T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİ TANISIYLA POSTOPERATİF KEMORADYOTERAPİ GÖREN HASTALARDA BÖBREK FONKSİYONLARININ DOZİMETRİK ANALİZİ

Dr. Roman İBRAHİMOV

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Beste M. ATASOY

İSTANBUL 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; tezimin ortaya çıkmasında ve hazırlanmasında büyük bir özenle bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Beste Melek ATASOY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Ufuk ABACIOĞLU'na, Doç. Dr. Hale Başak ÖZKÖK'e, değerli uzmanım Uzm. Dr. Züleyha AKGÜN'e teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında emeğini, desteğini ve yakınlığını esirgemeyen Tıbbi Radyofizik Uzmanı Zeynep ÖZEN'e; destekleri için Nefroloji Bilim Dalı'ndan değerli hocam Doç. Dr. Hakkı ARIKAN'a; Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndan değerli hocam Doç. Dr. Fuat DEDE'ye; Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndan değerli hocam Doç. Dr. Faysal DANE'ye; dökümantasyon sırasında sabırla desteğini esirgemeyen değerli sekreterimiz Mine GÜNEY'e; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman, asistan ve tekniker arkadaşlarıma tek tek teşekkür ederim.

Üzerimdeki sonsuz emekleri için aileme ve desteği için sevgili eşim Saida İBRAHİMOVA'ya minnet ve teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

ÖZET……... i

SUMMARY…… ii

1. GİRİŞ ve AMAÇ …… 1

2. GENEL BİLGİLER …….. 2

2.1 Böbrek Anatomisi……. 2

2.2 Iyonizan Radyasyon Açısından Böbrekler … …… . 3

2.2.1 Radyasyon hasarının morfolojisi ve patogenezi ……... 3

2.2.1.i. Radyasyon nefropatisi …… 3

2.2.1.ii. Radyasyona bağlı malign hipertansiyon (MHT)…… 4

2.2.2 Deneysel hayvan modellerinde radyasyona bağlı böbrek hasarı ….. 5

2.3 İnsanlarda radyasyona bağlı böbrek hasarı …….. 6

2.3.1 Klinik ve dozimetrik veriler ……. 6

2.3.2 Böbrek hasarının ortaya çıkışının zamanla ilişkisi……. 6

2.3.3. Doz-hacim ilişkisi……. 7

2.3.4 Doz-cevap ilişkisi açısından öneriler……. 10

2.4 Tedavi…….. 11

3. GEREÇ ve YÖNTEM …….. 12

3.1 Hasta Özellikleri …….. 12

3.2 Radyoterapi ve Kemoterapi protokolü…… 12

3.2.1 Radyoterapi…… 13

3.2.2 Eş zamanlı Kemoterapi …… 13

3.2.3 Tedavi sonrası takip ve incelemeler…… 14

3.3 Böbreklerin Değerlendirilmesi…… 14

3.3.1 Böbrek hacminin BT ile değerlendirilmesi …….. 14

3.3.2 Böbreklerin fonksiyonel olarak değerlendirilmesi …… 14

3.3.2.i Laboratuvar ……. 14

3.3.2. ii Fonksiyonel …….. 15

3.4 Doz – Hacim Analizleri …….. 16

3.5 İstatistik Değerlendirme …….. 17

4. BULGULAR ……. 18

4.1 İncelenen parametreler açısından sonnuçlar …… 18

4.2 Parametrelerinin dozimetrik değerlerle ilişkisi …… 20

5. TARTIŞMA ……... 24

6. KAYNAKLAR ……. 26

EK 1 BÖBREKLERİN KONTURLENMESİ …… 33

EK 2 TEDAVİ PLANLAMASI. İZODOZ ve DVH GÖRÜNTÜLERİ…….. 45

ÖZET

Bu çalışmada, mide kanseri tanısı ile postoperatif kemoradyoterapi uygulanan hastaların tedavi sonrası uzun dönem takibinde böbrek fonksiyonlarının dozimetrik analizi amaçlanmıştır**.** Ocak 2005-Haziran 2010 tarihleri arasında kliniğimizde üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanmış toplam 13 hastanın dosyası geriye dönük olarak tarandı. Analizler tüm grupta (n=13) ve bazal glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azalmış grupta (n=9) ayrı ayrı yapıldı. Hastaların kemoradyoterapi öncesi ve sonrası kreatinin, kreatinin klirensi, bilateral ve sol böbrek hacimleri, ile kemoradyoterapi sonrası merkaptoasetiltriglisin (MAG3) sintigrafisi değerleri analiz edildi. Bu değerlerin dozimetrik sonuçlarla korelasyonuna bakıldı. Buna göre sol böbreğin hacmindeki yüzde kayıp ve sol böbreğin fonkisyona yaptığı rölatif katkıdaki kayıp ile V35 Gy (p=0.035 ve p=0.027) ve V40 Gy (p=0.031 ve p=0.019) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Hem sol böbrek hem de bilateral böbrekler için GFR'si baştan azalmış olan hastalarda (n=9) ise düşük dozlar da dâhil fonksiyonel katkıdaki kayıp anlamlıydı. Sonuç olarak, çalışmamıza göre konformal tedavi planlamasında, böbrekteki anatomik ve fonksiyonel hasarın azaltılmasında sol böbrek için V35 Gy'in ≤%20.5 ve V40 Gy'in ≤%15.7 önerilebilir dozlardır. Bununla birlikte bazal GFR'si düşük olan hastalarda, düşük dozlarda dahi fonksiyonel hasar olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda planlama öncesi böbrek fonksiyonlarına ayrıntılı bakılması önerilebilir.

SUMMARY

The aim of this study was to examine the dosimetric analysis of late renal functions in patients with gastric cancer treated with postoperative chemoradiotherapy (CRT). Between January 2005 and July 2010, 13 patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy (RT) were analyzed, retrospectively. Analyses were done in whole group (n=13) and basal glomerular filtration rate (GFR) decreased group (n=9). Creatinine, creatinine clearance (CrCl), total and left kidney volumes before and after treatment and (mercaptoacetyltriglycine) MAG3 scintigraphy results were used for the analyses. These parameteres were used to correlate with dosimetric results. Therefore, there was a correlation with left kidney volume decrement and V35 Gy (p=0.035) and V40 Gy (p=0.031). There was also a correlation between the relative functional contribution loss of left kidney and V35 Gy (p=0.027) and V40 Gy (p=0.019). In GFR decreased group the correlation between relative functional contribution loss for left kidney with all doses were detected for both left and bilateral kidney. In conclusion, according to our results V35 Gy $\leq$ 0.5% ve V40 Gy $\leq$15.7% can be suggested to obtain less functional and anatomical kidney damage in conformal treatments. In order to reduce the toxicity we recommend detailed evaluation for functional renal capacity before treatment planning.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

