NTCP hesaplaması için maksimum ve ortalama dozların bir kombinasyonu olan EUD (equivalent uniform dose) kullanılmış; EUD'den NTCP'ye geçişte ise Luxton ve arkadaşlarının geliştirdiği formül kullanılmıştır (81).

### **3.1. İSTATİSTİK YÖNTEM**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük olarak gösterildi.

2B ve 3B görüntüleme ile elde edilen ölçümler yönünden farkın önemliliği normal dağılan değişkenler için Bağımlı t-testi ile normal dağılmayan değişkenler için Wilcoxon İşaret testiyle araştırıldı.

Tüm olgular içerisinde yapılan değerlendirmelerde  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilirken PTV 4500 ve PTV 5040 grupları içerisinde yapılan karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapıldı ve  $p < 0,025$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmadaki hastaların genel özellikleri tablo 7’de özetlenmiştir. Otuzaltı hastanın her biri için her iki böbrek, medulla spinalis, karaciğer ve PTV’yi içerecek şekilde hem 2B hem de 3B plan için doz-hacim histogramları (DVH) oluşturuldu. Bu DVH’ları kullanılarak 5040 cGy ve 4500 cGy alan hastalar için ayrı ayrı ve tüm hastalar için genel olarak bu yapıların aldığı minimum, maksimum ve ortalama dozlar hesaplanıp karşılaştırıldı. Ayrıca PTV’nin planlanan dozu alan hacmin yüzdesi, her iki böbreğin ayrı ayrı 20 Gy alan yüzde hacimleri (V20), karaciğerin 30 Gy alan yüzde hacmi (V30) ve medulla spinalisin 46 Gy üzerinde alan yüzde hacmi her iki plan için ayrı ayrı hesaplanıp karşılaştırıldı.

5040 cGy alan hastalar için ortalama minimum PTV dozu 2B’de 922,3 cGy, 3B’de 3206,1 cGy ( $p < 0,001$ ), ortalama maksimum PTV dozu 2B’de 5622,4 cGy, 3B’de 5848,5 cGy ( $p = 0,017$ ), ortalama ortalama PTV dozu 2B’de 4872,8 cGy, 3B’de 5205,3 cGy ( $p = 0,003$ ) bulundu. Planlanan dozu alan ortalama yüzde PTV hacmi 2B’de %76,9, 3B’de %84,1 ( $p = 0,148$ ) bulundu. Ortalama minimum sağ böbrek dozu 2B’de 52,6 cGy, 3B’de 61,5 cGy ( $p = 0,589$ ), ortalama maksimum sağ böbrek dozu 2B’de 5010,4 cGy, 3B’de 3453,4 cGy ( $p = 0,012$ ), ortalama ortalama sağ böbrek dozu 618,1 cGy, 3B’de 618,7 cGy ( $p = 0,955$ ), 20 Gy alan ortalama yüzde sağ böbrek hacmi 2B’de %12,1, 3B’de %10,0 ( $p = 0,535$ ) bulundu. Ortalama minimum sol böbrek dozu 2B’de 159,4 cGy, 3B’de 133,0 cGy ( $p = 0,027$ ), ortalama maksimum sol böbrek dozu 2B’de 5389,7 cGy, 3B’de 4502,2 cGy ( $p = 0,006$ ), ortalama ortalama sol böbrek dozu 2B’de 2657,9 cGy, 3B’de 1121,6 cGy ( $p < 0,001$ ), 20 Gy alan ortalama yüzde sol böbrek hacmi 2B’de %50,5, 3B’de %18,3 ( $p < 0,001$ ) bulundu. Ortalama minimum medulla spinalis dozu 2B’de 91,8 cGy, 3B’de 72,8 cGy ( $p = 0,064$ ), ortalama maksimum medulla spinalis dozu 2B’de 5510,9 cGy, 3B’de 3974,7 cGy ( $p < 0,001$ ), ortalama ortalama medulla spinalis dozu 2B’de 3753,4cGy, 3B’de 1746,4 cGy ( $p < 0,001$ ), 46 Gy alan ortalama yüzde medulla spinalis hacmi 2B’de %62,2, 3B’de %0,0 ( $p < 0,001$ ) bulundu. Ortalama minimum karaciğer dozu 2B’de 21,6 cGy, 3B’de 71,8 cGy ( $p < 0,003$ ), ortalama maksimum karaciğer dozu 2B’de 5395,1 cGy, 3B’de 5477,0 cGy ( $p = 0,427$ ), ortalama ortalama karaciğer dozu 2B’de 1344,1 cGy, 3B’de 1992,0 cGy ( $p < 0,001$ ), 30 Gy alan ortalama yüzde

karaciğer hacmi 2B’de %21,3, 3B’de %31,6 (p 0,34) bulundu. 5040 cGy alan hasta grubu içerisinde 2B ve 3B planlamada elde edilen ölçümlerin dağılımı tablo 8’de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** PTV 5040 Grubu İçerisinde 2B ve 3B Planlamada Elde Edilen Ölçümlerin Dağılımı

Değişkenler	Plan	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri
PTV Minimum	2B	922,3	1562,58	286,5	88,0	5082,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	3260,1	1524,84	3958,0	288,0	4705,0	
PTV Maksimum	2B	5622,4	187,33	5634,5	5335,0	5948,0	0,017 <sup>a</sup>
	3B	5848,5	192,57	5856,5	5506,0	6149,0	
PTV Ortalama	2B	4872,8	400,26	5022,0	4184,0	5420,0	0,003 <sup>a</sup>
	3B	5205,3	140,06	5203,0	4869,0	5485,0	
PTV %Hacim	2B	76,9	22,71	88,0	27,0	100,0	0,148 <sup>a</sup>
	3B	84,1	18,53	90,6	28,0	99,5	
Sağ Böbrek Minimum	2B	52,6	31,09	45,5	26,0	157,0	0,589 <sup>a</sup>
	3B	61,5	52,18	51,5	0,0	183,0	
Sağ Böbrek Maksimum	2B	5010,4	317,68	5076,0	4440,0	5601,0	0,012 <sup>a</sup>
	3B	3453,4	1838,70	4137,0	715,0	5732,0	
Sağ Böbrek Ortalama	2B	618,1	236,01	576,0	157,0	1064,0	0,955 <sup>a</sup>
	3B	618,7	523,62	494,0	68,0	1959,0	
Sağ Böbrek %Hacim	2B	12,1	7,42	11,8	3,5	32,0	0,535 <sup>a</sup>
	3B	10,0	11,52	7,6	0,0	37,7	
Sol Böbrek Minimum	2B	159,4	18,28	158,0	116,0	201,0	0,027 <sup>a</sup>
	3B	133,0	193,40	81,5	0,0	815,0	
Sol Böbrek Maksimum	2B	5389,7	97,21	5380,5	5269,0	5576,0	0,006 <sup>a</sup>
	3B	4502,2	1415,96	5157,0	717,0	5675,0	
Sol Böbrek Ortalama	2B	2657,9	583,51	2624,5	1591,0	3882,0	<0,001 <sup>b</sup>
	3B	1121,6	715,69	953,0	109,0	2552,0	
Sol Böbrek %Hacim	2B	50,5	12,20	50,2	28,4	75,7	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	18,3	14,00	16,0	0,0	43,2	
MS Minimum	2B	91,8	93,00	77,5	0,0	282,0	0,064 <sup>a</sup>
	3B	72,8	223,06	12,0	0,0	906,0	
MS Maksimum	2B	5510,9	141,48	5522,5	5271,0	5731,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	3974,7	1103,62	4226,0	1412,0	5569,0	
MS Ortalama	2B	3753,4	587,75	3738,0	2580,0	4687,0	<0,001 <sup>b</sup>
	3B	1746,4	954,74	1646,0	552,0	3471,0	
MS %Hacim	2B	62,2	11,61	64,8	40,0	82,3	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	0,0	0,00	0,0	0,0	0,0	
KC Minimum	2B	21,6	16,78	23,5	0,0	64,0	0,003 <sup>a</sup>
	3B	71,8	47,29	64,5	0,0	165,0	
KC Maksimum	2B	5395,1	186,42	5422,0	5079,0	5662,0	0,427 <sup>a</sup>
	3B	5477,0	258,32	5421,5	5097,0	6003,0	
KC Ortalama	2B	1344,1	270,45	1341,5	964,0	1873,0	<0,001 <sup>b</sup>
	3B	1992,0	559,39	1932,0	1020,0	3035,0	
Karaciğer %Hacim	2B	21,3	4,71	21,0	14,0	30,4	0,034 <sup>b</sup>
	3B	31,6	18,30	27,2	8,0	69,9	

a Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b Bağımlı t testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4500 cGy alan hastalar için ortalama minimum PTV dozu 2B'de 389,5cGy, 3B'de 3598,3cGy ( $p<0,001$ ), ortalama maksimum PTV dozu 2B'de 5089,8cGy, 3B'de 5177,3cGy ( $p=0,255$ ), ortalama ortalama PTV dozu 2B'de 4296,4cGy, 3B'de 4713,6cGy ( $p<0,001$ ) bulundu Planlanan dozu alan ortalama yüzde PTV hacmi 2B'de %74,1, 3B'de %%91,9 ( $p<0,001$ ) bulundu. Ortalama minimum sağ böbrek dozu 2B'de 61,0 cGy, 3B'de 75,7 cGy ( $p=0,391$ ), ortalama maksimum sağ böbrek dozu 2B'de 4633,3cGy, 3B'de 3761,3cGy ( $p=0,015$ ), ortalama ortalama sağ böbrek dozu 806,7 cGy, 3B'de 948,7 cGy ( $p = 0,502$ ), 20 Gy alan ortalama yüzde sağ böbrek hacmi 2B'de %14, 3B'de %19,7 ( $p=0,341$ ) bulundu. Ortalama minimum sol böbrek dozu 2B'de 142,8 cGy, 3B'de 143,8 cGy ( $p=0,052$ ), ortalama maksimum sol böbrek dozu 2B'de 4868,1 cGy, 3B'de 4429,8 cGy ( $p = <0,001$ ), ortalama ortalama sol böbrek dozu 2B'de 2471,2 cGy, 3B'de 1465,0 cGy ( $p < 0,001$ ), 20 Gy alan ortalama yüzde sol böbrek hacmi 2B'de %51, 3B'de %30,8 ( $p=0,005$ ) bulundu. Ortalama minimum medulla spinalis dozu 2B'de 356,8 cGy, 3B'de 123,4 cGy ( $p=0,064$ ), ortalama maksimum medulla spinalis dozu 2B'de 4938,9cGy, 3B'de 4033,3cGy ( $p < 0,001$ ), ortalama ortalama medulla spinalis dozu 2B'de 3548,2 cGy, 3B'de 1897,0 cGy ( $p<0,001$ ), 46 Gy alan ortalama yüzde medulla spinalis hacmi 2B'de %59,3, 3B'de %1,0 ( $p<0,001$ ) bulundu. Ortalama minimum karaciğer dozu 2B'de 16,6 cGy, 3B'de 334,8 cGy ( $p<0,001$ ), ortalama maksimum karaciğer dozu 2B'de 4800,5cGy, 3B'de 4821,4cGy ( $p =0,167$ ), ortalama ortalama karaciğer dozu 2B'de 1204,6cGy, 3B'de 2023,8cGy ( $p < 0,001$ ), 30 Gy alan ortalama yüzde karaciğer hacmi 2B'de %21,7, 3B'de %27,9 ( $p 0=0,051$ ) bulundu. 4500 cGy alan hasta grubu içerisinde 2B ve 3B planlamada elde edilen ölçümlerin dağılımı tablo 9'da özetlenmiştir.

**Tablo 9.** PTV 4500 Grubu İçerisinde 2D ve 3D Görüntülemeye Elde Edilen Ölçümlerin Dağılımı

Değişkenler	Plan	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri
PTV Minimum	2B	389,5	920,42	151,0	0,0	4242,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	3598,3	965,57	3937,5	0,0	4344,0	
PTV Maksimum	2B	5089,8	228,82	5120,5	4742,0	5513,0	0,255 <sup>a</sup>
	3B	5177,3	188,37	5133,0	4932,0	5745,0	
PTV Ortalama	2B	4296,4	347,39	4420,5	3196,0	4660,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	4713,6	89,75	4704,5	4583,0	4906,0	
PTV %Hacim	2B	74,1	15,14	78,9	42,0	92,7	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	91,9	6,14	93,3	80,0	99,1	
Sağ Böbrek Minimum	2B	61,0	37,05	44,5	23,0	140,0	0,391 <sup>a</sup>
	3B	75,7	58,25	61,0	0,0	245,0	
Sağ Böbrek Maksimum	2B	4633,3	174,37	4603,0	4338,0	5008,0	0,015 <sup>a</sup>
	3B	3761,3	1510,76	4282,5	72,0	5118,0	
Sağ Böbrek Ortalama	2B	806,7	396,54	633,0	303,0	1521,0	0,502 <sup>a</sup>
	3B	948,7	686,65	873,5	25,0	2068,0	
Sağ Böbrek %Hacim	2B	14,0	9,07	9,2	3,2	31,5	0,341 <sup>a</sup>
	3B	19,7	18,39	15,8	0,0	52,5	
Sol Böbrek Minimum	2B	142,8	34,64	148,5	50,0	207,0	0,052 <sup>a</sup>
	3B	143,8	227,55	76,5	0,0	1074,0	
Sol Böbrek Maksimum	2B	4868,1	144,53	4844,0	4631,0	5214,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	4429,8	453,83	4611,5	3469,0	4901,0	
Sol Böbrek Ortalama	2B	2471,2	757,01	2321,5	1040,0	3827,0	<0,001 <sup>b</sup>
	3B	1465,0	785,28	1132,5	300,0	3232,0	
Sol Böbrek %Hacim	2B	51,0	16,58	48,4	20,3	84,5	0,005 <sup>a</sup>
	3B	30,8	21,84	26,0	0,6	71,0	
MS Minimum	2B	356,8	969,82	134,5	0,0	4443,0	0,064 <sup>a</sup>
	3B	123,4	242,95	54,5	0,0	1109,0	
MS Maksimum	2B	4938,9	201,83	4888,0	4692,0	5546,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	4033,3	803,02	4194,5	1255,0	4825,0	
MS Ortalama	2B	3548,2	675,68	3651,0	2263,0	4666,0	<0,001 <sup>b</sup>
	3B	1897,0	967,87	2033,0	217,0	3702,0	
MS %Hacim	2B	59,3	20,20	63,0	7,0	90,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	1,0	3,60	0,0	0,0	16,0	
KC Minimum	2B	16,6	8,89	20,5	0,0	25,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	334,8	1193,60	60,5	16,0	5403,0	
KC Maksimum	2B	4800,5	183,13	4759,5	4417,0	5143,0	0,167 <sup>a</sup>
	3B	4821,4	536,03	4974,5	2852,0	5313,0	
KC Ortalama	2B	1204,6	387,88	1317,5	342,0	1718,0	<0,001 <sup>b</sup>
	3B	2023,8	479,24	2079,0	1073,0	2852,0	
Karaciğer %Hacim	2B	21,7	8,39	23,9	4,0	34,0	0,051 <sup>b</sup>
	3B	27,9	12,03	28,9	5,3	48,7	

a Wilcoxon İşaret testi, Bonferroni Düzeltmesine göre  $p < 0,025$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b Bağımlı t testi, Bonferroni Düzeltmesine göre  $p < 0,025$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