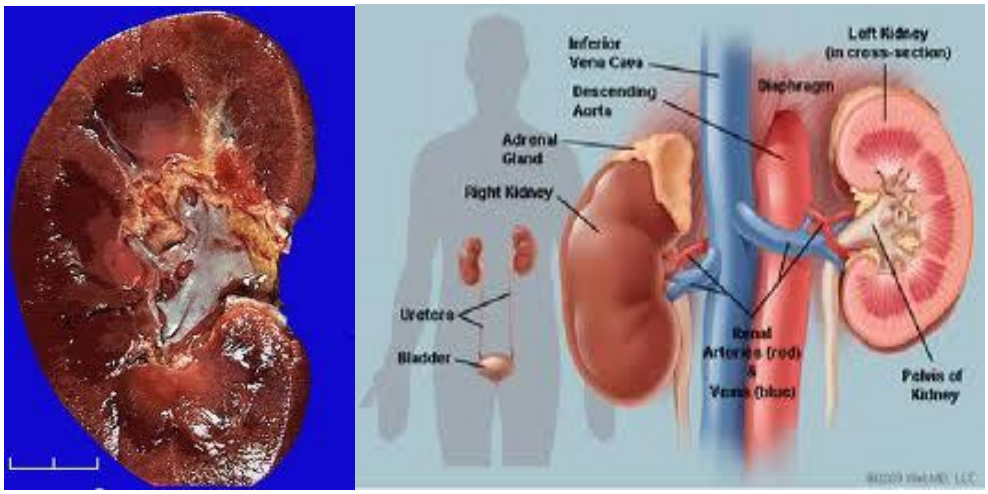
Radyoterapi (RT), mide kanseri gibi sık görülen tümörler başta olmak üzere abdominal bölge tümörlerinin günümüz lokal tedavisinde tek başına ya da kemoterapiyle birlikte uygulanmaktadır. Bu bölgenin tümörlerinden lokal ileri evre mide kanserinde standart olan postoperatif kemoradyoterapiyle (KRT) lokorejyonel kontrol ve sağkalımda artış sağlanmıştır (1). Buna karşılık, sağkalım sürelerinin uzaması tedavilere bağlı geç yan etkilerin sıklığında artışı beraberinde getirmektedir. Üst abdominal bölgenin ışınlandığı hastalıklarda karaciğer, pankreas, medulla spinalis gibi organların yanında böbrekler de kritik organlar olarak doz almaktadırlar. Yapısı gereği radyasyonun etkilerinin geç dönem diyebileceğimiz aylar ve yıllar sonrasında görüldüğü böbreklerde patofizyolojik ve klinik olarak tanımlanan başlıca hasar radyasyon nefropatisi ve malign hipertansiyondur (3,4). Bununla birlikte toksisitenin doz ve hacimle ilişkisini gösterir çalışmalar halen sınırlıdır. Modern RT tekniklerinin yaygın olarak kullanıldığı ve düşük doz alan doku hacminin arttığı günümüzde böbrekler gibi doz kısıtlayıcı organlar açısından yeni analizlerin yapılması ve doz-hacim ilişkisinin tanımlanması gerektiği açıktır.

Bu çalışmada, mide kanseri tanısı ile üst abdominal bölgeye postoperatif olarak kemoterapiyle eş zamanlı radyoterapi almış hastalarda tedavi sonrası radyasyona bağlı böbrek hasarının anatomik ve fonksiyonel olarak incelenmesi ve potansiyel hasarla doz-hacim ilişkisinin analizi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK ANATOMİSİ

Böbrekler üst batında her iki yanda yerleşmiş posteriorunda kalın sırt kasları, üstte ve yanda 11. ve 12. kostalar, önde ve yanda karın duvarı kaslarıyla çevrelenmiş organlardır. Arkada, 1. ve 2. lomber vertebra, prosessus transversuslarından başlayıp 11. ve 12. kostalara yelpaze gibi dağılan fibröz Henle ligamenti, bu dış koruma tabakasına katkıda bulunur. Bu kas tabakasının altında pararenal yağ dokusu yer alır. Kalın pararenal yağ dokusu altında renal fasya (Gerota) bulunur. Böbrekler oblik pozisyonda (alt kutbu üst kutbuna göre kolumna vertebralisten uzakta) psoas kasının dış yanında bulunurlar. Karaciğerin pozisyonundan dolayı sağ böbrek sola nazaran biraz aşağıdadır. Böbreğin uzun ekseni normalde ortalama 12-14 cm olup boyutları kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Böbrekler dıştan içe doğru korteks, medulla, kaliks ve renal pelvisten oluşur (Şekil 2.1). Ortalama ağırlığı 140-170 g olan böbrek erişkinlerde vücut ağırlığının ortalama %0.4'ünü, yeni doğanlarda ise ortalama %1'ini teşkil eder. Sağ böbrek üstte sürrenal, önde karaciğer ve hilum yakınlarında duodenum, vena kava inferior, altta kolonla; sol böbrek ise üstte sürrenal, üst dışta dalak, hilum ve pankreas kuyruğu, ön üstte mide, altta jejunum ve kolonla komşudur. Her iki böbrek arkada diafragma, m. kuadratus lumborum ve m. psoasa bitişiktir (5).



Şekil 2.1. Böbreğin makroskopik görüntüsü (sol) ve her iki böbreğin anatomik lokalizasyonu (sağ).

2.2. İYONİZAN RADYASYON AÇISINDAN BÖBREKLER

Bir dokunun radyasyona olan dayanıklılığı, çoğalma potansiyeli olan hücre sayısı ile belirlenir. Radyobiyolojik açıdan bir doku ya da organın rejenerasyonu için gereken bu en küçük klonojenik yapılara fonksiyonel subünite (FSÜ) denilmektedir. Böbrekteki FSÜ'ler nefronlardır. Nefronda radyosensitiviteyi belirleyen glomerüllerden çok tubullerdir. Tubullerin radyasyonla tamamen deepitelize olduğu durumlarda çoğalma için komşu nefronlardan yararlanmak mümkün olmadığından kalıcı bir kayıp söz konusu olur. Bu yüzden böbreğin tolerans dozu, nefron sayısından çok nefron başına düşen tubul hücrelerinin sayısı ile belirlenir (6).

Doz hacim ilişkisi açıdan böbrekler hem paralel hem de seri organlar arasında sayılmaktadırlar. Buna göre, düşük dozlarda tek taraflı olarak böbreğin bir kısmının ışınlandığı durumlarda böbreğin doz almayan kalan kısmı ve karşı böbrek kompansatuvar olarak büyür ve fonksiyonu eskisi gibi sağlamaya çalışır (paralel etki). Ancak korunan böbreğin kompansatuvar özelliğine rağmen düşük dozlarda da olsa radyasyon alması toplam böbrek fonksiyonunu olumsuz yönde etkileyebilmektedir (seri etki) (7). Örn. sol böbreğe 1.5 Gy/fraksiyondan toplam 40 Gy, sağ böbreğe de 1 Gy/fraksiyondan 12 -13 Gy uygulandıktan 6 yıl sonra, renal sintigrafide sol böbreğin glomerüler ve tubuler fonksiyonlarının başlangıç değerlere göre %21 ve %31 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Fonksiyonda tespit edilen bu azalma kreatinin klirensine de yansımaktadır (8).

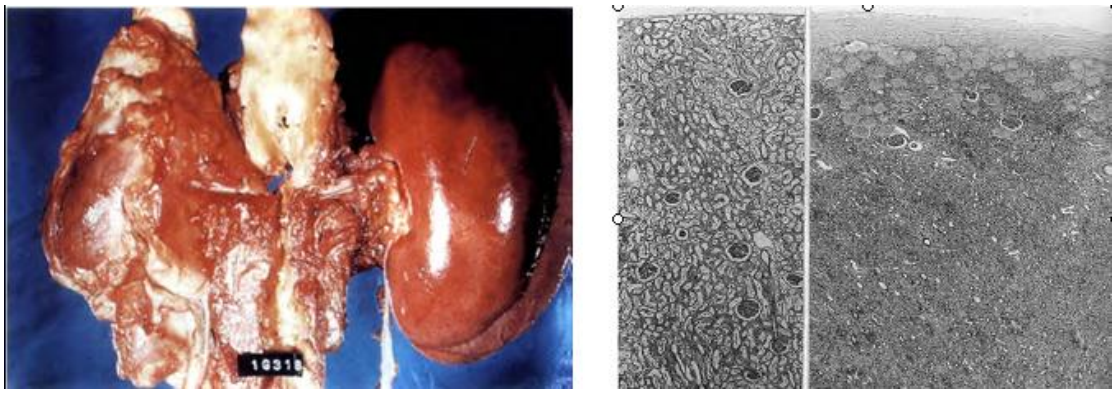
2.2.1. Radyasyon hasarının morfolojisi ve patogenezi

2.2.1.i. Radyasyon nefropatisi

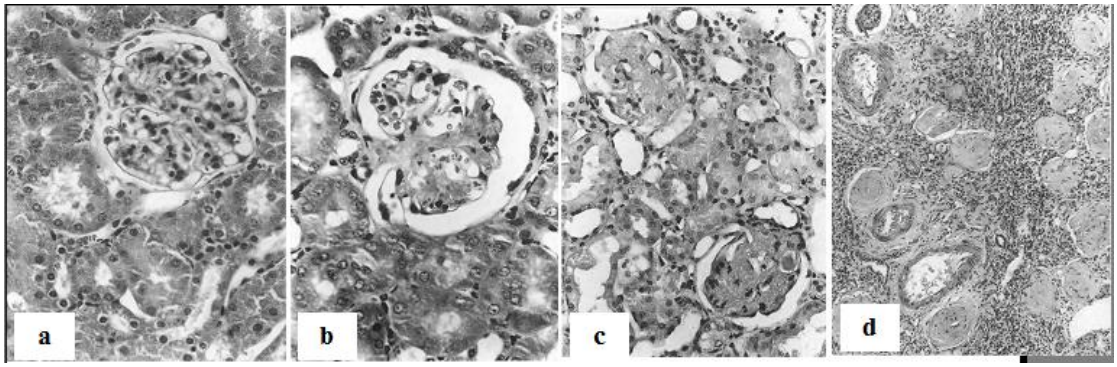
Morfolojik olarak radyasyon nefropatisine ait bulguların çoğu otopsi serilerinden elde edilmiştir. Buna göre radyasyona bağlı son evre böbrek yetmezliğinin morfolojik bulguları, böbreğin diğer kronik hastalıklarından farklılık göstermemektedir. Anamnez bulgusu olmadan hasarın radyasyona bağlı olduğunu söylemek zordur (9). Radyasyon alan böbrekte tedavi alanının keskin çizgilerle normal dokudan ayrıldığı ve alan içinde parankim atrofisinin geliştiği izlenebilmektedir (Şekil 2.2) (10). Hasarlı böbrekte glomerüler sklerozis, tubuler

atrofi, stromal fibrozis, epitelyal hücre proliferasyonu ve kollagen birikimi görülür (Şekil 2.3).

Glatstein ve ark. (11), fare böbreğinde radyasyon sonrası glomerül hasarını tübüler hasarın gelişiminden önce gözlemlemişler, bunu da glomerül kapillerlerindeki endotel hasarına bağlamışlardır. Buna karşılık fare, domuz ve maymun gibi diğer hayvan modellerinde glomerüler ve tubuler hasarın eş zamanlı geliştiği rapor edilmektedir (12,13). Bu çalışmalarda ışınlamayı takiben 12. ayda glomerülde sklerosis ve tubuluslarda yaygın atrofi izlenmektedir (12,13).



Şekil 2.2. Otopsi örneğinde atrofiye sol böbrek (sol); ışık mikroskobunda atrofik böbrek (sağ) (10).



Şekil 2.3.a/b/c/d'de zamana bağlı radyasyon nefropatisi doğrultusundaki değişim izlenmektedir. Normal glomerül (a); progresif glomerüler sklerozis ve tubuler atrofi (b ve c); radyasyon nefropatisi gelişmiş böbrekte mezenkimal matrikste ve kapiller duvarlarında kalınlaşma (d) (10).

2.2.1.ii. Radyasyona bağlı malign hipertansiyon (MHT)

Malign hipertansiyon (MHT) açısından radyasyonun arteryel sklerozisle ilişkisi gösterilememiştir. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber sıçan ve

köpeklerde yapılan deneylerde radyasyon sonrası arkuat ve interlobuler arterlerde myointimal proliferasyon ve bazen köpüksü intimal hücrelerin eşlik ettiği önemli ölçüde daralma görülebilmektedir (14). Bazı araştırıcılar bu bulguları radyasyon nefropatisinin arteryel hasardan geliştiği yönünde yorumlamaktadır. Arteryel daralmanın özellikle hipertansiyon geliştikten sonra sekonder olarak gelişebileceği düşünülmüştür. Tek böbrek ve onun ipsilateral renal arterine radyasyon uygulanmasıyla renin salınımı artabilmekte, sonuçta renal arter stenozun gelişebilmektedir (15,16). Ölümcül MHT gelişmiş hastalarda otopside fibrinoid nekroz olarak bilinen arteriol duvarlarında fibrin birikiminin eşlik ettiği nekroz tespit etmişlerdir. Diğer arteriyollerde de yoğun bir kalınlaşma ile birlikte lümen daralması görülmüştür. Buna glomerüler trombüs ve nekroz eşlik edebilir (17).