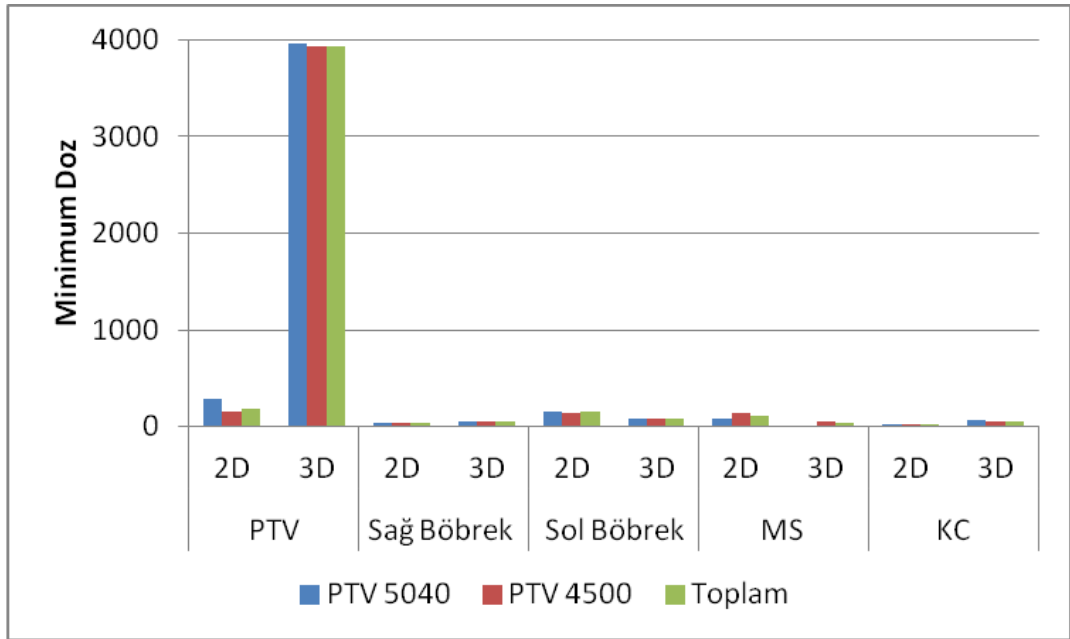
Tüm hasta grubu için ortalama minimum PTV dozu 2B'de 626,3cGy, 3B'de 3447,9 cGy ( $p<0,001$ ), ortalama maksimum PTV dozu 2B'de 5326,5 cGy, 3B'de 5475,6 cGy ( $p=0,009$ ), ortalama ortalama PTV dozu 2B'de 4552,6cGy, 3B'de 4932,1 cGy ( $p<0,001$ ) bulundu Planlanan dozu alan ortalama yüzde PTV hacmi 2B'de %75,4, 3B'de %%88,5 ( $p<0,001$ ) bulundu. Ortalama minimum sağ böbrek dozu 2B'de 57,3 cGy, 3B'de 69,4 cGy ( $p=0,283$ ),ortalama maksimum sağ böbrek dozu 2B'de 4800,9 cGy, 3B'de 3624,4 cGy ( $p<0,001$ ), ortalama ortalama sağ böbrek dozu 722,9 cGy, 3B'de 802,0 cGy ( $p = 0,578$ ), 20 Gy alan ortalama yüzde sağ böbrek hacmi 2B'de %13,1, 3B'de %15,4 ( $p=0,712$ ) bulundu. Ortalama minimum sol böbrek dozu 2B'de 150,2 cGy, 3B'de 139,0 cGy ( $p=0,005$ ), ortalama maksimum sol böbrek dozu 2B'de 5099,9 cGy, 3B'de 4461,9 cGy ( $p = <0,001$ ), ortalama ortalama sol böbrek dozu 2B'de 2554,2 cGy, 3B'de 1312,3 cGy ( $p< 0,001$ ), 20 Gy alan ortalama yüzde sol böbrek hacmi 2B'de %50,8, 3B'de %25,3 ( $p<0,001$ ) bulundu. Ortalama minimum medulla spinalis dozu 2B'de 239,0 cGy, 3B'de 100,9 cGy ( $p=0,010$ ), ortalama maksimum medulla spinalis dozu 2B'de 5193,1 cGy, 3B'de 4007,2 cGy ( $p < 0,001$ ), ortalama ortalama medulla spinalis dozu 2B'de 3639,4 cGy, 3B'de 1830,1 cGy ( $p<0,001$ ), 46 Gy alan ortalama yüzde medulla spinalis hacmi 2B'de %60,6, 3B'de %0,6 ( $p<0,001$ ) bulundu. Ortalama minimum karaciğer dozu 2B'de 18,8 cGy, 3B'de 217,9 cGy ( $p<0,001$ ), ortalama maksimum karaciğer dozu 2B'de 5064,8 cGy, 3B'de 5112,8 cGy ( $p =0,055$ ), ortalama ortalama karaciğer dozu 2B'de 1266,6 cGy, 3B'de 2009,7 cGy ( $p< 0,001$ ), 30 Gy alan ortalama yüzde karaciğer hacmi 2B'de %21,5, 3B'de %29,5 ( $p 0=0,003$ ) bulundu. Tüm hasta grubu içerisinde 2B ve 3B planlamada elde edilen ölçümlerin dağılımı tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10.** Tüm Olgular İçerisinde 2B ve 3B Planlamada Elde Edilen Ölçümlerin Dağılımı

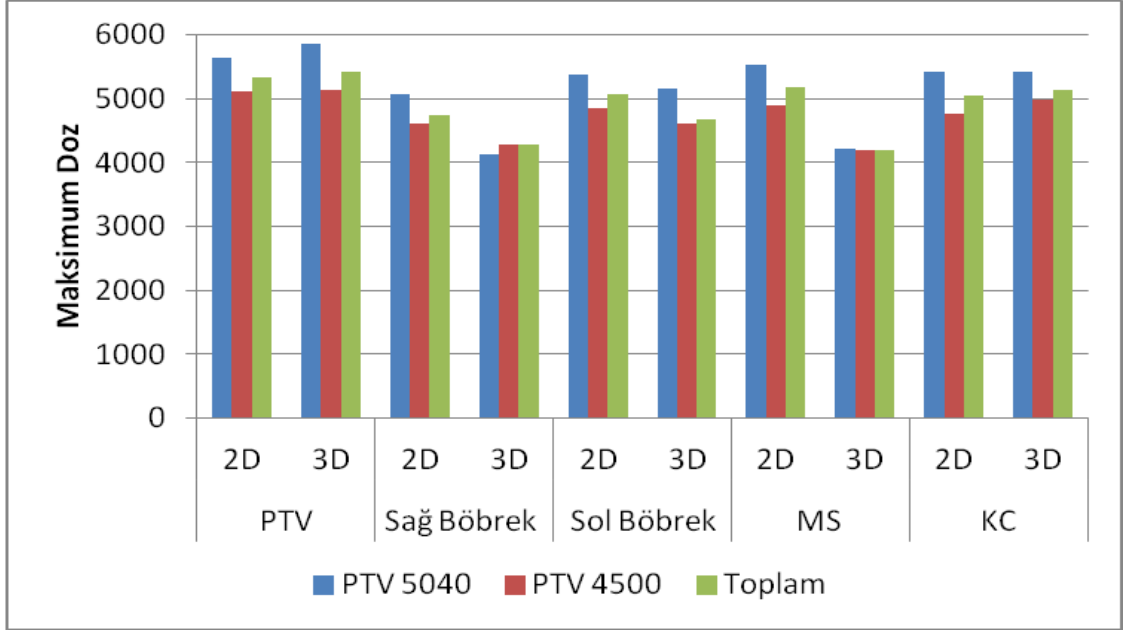
Değişkenler	Plan	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri
<b>PTV Minimum</b>	2B	626,3	1256,35	183,0	0,0	5082,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	3447,9	1237,60	3937,5	0,0	4705,0	
<b>PTV Maksimum</b>	2B	5326,5	339,87	5336,5	4742,0	5948,0	0,009 <sup>a</sup>
	3B	5475,6	386,76	5428,5	4932,0	6149,0	
<b>PTV Ortalama</b>	2B	4552,6	467,51	4503,5	3196,0	5420,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	4932,1	272,34	4875,0	4583,0	5485,0	
<b>PTV %Hacim</b>	2B	75,4	18,64	80,0	27,0	100,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	88,5	13,53	92,7	28,0	99,5	
<b>Sağ Böbrek Minimum</b>	2B	57,3	34,31	44,5	23,0	157,0	0,283 <sup>a</sup>
	3B	69,4	55,32	59,0	0,0	245,0	
<b>Sağ Böbrek Maksimum</b>	2B	4800,9	309,64	4739,5	4338,0	5601,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	3624,4	1646,81	4282,5	72,0	5732,0	
<b>Sağ Böbrek Ortalama</b>	2B	722,9	343,89	617,0	157,0	1521,0	0,578 <sup>a</sup>
	3B	802,0	633,33	660,0	25,0	2068,0	
<b>Sağ Böbrek %Hacim</b>	2B	13,1	8,32	10,4	3,2	32,0	0,712 <sup>a</sup>
	3B	15,4	16,26	9,4	0,0	52,5	
<b>Sol Böbrek Minimum</b>	2B	150,2	29,41	151,0	50,0	207,0	0,005 <sup>a</sup>
	3B	139,0	210,16	79,5	0,0	1074,0	
<b>Sol Böbrek Maksimum</b>	2B	5099,9	290,68	5064,0	4631,0	5576,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	4461,9	986,10	4664,5	717,0	5675,0	
<b>Sol Böbrek Ortalama</b>	2B	2554,2	682,55	2455,5	1040,0	3882,0	<0,001 <sup>b</sup>
	3B	1312,3	764,35	1098,5	109,0	3232,0	
<b>Sol Böbrek %Hacim</b>	2B	50,8	14,60	48,8	20,3	84,5	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	25,3	19,56	22,1	0,0	71,0	
<b>MS Minimum</b>	2B	239,0	729,47	109,0	0,0	4443,0	0,010 <sup>a</sup>
	3B	100,9	232,41	39,0	0,0	1109,0	
<b>MS Maksimum</b>	2B	5193,1	337,36	5186,5	4692,0	5731,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	4007,2	934,30	4199,5	1255,0	5569,0	
<b>MS Ortalama</b>	2B	3639,4	637,64	3696,5	2263,0	4687,0	<0,001 <sup>b</sup>
	3B	1830,1	951,29	1940,0	217,0	3702,0	
<b>MS %Hacim</b>	2B	60,6	16,78	64,8	7,0	90,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	0,6	2,70	0,0	0,0	16,0	
<b>KC Minimum</b>	2B	18,8	13,03	21,5	0,0	64,0	<0,001 <sup>a</sup>
	3B	217,9	889,90	61,0	0,0	5403,0	
<b>KC Maksimum</b>	2B	5064,8	350,59	5047,0	4417,0	5662,0	0,055 <sup>a</sup>
	3B	5112,8	541,97	5132,0	2852,0	6003,0	
<b>KC Ortalama</b>	2B	1266,6	343,46	1341,5	342,0	1873,0	<0,001 <sup>b</sup>
	3B	2009,7	508,96	1987,0	1020,0	3035,0	
<b>Karaciğer %Hacim</b>	2B	21,5	6,91	22,5	4,0	34,0	0,003 <sup>b</sup>
	3B	29,5	15,02	28,5	5,3	69,9	