2.2.2. Deneysel hayvan modellerinde radyasyona bağlı böbrek hasarı

Hayvanın türüne, yaşına, takip süresine ve ışınlanan böbrek hacmine bağlı olarak radyasyona bağlı hasar oranı değişmektedir. Bu yüzden hayvanlarda düşük dozlara verilen cevap da dahil belli bir tolerans dozu belirlemek zordur. Tek fraksiyonda 10 aylık takipte letal doz %50 (LD50) sıçanlarda 10 Gy'in altındayken farelerde 15 Gy'in üstüne çıkabilmektedir (18). Hayvanlarda radyasyona bağlı renal disfonksiyonun doz-cevap eğrileri diktir. Örn. sonlanım noktası olarak azotemi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nda azalma ve proteinüri kabul edildiğinde sıçanlarda 8 aylık takipte radyasyona bağlı gelişen renal yetmezlik insidansı 8.7 Gy'de %5 iken, 9.5 Gy'de %88'dir. (18,19). Hayvanlarda ayrıca takip süresinin, renal tolerans dozunun üzerine etkileri anlamlı bulunmuştur. Öyle ki, 2 aylık sıçanın tek fraksiyonda LD50'si 3 aylık takipte 11.5 Gy iken, 9 aylık takipte 9.5 Gy'e sıçramaktadır (18). Işınlama sırasındaki yaş da toksisite açısından anlamlı olabilir. Sıçan ve köpeklerin tolerans dozlarına bakıldığında, perinatalden erişkin döneme doğru toleransın %50 oranında arttığı görülmektedir (20,21). Buna karşın domuzlarda tolerans dozları yaşla azalmaktadır. Parsiyel hacim ışınlamasının tolerans üzerindeki etkileri ise iyi bilinmemektedir.

Fraksiyone uygulamalarda hayvanların böbrek toleransı fraksiyon başına düşen dozdan önemli ölçüde etkilenmiştir. Buna karşılık fraksiyon başına düşen doz azaldıkça 30 Gy gibi yüksek bir dozla dahi toksisite görülme sıklığı azalmaktadır

(22,23). Ayrıca tedavi arası interval >4 saat ise DNA'daki subletal hasarın onarılması için yeterince zaman olmakta ve bu durumda hayvanlarda böbrek toleransı tedavinin genel süresinden nispeten daha az etkilenmektedir (23,24).

2.3. İNSANLARDA RADYASYONA BAĞLI BÖBREK HASARI

2.3.1. Klinik ve dozimetrik veriler

Gelişmiş hayvan modellerine ve çalışmalarına rağmen insanda radyasyon nefropatisiyle ilgili geniş klinik seriler ve veriler bulunmamaktadır. Radyasyona bağlı böbrek hasarı ilk olarak Gassman (9) tarafından radyasyonun keşfinden dört yıl sonra 1899'da tanımlanmış, ilk klinik ve patolojik bildirimler ise 1950 ve 70'lerde yapılmıştır (9,25).

Klinik semptom olarak 5 farklı tablo tanımlanabilir. Bunlar; akut radyasyon nefropatisi, kronik radyasyon nefropatisi, benign hipertansiyon, malign hipertansiyon ve hiperreninemik hipertansiyon (Goldblatt's kidney)'dur. Buna karşılık tüm bu klinik tablolarda diğer renal hastalıklardan farklı olarak radyasyon maruziyetini düşündürecek bir bulgu yoktur.

2.3.2. Böbrek hasarının ortaya çıkışının zamanla ilişkisi

Radyoterapiye bağlı böbrek hasarının bulguları subklinik ve klinik olarak görülebilir. Radyoterapi açısından yan etkilerin geç dönemde görüldüğü bir organ olan böbreklerdeki hasarı göstermek için uzun dönem takip gerekmektedir. Radyasyona bağlı akut radyasyon nefropatisinde maruziyetin üzerinden 6-12 ay geçmesi gerekirken kronik radyasyon nefropatisi ve malign hipertansiyon için 12-18 ay beklenmelidir (26). Luxton ve ark.(27), 54 hastanın 12 yıl ve üzeri takip edildiği çalışmalarında radyasyon nefropatisini 6-12 ay sonra görülen akut ve bir yıldan sonra (genellikle 1-5 yıl içinde) görülen kronik olmak üzere kabaca ikiye ayırmışlardır. Bu hastaların hemen hepsinde anemi, bir kısmında ödem, proteinüri, üremi, oligüri ya da anüri vardır. Bir kısmında MHT gelişmiştir. Luxton ve ark. gibi Kunker ve ark (27) da hastalarının 1/3'ünde MHT geliştiğini bildirmiş ve bir yıldan önceki böbreğe bağlı ölümlerde MHT olduğunu ifade etmişlerdir. Rubin ve ark. (28), çalışmalarında ilk altı ayda radyasyona bağlı böbrek hasarının klinik belirtilerinin görülmediğini, 6-12

ay arası subakut denebilecek semptomların izlenebildiğini belirtmektedirler. Genellikle böbrek yetmezliğine bağlı ölümlerin 18 aydan sonra ve MHT'ye bağlı olduğu vurgulanmaktadır (28).

2.3.3. Doz-hacim ilişkisi

Bilateral böbrek için tolerans dozları

Tüm vücut ışınlaması (TVI) dışı hastalarda

Emami ve ark. (29), her iki böbrek için 5 yılda %5'lik (TD5/5) ve 5 yılda %50'lik (TD50/5) fonksiyon kaybı yaratan dozları 18-23 Gy ve 28 Gy olarak bildirmektedir. Literatür her iki böbreğe fraksiyon başına 0.8-1.25 Gy'den 10-20 Gy radyasyon uygulandığında kreatinin klirensinde düşme olduğunu söylemektedir (30).

TVI yapılan hastalarda

Günümüzde sık kullanılmayan TVI sonrası böbrek hasarı kendini hemolitik üremik sendrom (mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni) ile göstermektedir. Böbreğin tek fraksiyonda 7.5 Gy aldığı 72 hastada renal fonksiyon kayıp oranı %17 'dir (31). Buna karşılık TVI'nın fraksiyone yapıldığı ve böbreğin toplamda 10 Gy'lik dozu fraksiyone olarak aldığı çalışmalarda hasar oranı daha azdır (32,33). Cheng ve ark. (34), TVI uygulanan ve böbrek toksisitesi (kreatininde yükselme ya da hemolitik üremik sendrom) bildiren pediatrik ve/veya erişkin hastaların yer aldığı 12 çalışmayı derlemişleridir. Buna göre sadece erişkinlerin yer aldığı çalışmalarda böbrek toksisitesi gelişimindeki tek anlamlı faktör böbreğin aldığı toplam dozdur (34). Hem erişkin hem de pediatrik hastaların bildirildiği çalışmalarda ise doz, doz oranı ve tedaviye fludarabin eklenmesi toksisite açısından anlamlı bulunmuştur (34).