a Wilcoxon İşaret testi, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, b Bağımlı t testi, p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Elde edilen veriler Microsoft Excel programına aktarılarak PTV, böbrekler, medulla spinalis, karaciğer minimum, maksimum ve ortalama dozları ve PTV'nin planlanan dozu alan yüzde hacmi, böbreklerin 20 Gy alan yüzde hacimleri, karaciğerin 30 Gy alan yüzde hacmi ve medulla spinalisin 46 Gy alan yüzde hacmi için hem 5040 cGy, hem 4500 cGy alan gruplar için ayrı ayrı hem de tüm hasta grubu için grafikler oluşturuldu. Şekil 6'da minimum dozların değerlendirilmesi gösterilmiştir.

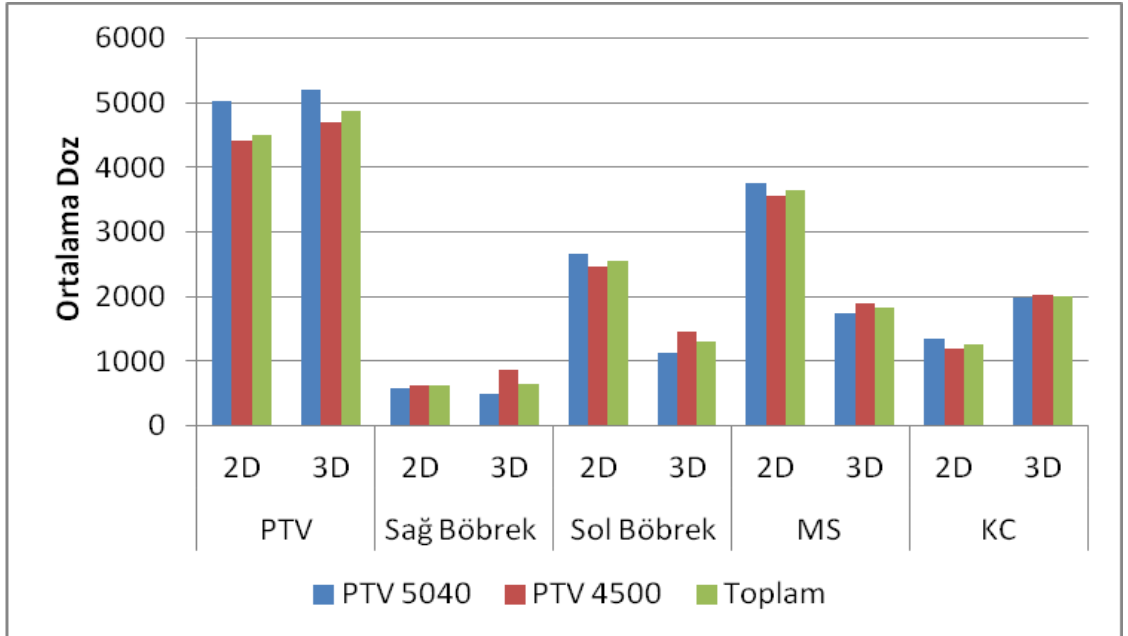


Şekil 6. Minimum doz grafiği



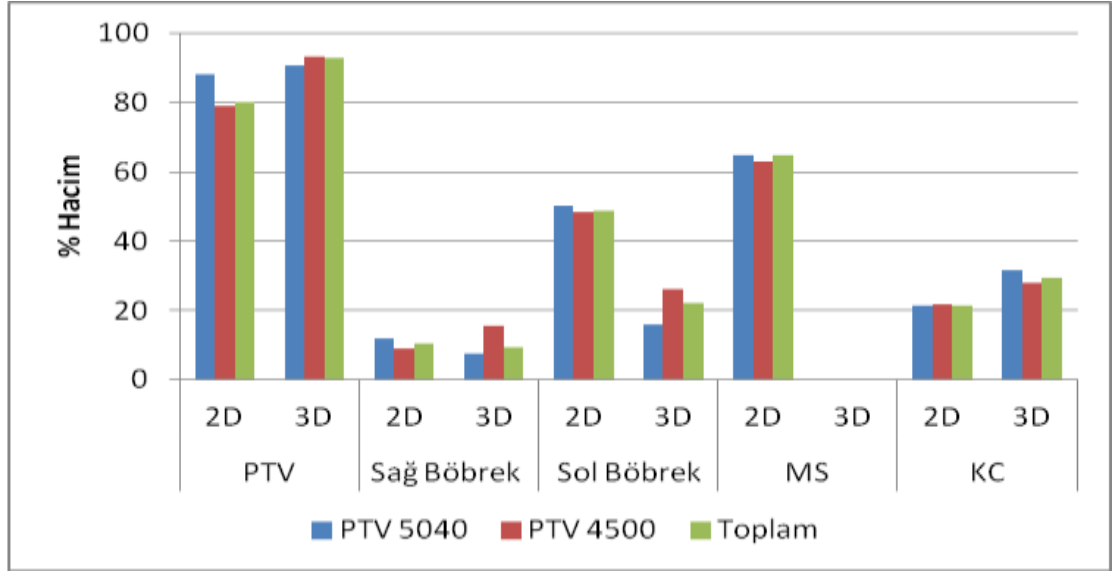
Şekil 7. Maksimum doz grafiği

Şekil 8’de ortalama dozların değerlendirilmesi gösterilmiştir.



Şekil 8. Ortalama doz grafiği

Şekil 9’da PTV’nin planlanan dozu alan yüzde hacmi, böbreklerin 20 Gy alan yüzde hacimleri, karaciğerin 30 Gy alan yüzde hacmi ve medulla spinalisin 46 Gy alan yüzde hacmi ile ilgili değerlendirmeler gösterilmiştir.



**Şekil 9.** Yüzde hacim grafiği

Sonuç olarak 5040 cGy RT uygulanan hasta grubunda PTV’nin aldığı minimum, maksimum ve ortalama dozlar, karaciğer minimum ve ortalama dozu 3 boyutlu konformal RT’de istatistiksel olarak daha yüksek; sağ böbrek ve sol böbrek maksimum dozları, sol böbrek ortalama dozu, sol böbreğin 20 Gy alan ortalama yüzde hacmi, medulla spinalis maksimum ve ortalama dozları ile 46 Gy alan ortalama yüzde hacmi 2 boyutlu RT’de istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.

4500 cGy RT uygulanan hasta grubunda PTV minimum, maksimum ve ortalama dozları, karaciğer minimum ve maksimum dozları 3B RT’de; sağ böbrek ve sol böbrek maksimum dozları, sol böbrek ortalama dozu ve 20 Gy alan ortalama yüzde hacmi, medulla spinalis maksimum ve ortalama dozları ve 46 Gy alan ortalama yüzde hacmi 2B RT’ de istatistiksel olarak yüksek bulundu.

Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde PTV minimum, maksimum ve ortalama dozları ve planlanan dozu alan ortalama yüzde hacmi, karaciğerin minimum ve ortalama dozları ve 30 Gy alan ortalama yüzde hacmi 3B RT’de; sağ böbrek ve

sol böbrek maksimum dozları, sol böbrek minimum ve ortalama dozları, sol böbreğin 20 Gy alan ortalama yüzde hacmi, m. spinalis minimum, maksimum ve ortalama dozları, 46 Gy alan ortalama yüzde hacmi 2B RT’de istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.