Tablo 2.3.1'de TVI dışı bilateral böbrek ışınlaması sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalar özetlenmiştir. Şekil 2.3.1'de ise mevcut çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak radyasyona bağlı böbrek toksisitesinin dozla ilişkisi görülmektedir. Görüldüğü gibi semptomatik böbrek hasarı doz ile artmaktadır.

Tablo 2.3.1 Böbreklerin bilateral doz aldığı TVI dışı klinik çalışmalar (35)

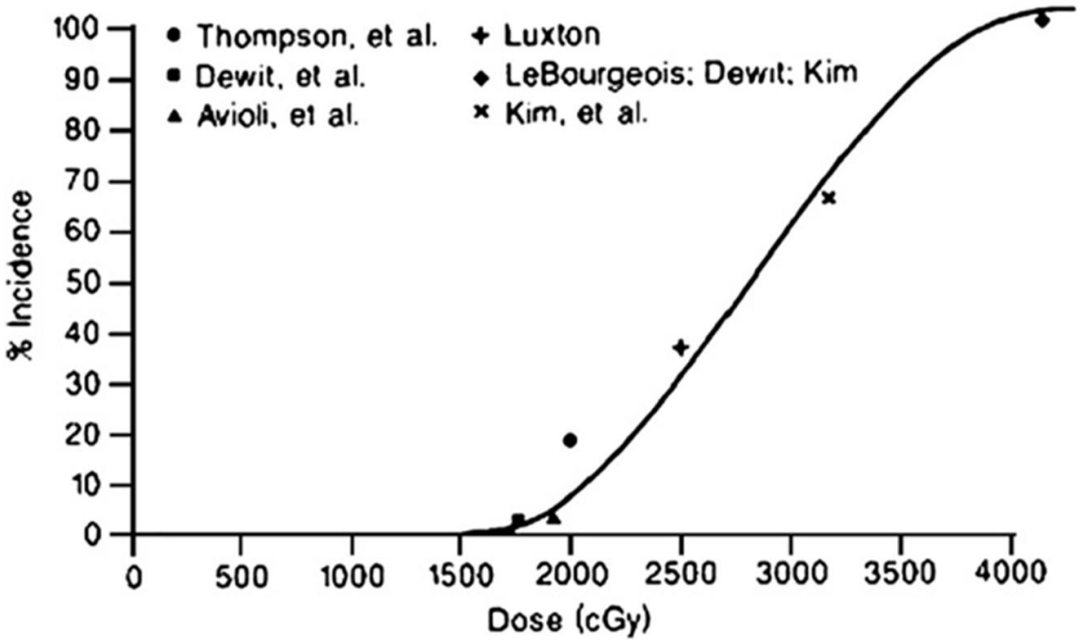
Araştırıcı	Hasta sayısı (n)	Böbrek toplam dozu (Gy)	RT fraksiyon dozu (Gy)	Hasar görülme oranı (%)	Sonlanım noktası
Kunker 1952 (27)	55	23-28	0.9-1.12	40	BH (sKB >160mm Hg +albuminüri) Ölüm
		23	0.9	11	BH (sKB >160mm Hg +albuminüri)
		28	1.12	51	BH(sKB >160mm Hg +albuminüri)
Avioli 1963 (36)	10	7.5-16.5 20-24	0.5-1.1 1.0-1.2	0 80	GFRde değişiklik yok; HT veya BH yok; azalmış GFR (%75-83), HT veya BH yok
Keane 1976 (37)	2		25 27	100	Azalmış KrKl (30 mL/min), SDBH
Churchill 1978 (38)	1	26-38	1.6	100	5 haftada ABH
Irvin, 1996 (39)	60	7-23	1.1-25	8	Yeni HT, KrKlde değişiklik yok

Kısaltmalar: BH = böbrek hasarı; sKB = sistolik kan basıncı; GFR = glomerular filtrasyon hızı; HT = hipertansiyon; KrKl = kreatinin klirensi; SDBH = son dönem böbrek hastalığı; ABH = akut böbrek hastalığı (< 1 y); (QUANTEC verisinden adapte edilmiştir) (35).

Tablo 2.3.2 Böbreğin parsiyel doz aldığı TVI dışı klinik çalışmalar (35).

Araştırıcı	Hasta sayısı (n)	Böbrek toplam dozu (Gy)	RT fraksiyon dozu (Gy)	Hasar görülme oranı	Sonlanım noktası
Kunkler 1952 (27)	60	D %33<18 Gy(her iki böbreğe 18-29 Gy)	0.9-1.12	0/60	BH yok, sKB >160 + ALlbuminüri
Thompson 1971 (40)	67	D%50 = 15–35 Gy D%50 = 15 Gy D%50 = 20 Gy D%50 = 30–35 Gy	1-1.3	31/67 0/2 6/6 2/2 2/2	BH veya HT (8–19y Böbrek atrofisi (I/K) Böbrek atrofisi (I/K) İşaretli böbrek atrofisi (I/K) MHT
Le Bourgeois 1978 (45)	74	D%15–40 =20 Gy	1	74/74 3/74	%70glomeruler fnkda fokal azalma Proteinuri, KrKl'de değişiklik yok
Birkhead 1979 (46)	23	D%16=40Gy	2	6/16	Fokal sintigrafik değişiklikler, BY yok
Kim 1980 (47)	18	D%25–50 =25–44 Gy	1	3/18 5/18	Azalmış KrKl HT
Willett 1986 (42)	86	V26Gy = %50 V26Gy > %90	1.5 – 1.8		KrKl'de %10 azalma KrKl'de %24 azalma
Flentje 1993 (48)	142	D%50 < 18 Gy D%50> 18–32 Gy	0.7- 1	0/100 7/42	BH veya HT
Kost 2002 (43)	91	V3–6Gy > %10 V27Gy = %10 V7.6Gy = %100	1.8- 2	%5 %50 %50	Sintigrafide fonksiyon azalması Sintigrafide fonksiyon azalması Böbrek akımında azalma BY yok
Welz 2007 (41)	27	V12Gy < %62.5 Fonksiyonel böbrek	0.4 – 1.8	1/15	Kreatinin yükselmesine eğilim. HT yok

Kısaltmalar: Dy%=hacimin yüzdesine uygulanan doz; BH:böbrek hasarı; I/K:Işınlanan/Korunan;HT:Hipertansiyon; KrKl: kreatinin klirensi; Vx Gy = x Gy alan hacim; (QUANTEC verisinden adapte edilmiştir) (35).



Şekil 2.3.1 TVI dışı bilateral böbrek ışınlaması sonrası gelişen semptomatik böbrek hasarının doz –cevap eğrisi. (QUANTEC verisinden adapte edilmiştir) (35).