Böbrekler ve karaciğer için yapılan NTCP hesaplamalarında ise NTCP karaciğer için 3B planlamada, sol böbrek için 2B planlamada istatistiksel olarak yüksek bulunurken, sağ böbrek için iki plan arasında istatistiksel fark gözlenmedi. Her iki planlama için NTCP sonuçları tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** 2B ve 3B Planlamada Normal Doku Komplasyonu Olasılıkları

Değişkenler	Boyut	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	En Küçük	En Büyük	p-değeri
<b>Karaciğer</b>	2D	0,0059	0,0014	0,0062	0,0024	0,0083	<0,001 <sup>a</sup>
	3D	0,0146	0,0182	0,0086	0,0052	0,1064	
<b>Sağ Böbrek</b>	2D	0,0036	0,0016	0,0032	0,0010	0,0073	0,682 <sup>a</sup>
	3D	0,0039	0,0030	0,0033	0,0001	0,0098	
<b>Sol Böbrek</b>	2D	0,4184	0,5507	0,1335	0,0051	1,9500	<0,001 <sup>a</sup>
	3D	0,0553	0,1768	0,0054	0,0005	0,9692	

a Wilcoxon İşaret testi,  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 5. TARTIŞMA

Evre IB-IV, MO mide kanserinde postoperatif kemoradyoterapi standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Tümör yatağı, anastomoz hattı ve bölgesel lenf nodları nüks açısından yüksek risk taşıdığından dolayı RT alanı içinde olmalıdır. Mide kanserinde radyoterapi planı çevredeki toleransı düşük kritik organlar nedeniyle önemlidir (35,66,82,83,84).

Bu çalışma mide kanseri radyoterapi planlamasında iki farklı planlama yöntemini riskli organ dozları ve PTV dozları açısından karşılaştırmak amacı ile yapıldı. Üç boyutlu tedavi ile iki boyutlu tedavi planları karşılaştırıldı ve sonuçta 2B AP-PA teknik ile karşılaştırıldığında 3B konformal planda PTV için daha iyi doz dağılımı sağlandığı, sol böbrek ve medulla spinalis dozlarının ve sağ böbrek maksimum dozunun istatistiksel olarak daha düşük olduğu; karaciğer dozlarının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulundu.

Baeza ve arkadaşları (85), mide kanserli hastaların radyoterapisinde AP-PA alan kullanmayı tercih etmişler, bu tedavi şeklinin güvenli ve böbrek korumasının rahat yapılabilmesinden dolayı kolay olduğunu bildirmişlerdir ancak hedef hacimler göz önüne alınmadan sadece risk altındaki organlar düşünülerek yapılan tedavilerde hedef hacim istenen tedaviyi alamayabilir zira kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada 3B plan ile AP-PA tedavi planına göre PTV için daha iyi doz dağılımı sağlandığı bulunmuştur. 3B planda PTV'nin ortalama dozlarının yanı sıra minimum dozları da daha yüksektir. Şekil 6'da da gösterildiği gibi 2B plandaki ortalama minimum doz tüm gruplarda 1000 cGy'in altındadır, yani PTV içerisinde 1000 cGy'in altında doz alan bölgeler mevcuttur, bu düşük doz alan bölgeler nedeniyle tümör kontrolünde ve beklenen lokal kontrol oranlarında azalma meydana gelebilir.

Henning ve arkadaşları (86) cerrahi sonrası kemoradyoterapi uygulanmış 63 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişler AP-PA teknikle tedavi edilen hastalarda çoklu alanla tedavi edilen hastalara göre toksisite oranını daha yüksek bulmuşlardır. Caudry ve arkadaşları (87) AP-PA teknik ile üç alan tekniğini karşılaştırmış ve sol

böbrek dozunun üç alan tekniğinde daha düşük, karaciğer dozunun daha yüksek olduğunu raporlamışlardır. Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada da 2B planlamada ön-arka iki alan tekniği kullanılmış ve karaciğer dozları iki alan kullanılan bu planda daha düşük bulunmuştur. Bu beklenen bir durumdur çünkü ön-arka alanlarda karaciğer daha az ışın almakta, ancak daha iyi doz dağılımı sağlamak için yapılan çoklu alanlı planlarda karaciğer özellikle sağ taraftan açılan alanlar nedeniyle yüksek doz almaktadır. Ancak çalışmamızda karaciğer dozları 3B’de daha yüksek bulunmuş olmasına rağmen yine de tolerans dozu sınırları içerisinde (şekil 8).

Marcenaro ve arkadaşları (88) AP-PA tekniği ile çoklu alan tekniğini karşılaştırmış ve tıpkı Caudry ve arkadaşlarının (87) çalışması ve bizim çalışmamızda olduğu gibi sol böbrek dozunu çoklu alanda daha düşük, karaciğer dozunu ise daha yüksek bulmuşlardır. Karaciğer dozu çoklu alanda daha yüksek olmasına rağmen yine bizim çalışmamızda olduğu gibi tolerans dozlarını aşmamıştır.

Jansen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (89) ise 3B tedavi ile herhangi bir avantaj elde edilememiş ve karaciğer dozları bizim çalışmamızda olduğu gibi 3B tedavide daha yüksek bulunmuş fakat tolerans dozlarını aşmamıştır. Ancak Jansen ve arkadaşlarının çalışmasında 35 hasta 2B AP-PA tekniği ile tedavi edilirken sadece 9 hasta 3B konformal teknik ile tedavi edilmiştir bu nedenle iki tedavi tekniğini karşılaştırmak açısından yeterli olmadığı söylenebilir.

Hesham ve arkadaşları (90) tarafından evre II-III mide kanseri olan 17 hastada 2B (AP-PA alan) ve 3B (çoklu alan) planlar karşılaştırılmış ve 3B’de sol böbrek ve medulla spinalis dozu daha düşük; karaciğer dozu daha yüksek bulunmuştur. Viacheslav ve arkadaşları (91) tarafından mide kanseri olan 19 hastada 2B (AP-PA alan) ve 3B (dört alan tekniği) planları karşılaştırılmış ve 3B’de böbrek ve medulla spinalis dozları daha düşük, karaciğer dozu daha yüksek bulunmuştur. Leong ve arkadaşları (92) tarafından yapılan bir çalışmada evre II-IV mide kanseri olan 15 hastada 2B (AP-PA alan) ve 3B planlar karşılaştırılmış ve böbrek ve medulla spinalis dozları 3B’de daha düşük bulunmuştur. Yine bu 3 çalışmada 20 Gy alan böbrek hacimleri 2B’de ve 30 Gy alan karaciğer hacimleri 3B’de daha yüksek bulunmuştur. Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmada da 3B ile sol böbrek ve medulla



spinalis dozları, sağ böbreğin maksimum dozları 3B planlamada daha düşük bulunmuştur. Sağ böbrek minimum ve ortalama dozları arasında ise iki plan arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. 20 Gy alan sol böbrek hacmi 3B'de daha düşük bulunurken, 20 Gy alan sağ böbrek hacminde iki plan arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış; 30 Gy alan karaciğer hacmi ise 3B'de daha yüksek bulunmuştur. Sağ böbreğin minimum ve ortalama dozları arasında farklılık bulunmamasının nedeni 2B'de sol böbreğin büyük bir kısmının RT alanı içerisine girmesi nedeniyle sağ böbreği mümkün olduğunca çok korumamızdan kaynaklanmış olabilir. Ayrıca sol böbrek dozları ve 20 Gy alan sol böbrek hacmi 2B planlamada tüm hasta gruplarında tolerans sınırlarının üzerindedir. 18 Gy'de sınırlı tutulması gereken ortalama böbrek dozu hem 4500 cGy, hem de 5040 cGy uygulanan hastalarda bu değerlerin üzerindedir. Ayrıca 20 Gy alan böbrek hacminin %30'un altında olması gerekirken bu değer hem 5040 cGy alan hastalarda hem de 4500 cGy alan hastalarda 2B planlamada %50'nin üzerindedir. Bu da hastalarda nefrotoksisite riskini artıracak bir faktör olarak değerlendirilebilir. Medulla spinalis dozlarının ön-arka alanlarda yüksek olması beklenen bir durumdur, çoklu alanlarda ise m. spinalis daha kolay korunabileceğinden 3B planlamada m. spinalis dozları daha düşük bulunmuştur. Karaciğer dozları ve 30 Gy alan karaciğer hacmi 3B planlamada yüksek bulunmasına rağmen daha önce de bahsedildiği gibi tolerans sınırları içerisindedir.

Leong ve arkadaşlarının yaptığı (92) benzer çalışmada kliniğimizde yapılan çalışmada olduğu gibi planlanan dozu alan PTV hacmi 3B'de istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni 3B planlamada bilgisayar ortamında tedavi edilecek hedef hacmin 3 boyutlu olarak değerlendirilip, eksik veya fazla doz alan alanların görülmesi ve planlamanın buna göre düzenlenmesine olanak vermesi olarak değerlendirilebilir.

Wals ve arkadaşları (96) post-operatif kemoradyoterapi uygulanmış 29 hastada NTCP ve TCP değerlendirmesi yapmışlardır. 29 hastadan 14'üne 2B planlama, 15'ine ise 3B planlama uygulanmış ve bu iki hasta grubu TCP ve NTCP açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta sol böbrek, karaciğer ve m. spinalis için NTCP yüzdeleri 2B planlamada daha yüksek bulunmuştur. Kliniğimizde yapılan çalışmada

ise NTCP sol böbrek için 2B planlamada, karaciğer içinse 3B planlamada daha yüksek bulunmuştur, bu da 2B planlamada sol böbrek dozunun, 3B planlamada ise karaciğer dozunun yüksek bulunması ile örtüşmektedir

Teknolojideki gelişmeler mide kanseri radyoterapisinde YART'ı gündeme getirmiştir. Lohr ve arkadaşlarının 3B plan ile YART'ı karşılaştırdığı çalışmada (93) böbrek ve karaciğer dozları YART'da daha düşük bulunmuştur. Chung ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada YART'ın 3B planlamaya dozimetrik avantajı saptanmamıştır (94). Minn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise karaciğer dozları YART ile daha düşük bulunurken, böbrek ve PTV dozlarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (95). Milano ve arkadaşları 2B, 3B ve YART'ı karşılaştırmış, YART ile PTV dozlarının daha iyi; böbrek ve karaciğer dozlarının daha düşük olduğunu bulmuşlardır (97). YART'ın 3B planlama ile karşılaştırıldığında PTV doz dağılımında avantajı net olmasa da normal doku dozları daha düşük bulunduğundan YART konusunda tecrubeli merkezlerde mide kanseri RT'de YART tercih edilebilir.

## 6. SONUÇ

Üç boyutlu konformal radyoterapi ile planlanan dozu alan PTV hacmi daha yüksek bulunmuş; sol böbrek ve medulla spinalis ve sağ böbrek maksimum dozları daha düşük bulunmuş ancak 2B konvansiyonel planlamada karaciğer dozları daha düşük bulunmuştur. Konvansiyonel radyoterapide tedavi alanı içerisinde kalan sol böbrek hacmi büyük olduğu için sağ böbreği korumak amacı ile sağ böbreğe mümkün olan maksimum koruma yapıldığından sağ böbrek ortalama dozlarının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 2B’de daha düşük olduğu; lenfatik alanlar sağda genellikle daha sınırlı olarak alındığından ve ön-arka alanlardan yapılan ışınlamalarda tedavi alanına giren karaciğer hacmi az olduğundan karaciğer doz ve hacimlerinin daha düşük çıktığı düşünülmektedir. Oysa 3B tedavide tümör yerleşim yerine göre daha detaylı olarak çizilen lenfatik alanlar sağda genişlemeye, PTV’de daha iyi doz dağılımı sağlamak için sağ taraftan açılan alanlar daha fazla karaciğer hacminin ışın almasına bu da hacim ve dozlarda artışa neden olmuştur. Bu durum 3B tedavinin hastaya (tümöre ve evreye) göre kişiselleştirilmiş bir şekilde planlanmasının bir sonucu olarak yorumlanmıştır. Bununla birlikte, sağ böbrek maksimum ve sol böbrek dozlarının, medulla spinalis dozlarının düşüklüğü, karaciğer dozlarının 3B’de yüksek olmasına rağmen tolerans dozu altında kalması ve PTV hacim ve ortalama dozunun anlamlı olarak iyi çıkması nedenleri ile 3B tedavi planlamasının konvansiyonel 2B tedavi planlamasına göre daha iyi tümör kontrolü ve daha az normal komplikasyonları ile sonuçlanacağı öngürülebilir. Hastaların uzun dönem izlemleri ile bu sonuçların klinik olarak da onaylanması ileri teknoloji kullanılarak yapılan ışınlamaların başarısını kanıtlamak açısından önemlidir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Evre IB-IV, MO mide kanserinde postoperatif kemoradyoterapi standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Çevredeki toleransı düşük kritik organlar nedeniyle mide kanserinde radyoterapi (RT) planlaması önemlidir.

Bu çalışmada amaç mide kanseri radyoterapisinde iki boyutlu ve üç boyutlu tedavi planlarını dozimetrik açıdan karşılaştırmaktır. Böylece iki boyutlu (2B) planın alanlarının yeterliliği, 3 boyutlu (3B) konformal planın hem tedavi hedeflerini kapsamaması hem de normal doku dozlarını düşürmesi açısından incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Evre II- IV mide adenokarsinomlu 36 hasta 3B konformal RT kullanılarak postoperatif adjuvan tedavi aldı. Her hasta için 2B konvansiyonel planlama ile ön-arka alanlar oluşturuldu. İki plan hedef hacmi kapsamaması ve normal doku dozları açısından doz-hacim histogramları (DVH) kullanılarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Konformal tekniğin hedef hacmi daha iyi kapladığı, sol böbrek ve medulla spinalis dozlarının daha düşük olduğu bulundu; karaciğer dozları daha yüksek bulunmasına rağmen dozlar tolerans sınırları içerisindeydi.

**Sonuç:** 3B konformal tedavi 2B'ye göre daha iyi doz dağılımı sağlar, sol böbrek ve medulla spinalis dozları daha düşüktür. Bu nedenle daha iyi tümör kontrolü ve daha az normal doku komplikasyonları ile sonuçlanacağı öngürülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** mide kanseri, radyoterapi, 2 boyutlu tedavi, 3 boyutlu konformal tedavi, doz-hacim histogramı

## 8. SUMMARY

**Background and purpose:** Postoperative chemoradiotherapy is accepted as a standard treatment for stage IB-IV, MO stomach cancer. Radiotherapy (RT) planning of stomach cancer is very important because of the low radiation tolerance of surrounding critical organs. The purpose of this study is to compare the dosimetric aspects of two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) treatment plans. In this way, evaluating the adequacy of two dimensional planning fields on coverage of PTV and three-dimensional conformal plans for both covering PTV and reducing the normal tissue doses is aimed.

**Materials and methods:** Thirty-six patients with stages II-IV adenocarcinoma of stomach were treated with adjuvant postoperative chemoradiotherapy using 3D conformal radiotherapy technique. For each patient, a second radiotherapy treatment plan was generated utilising AP-PA fields. The two techniques were then compared for target volume coverage and dose to normal tissues using dose volume histogram (DVH) analysis.

**Results:** The conformal technique provides more adequate coverage of the target volume. Comparative DVHs for the left kidney and spinal cord demonstrate lower radiation doses using the conformal technique, and although the liver doses are higher, they are still below the tolerance doses.

**Conclusion:** 3D conformal radiotherapy produces superior dose distributions and reduced radiation doses to left kidney and spinal cord compared to AP-PA techniques. For this reason it can be predicted that 3-dimensional conformal treatment will result in better tumor control and less normal tissue complications.

**Key Words:** Gastric cancer, radiotherapy, 2 dimensional treatment, 3 dimensional conformal treatment, dose-volume-histogram

## 9. KAYNAKLAR

1. McCloskey, S.A. and G.Y. Yang, Benefits and challenges of radiation therapy in gastric cancer: techniques for improving outcomes. *Gastrointest Cancer Res*, 2009. 3(1): p. 15-9.
2. Terry M, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2002. (12): p.111–127.
3. Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady; *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*; Lippincott Williams and Wilkins; fifth edition; 2004.
4. Zahra Kassam, Gina Lockwood, Catherine O'Brien, James Brierley, Carol Swallow, Amit Oza, Lillian Siu, Jennifer J. Knox, Rebecca Wong, Bernard Cumminos, John Kim, Malcolm Moore, Jolie Ringash *Conformal Radiotherapy in the Adjuvant Treatment of Gastric Cancer: review of 82 cases*; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006. 65 (3): p 713-719.
5. John S. Macdonald, Stephen R. Smalley, Jacqueline Benedetti, Scott A. Hundahi, Norman C. Estes, Grant N. Stemmermann, Daniel G. Haller, Jaffery A. Ajani, Leonard L. Gunderson, Milburn Jessup, James A. Marterson; *Chemotherapy After Surgery Compared with Surgery Alone for Gastric Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction*; *New England Journal of Medicine*, 2001. 345 (10): p 725-730.
6. Mehmet Yıldırım; *Topografik Anatomi*, Nobel Tıp Kitabevleri; Mart 2004.
7. Murat Beyzadeoğlu, C. Cüneyt Ebruli; *Temel Radyasyon Onkolojisi*; Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi; 2008.
8. Kapan Metin, *Mide Kanseri: Tanı ve Cerrahi Tedavi*; *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu*, 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 253-269.