Parsiyel böbrek için tolerans dozları

Böbreklerin bir kısmımının doz aldığı çalışmalardan bazıları Tablo 2.3.2'de özetlenmiştir. Thompson ve ark. (40,41), böbreklerden sadece birinin ışın aldığı durumlarda dahi yıllar sonra böbrek toksisitesinin gelişebileceğini bildirmektedirler. Willet ve ark. (42), tek böbreğin %50'den fazlasınının 26 Gy'in üzerinde doz aldığı durumlarda kreatinin klirensinde azalma tespit etmişlerdir.

Sağ böbreğin düşük doz aldığı ön arka ışınlanan mide kanserli hastalarda, KRT'den 12-18 ay sonra renografide alan içinde kalan sol böbreğin fonksiyonunun ciddi olarak azaldığı tespit edilmiş ve serum kreatinin yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Sol böbreğin 20 Gy'den fazla doz alan hacmi ile ortalama sol böbrek dozu, artmış böbrek hasar riski ile ilişkilendirilmiştir. Hacimden bağımsız olarak konvansiyonel fraksiyon şemasıyla ışınlanan hastalarda böbrek fonksiyonları renal sintigrafiyle değerlendirilmiş ve 3-6 Gy'lik düşük dozlarda bile %5 toksisite tespit edilmiştir (43). Yazarlar buna rağmen, bu kaybın böbrek dokusunun kompansatuvar özelliği ile zamanla telafi edilebildiğini soylemektedirler .

Böbrek toksisitesinde hasta ve tedaviye bağlı faktörler radyasyonun etkisini potansiyalize edebilmektedir (34). RT ile birlikte uygulanan kemoterapötiklerle, özellikle nefrotoksik ilaçlarla hasar insidansı artmaktadır. Doza ve uygulanan ilaca bağlı olarak GFR ve kan basıncı değerlerinde değişikliklik görülebilmektedir. Bunun dışında altta yatan böbrek yetmezliği, diabet, hipertansiyon, karaciğer ve kalp hastalıklarıyla sigara kullanımı da böbreğin radyasyona toleransını azaltabilir. Ancak tüm bunların etki derecesi belirsizdir (44).

2.3.4. Doz-cevap ilişkisi açısından öneriler

Konformal RT planlamasında hâlâ normal doku toleransı açısından Emami ve ark.'(29)'nın 90'ların başında yaptığı öneriler kullanılmaktadır. Buna rağmen yeni gelişen cihaz ve tekniklerin ışığında yeni doz tanımlamalarına ihtiyaç olduğu açıktır. Bu amaçla üç boyutlu konformal radyoterapi (3B-KRT) verilerini baz alarak 2007 yılında kurulan QUANTEC (Quantative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic) grubu mevcut veriler ışığında 2010'da bir rapor yayınlamıştır (35). Tablo 2.3.3'de böbrekte beklenebilecek toksisitenin <%5 olması için ilgili referansta verilen doz önerileri özetlenmektedir.

Tablo 2.3.3 Böbrekteki toksisite riskinin <%5 olması için doz önerileri (35).

DEĞİŞKEN	DOZ-HACİM İLİŞKİSİ	ARAŞTIRICI (KAYNAK)
Bilateral böbrek ışınlamasında		
Tüm vücut ışınlamasında (TVI)	Ortalama böbrek dozu <10 Gy	Cheng ve ark.(34)
TVI dışı uygulamalarda	Ortalama böbrek dozu <18 Gy	Cassady ve ark. (3)
Parsiyel böbrek ışınlmasında		
Bilateral böbrekler	Ortalama böbrek dozu <18 Gy	Nevinny-Stickel ve ark. (49)
Bilateral böbrekler	V28Gy< %20	Nevinny-Stickel ve ark. (49)
Bilateral böbrekler	V23Gy< %30	Nevinny-Stickel ve ark. (49)
Bilateral böbrekler	V20Gy< %32	Jansen ve ark. (50)
Bilateral böbrekler	V12Gy< %55	Welz ve ark. (41)*
Bir böbreğin aldığı doz >18Gy	V6Gy (kalan böbrek) < %30	

Kısaltmalar: Vx Gy= x Gy alan bilateral böbrek hacmi; TVI= tüm vucut ışınlaması. * ; tahmini olarak 62.5% tan 55%'e azalmıştır çünkü, 62.5% fonksiyonel volüm olarak kabul edildi.. QUANTEC verisinden adapte edilmiştir) (35).

2.4. LABORATUVAR BULGULARI

Tedaviden sonraki ilk 6 ay içinde kan üre azotu (BUN), kreatinin, GFR değerlerinde değişiklikler nadirdir. Zaman ilerledikçe anormallikler görülebilmektedir. Bazı yayınlarda, başlangıç GFR'nin tedavi sırasında %15-%20 arttığı, daha sonraki aylarda ise başlangıç değerlerine göre %20 - %25 azaldığı söylenmektedir (51).

2.5. TEDAVİ

Böbrek yükünde azalma için yatak istirahati, düşük proteinli diet ve tuz kısıtlamaları yararlı olabilir. Uzun yaşayan hastalarda son dönem böbrek yetersizliği gelişirse diyaliz ve renal transplantasyon uygulanabilir. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin radyoterapiye bağlı olmayan böbrek yetmezliğin iyileşmesinde rolü olduğu söylenmiş ve yakın zamanda yapılan randomize çalışmalarda TVI sonrası nefropati ve hemolitik üremik sendrom insidansının azaltmadaki etkisi rapor edilmiştir (44). Renal arter stenozundan dolayı hipertansiyon gelişirse bu hastalarda vasküler cerrahi girişimler veya nefrektomi düşünülebilir (51). Sonuç olarak, kronik böbrek hastalığının gelişmesi durumunda tedavi diğer kronik böbrek hastalıklarında olduğu gibidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTA ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Araştırma Etik Kurulu'nun izniyle gerçekleştirilmiştir.

Ocak 2005-Haziran 2010 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda mide kanseri tanısı ile postoperatif KRT almış, klinik ve radyolojik olarak hastalıksız takip edilen 26 hastanın dosyası geriye dönük olarak tarandı. Bu hastalardan takipleri düzenli olarak yapılmış ve dosya bilgilerine tam olarak ulaşılabilen 13'ü çalışmaya dâhil edildi. Hastalara ve hastalığa ait özellikler Tablo 3. 1'de verilmiştir.

Tablo 3. 1. Hasta ve hastalığa ait özellikler

DEĞİŞKEN		
Yaş		
Medyan	61.3	
	48-74	
	n	**%**
Cinsiyet		
Erkek	12	92.3
Kadın	1	7.7
Komorbid hastalıklar		
Hipertansiyon	1	7.7
Diyabet	1	7.7
Evre		
IB	3	
IIA-IIB	4	
IIIA-IIIB	6	

3.2. RADYOTERAPİ VE KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ

Tüm hastaların tedavisi postoperatif kemoradyoterapi protokolüne göre uygulanmıştır. Macdonald (Intergroup) (1) çalışmasından uyarlanan uygulamanın detayları ve kliniğimizin rutin 3B-KRT planlama akışı aşağıda verilmiştir.