9. Fawcett DW. A Textbook of Histology, Chapman and Hall, Newyork 1994, pp 599-615.
10. Rosia J. Ackerman's Surgical Pathology, 9th Edition, Mosby, Newyork,2004, pp 616-620.
11. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. Et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. Bethesda MD: National Cancer Institute; <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2002/posted>.
12. Sakamoto J, Morita S, Koder Y et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: global and Japanese perspectives. Cancer Chemother Pharmacol. 2004. 54 (1): p 25–S31.
13. Whelen S, Parkin D, Masuyer E., Patterns of cancer incidance in five continents IARC. Sci Publ no 102, Lyon, France: internatinal. Agency for research on cancer, 1990.
14. Farin K, Graca MD, William F.A., Patterns of Cancer Incidance, mortality and prevelance across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world; Journal of Clinical Oncology, 2006. 24 (14): p 2137-215.
15. Brahme A. Optimization of radiation therapy, Int. Journal Radiat Oncol Biol Phys 1994. 28: p.785-787.
16. Aesun Shin, Jeong Seon Kim, Shoe Park; Gastric cancer epidemiology in Korea; Journal of Gastric Cancer; 2011. 11 (3); p 135-140.
17. Dennis A. Casciato, Barry B. Lowitz; Manual of Clinical Oncology; Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
18. Haenszel w.,Kurihara M, Mitsou S et al, Stomach cancer among japanese in hawaii; J. Nat Cancer Inst, 1972. 49 (4): p 969-88.

19. Kinet j., The role of migrant population in studies of selected cancer sites. *J. Chronic disease*, 1970. 23: 305.
20. Rosenwaike t., Cancer mortality among puerto- Rican born residents in New York City; *Am. J. Epidemiol.* 1984. p 119-177.
21. Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, Zhang LJ, Shui LM, A case-control study on relationship between nutrition and gastric cancer in Islanders; 2004. 25 (86); p 487-91.
22. Graham S, Haughey B, Marshall J, Diet in epidemiology of gastric cancer: *Nutr. Cancer.* 1990. p 13-19.
23. Palli D, Epidemiology of gastric cancer: An evaluation of available evidence; *J gastroenterol* 2000. 35; p 84-89.
24. The Eurogast Study Group: An International Association Between H. Pylori Infection and Gastric Cancer. *Lancet* 1993. 341: p 1359-1362.
25. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, Kato L.: H. Pylori infection and Gastric Carcinoma Among Japanese Americans in Hawaii. *New England Journal of Medicine* 1991. 325: p 1132-1136.
26. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang, Y., Vogelman, J. H.: H. Pylori Infection and Risk of Gastric Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 1991. 325: p 1127-1131.
27. P.C. Konturek, S.J. Konturek, T. Brozozowski, Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis, *J. of Physiology and Pharmacology*; 2009. 60 (3), p 3-21
28. Coggon D, Barker DJP, Cole RB, Nelson M: Stomach Cancer and Food Storage. *Journal of National Cancer Institute* 1986. 81 (15); p 1178-1182.
29. Offerhaus GJA, Stadt J, Huibregtse K.. The Mucosa of Gastric Remnant Harboring Malignancy, *Cancer*; 1989. p 64-68.



30. Botterweck A., Van den brandt P, Goldbohm R: Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: results from a prospective study after 6,3 years of follow-up; *Cancer* 2002. 88: p 737-748.
31. Faggiona F, Parteren T, Kogevinas M: Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality; *IARC scientific publications* 1997.138: p 65-176.
32. Aird I, Benthall HH, Roberts JAF; A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups: *Br Med. J.* 1991.325 (16); p 1132-1136
33. Leung WK, Sung JJY: Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis; *Aliment Pharmacol Ther* 2002. 161: p 209-216
34. Catalano V., Labianca R., Beratta GD, De Braud F, Van Cutsem E; Gastric cancer; *Crit Rev Oncol hematol* 2005. 54; p 209-241
35. Leonard L. Gunderson, Joel E. Teper, *Clinical Radiation Oncology*, Second Edition, 2007, elsevier.
36. Japanese Research Society for Gastric Cancer: The General Rules for Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, Clinical Classification. *Japan Journal of Surgery*.1981. 11: p 127-135.
37. Miller BA, Ries LAg, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. *Cancer Statistics Review*, National Cancer Institute 1992. 23: p 1-9.
38. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y.; Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age; *British Journal of Cancer*. 1992: 65: p 417-420.
39. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela Jm; Sex as a prognostic factor in gastric cancer; *Eur journal cancer*: 1996. 32; p 1303-1309.
40. Fujimoto S, Takahashi M, Ohkubo H., Comparative clinicopathologic features of early cancer in young and older patients; *Surgery*; 1994. 115: p 516-520.

41. Kajiyama Y, Tsurumaru M, Udagawa H; Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis: *Journal of Clinical Oncology*; 1997; p 2015-2021.
42. Piso P, Werner U, Lang H: Proximal versus distal gastric carcinoma – what are the differences?: *Ann surg oncol* 2000. 7: p 520-525.
43. Pacelli F, Papa V, Caprino P: Proximal compared with distal gastric cancer: multivariate analysis of prognostic factors; *Am Surg* 2001. 67: p 697-703.
44. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, regional lymph node metastasis as a predictor of peritoneal carcinomatosis in patients with bormann type IV gastric carcinoma. *am j. Gastroenterol* 1999; 94: 434-437.
45. Thompson GB, Van Heerden J, Sarr MC: Adenocarcinoma of the Stomach; Are We Making Progress? *Lancet*.1993; 342: p 713-718.
46. Yan yi, Jinming Yu, Baosheng Li, Fujun Yang, Wei H, H. Sun,T. Zhou,H. Lin Pattern of Lymph Node Metastases and Its Implication in Radiotherapeutic Clinical Target Volume Deliniation of Regional Lymph Node in Patients with Gastric Carcinoma; *Radiotherapy and Oncology* 2010. 96; p 223-230.
47. Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Ohno S, Kohroe S, Sugimachi K. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer; *Surgery*, 1995; 117; p 380-385.
48. Shen KH, Wu CW, Lo SS; Factors corraleted with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer; *Am j gastroeneterol* 1999, 94: p 104-108.
49. Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K; Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma; *Ann surg. Oncol.* 2002; 9, p 775-784.
50. Bozetti F., Principles of surgery radicality in treatment of gastric cancer; *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 10: p 833-854.

51. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T; Theurapeutic value of lymph node dissection and clinical outcome for patients with gastric cancer; *Surgery* 2002, 31: p 85-91.
52. Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, the M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook, 4th Edition, Texas: Lippincott Williams and Wilkins 2006; p: 205-236.
53. A. Okines, M. Verheij, W. Allum, A. Cervantes: Gastric Cancer: ESMO Clinical Practice Guidlines for Diagnosis, Treatment and Follow-up: *Annals of Oncology* 2010. 21 (5): p 50-54.
54. Lakshmi Radjev; Treatment Options for Surgically Resectable Gastric Cancer; *Current Treatment Options in Oncology* 2010. 11: p 14-23.
55. Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, Hsieh MC, Chen JH, Li AFY, Lui Wy, Whang-Peng J.; Nodal Dissection for Patients with Gastric Cancer: A Randomised Controlled Trial; *The Lancet Oncology* 2006; 7: p 309-315.
56. Takeshi Sano, Mitsuru Sasako, Seiichiro Yamamoto, Atsushi Nashimoto, Akira Kurita, Masahiro Hiratsuka, Toshimasa Tsujinaka, Taira Kinoshita, Kuniyoshi Arai, Yoshitaka Yamamura, Kunio Okajima; Gastric Cancer Surgery: Mortality and Morbidity Results From a Prospective Randomized Controlled Trial Comparing D2 and Extended Paraaortic Lymphadenectomi: JCOG 9501: *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22 (14) p. 2767-2773.
57. Songun IPH, Meershoek-Klein Kranenbarg E, van de Velde CJH: 15-years Follow-up Results of the Randomised Dutch D1 D2 Trial; Lower Cancer – Related Morbidity After D2: *The Lancet Oncology* 2010; 11 (5): p 539-549.
58. Gunderson LL: Gastric Cancer – Patterns of Relapse After Surgical Resection: *Seminars in Radiation Oncology* 2002. 12: p 150-161.
59. Christopher G. Willet: Results of Radiation Therapy in Gastric Cancer: *Seminars in Radiation Oncology* 2002; 12 (2): p 170-175.

60. Leonard L. Gunderson, Matthew D. Callister, Dawn E. Jaroszewski, Helen J. Ross, Mitesh J. Borad, Richard J. Gray, Louis A. Lanza, Kristi L. Harold, Barbara A. Pockaj, Victor F. Trastek: Localized Gastric or Gastroesophageal Cancer – Chemoradiation Is a Pertinent Component of Adjuvant Treatment for Patients at High Risk of Relapse: *Gastrointestinal Cancer Research* 2009; 3 (2); p 26-32.
61. Gastrointestinal Tumor Study Group: A Comparison of Combination CT and Combined Modality Therapy for Locally Advanced Gastric Carcinoma: *Cancer* 1982. 49; p 1771-77.
62. Kozak KR,Moody JS.; The Survival Impact of the INT 0116 on Patients with Gastric Cancer; *Int. Journal Radiation Oncology Biol Phys* 2008. 72: p 517-521.
63. Coburn NG, Govindarajan A.,Law CH, Guller U, Kiss A.,Ringash J., Swallow Cj,Baxter NN. Stage Specific Effect of Adjuvant Therapy Following Gastric Cancer Resection: A Population Based Analysis of 4,041 Patient: *Ann Surgery Oncol* 2008.15: p 500-507.
64. Eric K. Hansen, Mack Roach, *Handbook of Evidence-based Radiation Oncology*; Springer Science + business media; 2010.
65. K.S. Clifford Chao, Carlos A. Perez, Luther W. Brady, Çeviri editörleri; Cengiz Gemici, Alparslan Mayadağlı, Cem Parlak, *Radyasyon Onkolojisi Tedavi Kararları, Nobel Tıp Kitabevleri*, 2004.
66. Richard T. Hoppe, Theodore Locke Phillips, Mack Roach, Leibel and Phillips *Textbook of Radiation Oncology*; Third Edition; Elsevier Saunders.
67. Carlos A. Perez, Luther W. Brady, *Principles and Practice of Radiation Oncology*; Second Edition; Lippincott; 1992.
68. Cem Uzal, *Kanserde Işınlama Teknikleri*, Sopa Developpement, Avenue de Saint- Quen, Paris, Fransa, 1995; p 48- 60.

69. Purdy JA. Photon dose calculations for three dimensional radiation treatment planning; Seminars in radiation oncology 1992. 2: p 235-245.
70. International Commission On Radiation Units and Measurements; Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy Report 50, 1993.
71. International Commission On Radiation Units and Measurements; Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy Report 62, 1999.
72. James a. Purdy; Current ICRU definitions and volumes: limitations and future directions; Seminars in radiation oncology;2004. 14 (1), p 27-40.
73. Levitt SH, Potish RH, Khan FM, Perez CA, Levitt and Topley's technological basis of radiation therapy: clinical applications, 3 rd edition: Baltimore: lippincott, Williams and wilkins; 1999: 128-146.
74. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goiten M, Munzenrider JE, Shank B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21: p 109-22.
75. Kehwar TS; Analytical Approach to Estimate Normal Tissue Complication Probability Using Best Fit of Normal Tissue Tolerance Doses Into the NTCP Equation of the Linear Quadratic Model: J Cancer Res Ther;2005. 1(3); p 168-79.
76. Charlie C. Pan, Brian D. Kavanagh, Laura A. Dawson, Allen Li, Shiva K. Das, Moyed Miften; Radiation Associated Liver Injury; Quantec Organ Specific Paper; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2010, 76 (3) ; p 94–100.
77. Lawrence B. Marks, Ellen D. York, Andrew Jackson, Constine L. Randall, K. Ten Haken, Eisbruch A., Bentzen S., Nam J., Deasy J.; Use of Normal Tissue Complication Probability Models in The Clinic; Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2010, 76 (3); p 10-19.

78. John P. Kirkpatrick, Albert J. Van Der Kogel, Timothy E. Schultheiss: Radiation Dose-Volume Effects in The Spinal Cord: Quantec Organ Specific Paper: *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2010. 76 (3), p 42- 49.
79. Laura A. Dawson, Brian D. Kavanagh, Arnold C. Paulino, shiva K. Das, moyed Miften, Allen Li, Charlie Pan, randall.K. Ten Hakken Timothy E. Schultheiss; Radiation Induced Kidney Injury; Quantec Organ Specific Paper: *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2010. 76 (3); p 108-115.
80. Baumann M. Peterson C., TCP and NTCP: a basic introduction: *Rays* 2005. 30(2): p 99-104.
81. Gary Luxton, Paul J Keall and Christopher R King; A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD) 2008, *Phys. Med. Biol.* (53); p 23–36.
82. Hazard L., O’connor J., Scaife C.; Role of Radiation Therapy in Gastric Carcinoma: *World j. Gastroenterol* 2006. 12 (10); p 1511-20.
83. Macdonald S. John: Role of post-operative Chemoradiation in Resected Gastric Cancer; *Journal of Surgical Oncology (Seminars)* 2005. p 166-170.
84. Pemberton L., Coote J., Perry L., Khoo V. S., Saunders M. P.; Adjuvant Chemoradiotherapy for Gastric Carcinoma: Dosimetric implications of Conventional Gastric Bed Irradiation and Toxicity: *Clinical Oncology* 2006. 18: p 663-668.
85. Baeza MR, Giannini TO, Riviera SR, Gonzales P, Gonzales J, Vergara E, Del Castillo C, Madrid J, Vines E: Adjuvan Radiochemotherapy in the Treatment of Completely Resected, Locally Advanced Gastric Cancer. *Int. J Radiation Oncol Biol Phys*, 2001 50: p 645-650.
86. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, Trastek VF, Gunderson LL: Results of Irradiation or Chemoirradiation Following Resection of Gastric Adenocarcinoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 46: p 589-598.

87. Caudry M, Escarmant P, Maire JP, Demeaux H, Guichard F, Azaloux H: Radiotherapy of Gastric Cancer with Three Field Combination: Feasibility, Tolerance and Survival, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987. 13: p 1821-27.
88. Marcenora M., Foppiano F., Durzu S. Bara S., Corvo R., Kidney-Sparing Radiotherapy By Multiple – Field Three- Dimensional Technique in the Postoperative Management of Patients with Gastric Cancer: Comparison with Standart Two- Field Conformal Technique: *Tumori*, 2006. 92: p 34-40 .
89. Edwin P. Jansen, Saunders M., Boot H., Oppedijk V., Dubbelman R., Porrit B., Cats A., Stroom J., Olmos R. V., Barterlink H., Verheu M.; Prospective Study on Late Renal Toxicity Following Postoperative Chemoradiotherapy in Gastric Cancer; *Int. Journal Radiation Oncology Biology Physics*; 2007. 67(3), p 781-785.
90. Hesham A. El-Hossiny, Nashaat A. Diab, Maha M. El-Taher; A Comparative Dosimetric Study of Adjuvant 3D Conformal Radiotherapy for Operable Stomach Cancer Versus AP-PA Conventional Radiotherapy in NCI-Cairo: *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*; 2009. 21(3); p 197-202.
91. Viacheslay Soyfer, Beniamin W. Corn, Alex Melamud, Shlomi Alani, Haim Tempelhof, Reuben Agai, Anat Shmueli, Arie Finger, Felix Kovner; Three-Dimensional Non-coplanar Conformal Radiotherapy Yields Better Results Than Traditional Beam Arrangements For Adjuvant Treatment of Gastric Cancer; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2007.69 (2); s 364-369.
92. Leong T, Willis D, Joon DL., Condron S., Hui A., Ngan S.Y.K., 3D Conformal Radiotherapy for Gastric Cancer—Result of a Comparative Planning Study; *Radiotherapy and Oncology* 2005. 74; p 301–306.
93. Lohr F., Dobler B, Mai S., Hermann B., Tiefenbacher U., Wieland P., Steil V., Wenz F., Optimization of dose Distributions for adjuvan locoregional radiotherapy of gastric cancer by IMRT: *Strahlenther und Oncologie*; 2003. 179: p 557-63.

94. Chung HT, Lee B, Park E, can all centers plan IMRT effectively? an external audit of dosimetric comparisons between three-dimensional conformal radiotherapy and IMRT for adjuvan chemoradiation for gastric cancer. *Int. J. Radiat biol phys.*; 2008. 71: p 1167-74.
95. Minn Y., Hsu A., La T, kunz P., Fisher G., Ford J., Norton J.,: Comparison of IMRT and 3- dimensional conformal radiotherapy for gastric cancer; *Cancer*; 2010: p 3943-49.
96. Wals A., Contreras J., Macias J., Fortes I., Rivas D., Gonzales P., Herruzi I. Damage Asseesment in Gastric cancer treatment with adjuvan radiochemotherapy: calculation of the NTCP's from differential HDV of the organs at risk: *Clin Trans Oncol*: 2006; 8 (4); p 271-278.
97. Milano Mt, GArofalo MC, Chmura J, Farrey K, Rash C, Heimann R, Janı AB: IMRT in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques; *The British Journal of Radiology* 2006, 79; p 497-50.