3.2.1 Radyoterapi (RT)

Çalışmamızdaki hastalar Saturn 42 Lineer Hızlandırıcı (800 serisi, General Electric, Buc, Fransa)'da tedavi edilmişti. Hastalara tedavi öncesi sırtüstü pozisyonda, eller baş üzerinde 5 mm kesit aralığı ile üst abdomenin tamamını içerecek şekilde bilgisayarlı tomografi (BT) çekildi. Kesitler DICOM aracılığıyla 3B-KRT planlama sistemi (Eclipse, Varian, Voss, ABD)'ne aktarıldı. Hedef hacimler (gross tümör hacmi-GTV, klinik tümör hacmi-CTV, planlanan tümör hacmi-PTV) ve normal dokular Uluslararası Radyasyon Birimleri Komitesi (ICRU)'nin 50 ve 62 numaralı raporlarına göre tanımlandı (52). Buna göre hedef hacimler tümörün yerleşim yerini (mide loju ya da subtotal mide) ve lenfatikleri (porta hepatis, dalak hilusu, mide çevresi lenfatikler) içermekteydi (Ek 2-Şekil 1,4) (53). PTV içindeki tanımlanan dozun +%7 ve -%5 olmasına çalışıldı. Normal doku (kritik organ) olarak karaciğer, ince bağırsaklar, medulla spinalis ve böbrekler kontürlendi. Böbreklerin tüm kesitlerdeki kontürlenmiş görüntüleri Ek 1'de verilmiştir. Hedef hacimlerin ve kritik organların aldıkları dozlar doz-volüm histogramı (DVH) yardımıyla incelendi (Şekil 3.2). Tedavi alanı ön-arka iki alan şeklindeydi. Planın kabul edilmesinden sonra konvansiyonel fraksiyon şemasıyla (1.8 Gy/gün, 5 gün/hafta) tüm hastalar 18 MV foton enerjisi kullanılarak medyan 45 Gy RT aldı. Cerrahi sınır pozitifliği gibi gerekli görülen durumlarda doz 50.4 Gy'e çıkıldı. Çalışmamızda toplamda medyan doz 45 Gy (aralık, 45-50.4 Gy) RT idi.

3.2.2 Eş zamanlı kemoterapi (KT)

Eş zamanlı KT, 5-fluorourasil 400 mg/m^2/gün+lökovorin 20 mg/m^2/gün (FUFA) şeklinde radyoterapinin ilk dört ve son dört günü IV bolus olarak verildi. RT öncesi 1 kür KT (FUFA) alan hastalar RT sonrası 2 kür KT aldı. Grad 3 ve üzeri toksisite görülmesi halinde eş zamanlı KT kesildi, semptomların düzelmesiyle birlikte %20 doz azaltımı yapılarak verildi. Çalışmamızda 11 (%84.6) hastaya eşzamanlı KT kesilmeden devam etmişti.

3.2.3. Tedavi sonrası takip ve incelemeler

Radyoterapi süresince hastalar haftada bir kere klinik muayene ve hemogramla, gerekli görülürse biyokimya tetkikleriyle birlikte değerlendirildi. Hastaların tedavi sonrası kontrolleri RT bitimi 1. ay, 3. ay ve ilk iki yıl üç ayda bir, 2-5 yıl arası altı ayda bir ve 5 yıldan sonra yılda bir olacak şekilde yapıldı. Erken (ilk 90 gün) ve geç (90 günden sonra) dönem yan etkilerin derecelendirilmesinde RTOG-EORTC erken ve geç radyasyon morbidite skorlama sistemi kullanıldı (54).

3.3 BÖBREKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.3.1 Böbrek hacminin bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilmesi

Böbrek hacimlerinin hesaplanmasında RT planlaması için çekilen BT ile hastanın kontrol amaçlı çekilen son BT'si kullanıldı. Planlama BT'sinden kontürlenen böbreklerin hacimleri (cc) ölçüldü. Hacimlerin hesaplanmasında V= p/6 x yükseklik x kalınlık x genişlik formülü kullanıldı. İlk ve ikinci hacimler birbiri ile karşılaştırıldı ve aradaki fark % olarak not edildi.

3.3.2 Böbreklerin fonksiyonel olarak değerlendirilmesi

3.3.2.i Laboratuvar değerlendirme

Kreatinin ve GFR: RT başında istenen kreatinin değerleri ile son kontrolde istenen değerler karşılaştırıldı. Kreatinin değerlerinde artış varsa iki değer arasındaki farkın yüzdesi bulundu ve analizlerde bu değer kullanıldı.

GFR'nin hesaplanmasında kreatinin klirensi (KrKl) metodu kullanıldı. Bunun için Cochroft formülünden [(140 – yaş) x kg/72 x kreatinin değeri)] yararlanıldı (55). İki klirens değeri arasındaki farkın yüzdesi analizlerde kullanıldı. Klirens değerlerindeki azalmanın, artan kreatinin değerleri ile korelasyonunun olup olmadığına bakıldı.

GFR'ye göre böbrek hasarının derecelendirilmesinde Amerikan Böbrek Cemiyeti'nin önerileri kullanıldı (56) (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Kronik böbrek hastalıklarında K/DOQI evreleri (35).

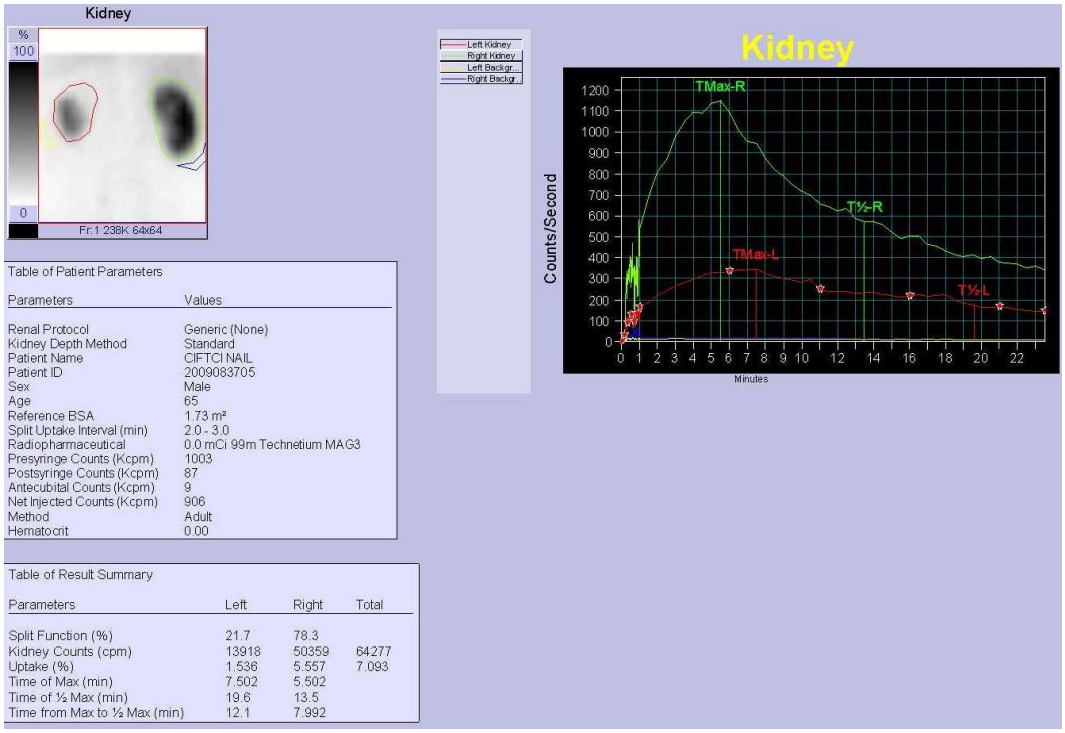
EVRE	TANIM	GFR (mL/dk/1.73 m2
1	Böbrek hasarı, normal GFR	≥90
2	Böbrek hasarı, hafif azalmış GFR	60-89
3	Böbrek hasarı, orta derecede azalmış GFR	30-59
4	Böbrek hasarı, ciddi derecede azalmış GFR	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (ya da diyaliz)

Kısaltmalar: K/DOQI = Kidney/Dialysis Outcomes Quality Initiative; GFR = glomeruler filtrasyon hızı. Böbrek hasarı , kan yada idrar testlerinde veya görüntülemelerdeki anormallikleri de içeren merkerlerın patolojik anormallikleri şeklinde tanımlanabilir. Ulusal Böbrek Fondu (www.kidney.org)

3.3.2.ii Fonksiyonel değerlendirme

MAG3 sintigrafisi: Dinamik Böbrek Sintigrafisi (DBS), böbrek fonksiyonu ve toplayıcı sistemler hakkında bilgi veren bir nükleer tıp yöntemidir. Tek başına kullanıldığı gibi çeşitli böbrek hastalıklarının tanısında diüretik veya kaptopril ile birlikte kullanılmaktadır. Dinamik böbrek sintigrafisinde sıklıkla radyoaktif bir ajan olan Teknesyum 99m (Tc-99m) ile işaretli farmasötikler (Merkaptoasetiltriglisin-MAG3, dietilentriaminopentaasetikasit- DTPA) kullanılır. Radyofarmasötik (Tc-99m MAG3, Tc-99m DTPA) intravenöz yoldan uygulanır. DBS böbreklerin perfüzyonunu ve ardından radyofarmasötiğin böbreklerden glomerüler filtrasyon (DTPA) veya tübüler sekresyon (MAG3) yolu ile toplayıcı sisteme, üreterlere ve mesaneye geçişini izleyebildiğimiz bir görüntüleme yöntemidir. DBS'de kullanılan ajanlar glomerüler ve tübüler ajanlar olarak ikiye ayrılır. Tc-99m DTPA sıklıkla kullanılan bir glomerüler ajandır. Tamamına yakını glomerüler filtrasyonla atılır, tübüler sekresyonu ve reabsorbsiyonu yoktur. Bu nedenle DBS ile birlikte GFR ölçümünde de kullanılır. Bununla birlikte, yüksek renal tutulum ve görüntü kalitesi nedeni ile pratikte önerilen, kötü böbrek fonksiyon varlığında bile güvenle kullanılan ajan Tc-99m MAG3'dür. Tc-99m MAG3'ün tamamı tübüler sistemle böbreklerden atılır (50). Bu üstün özelliği nedeniyle çalışmamızda MAG3 tercih edilmiştir. Şekil 3.1'de çalışmamızdan bir örnek sunulmuştur. Çekim öncesi yeterli hidrasyon sonrası 70 MBq/70 kg dozunda hastaya 2 mCi Tc-99m MAG3 İV yoldan bolus olarak verildikten sonra 25 dk süreyle görüntüler alındı. Her iki böbrek, gerek görsel olarak gerekse her iki böbrekten ilgi alanları çizilerek renogram eğrisi ve elde edilen

semikantitatif parametreler, rölatif renal fonksiyon, peak aktivite ulaşma zamanı (Tmaks) ve maksimal aktiviteden yarılanma zamanı (T1/2) incelendi.

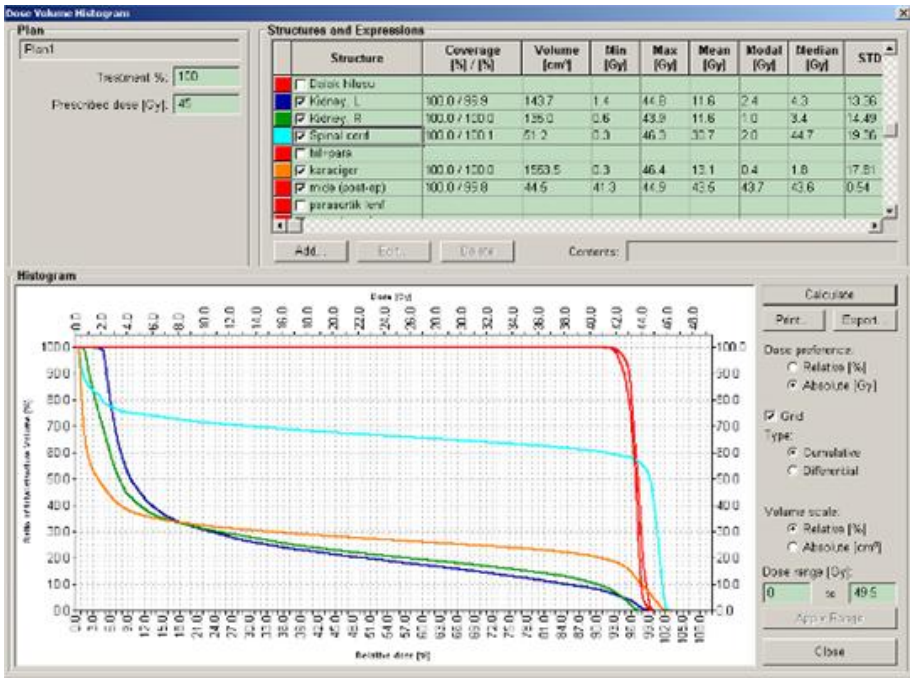


Şekil 3.1. Sol üstte sol böbrek üst polde görülen fonksiyon kaybı (ok ile işaretli) ve aynı böbreğin renogram eğrisi.

Böbreklerin RT öncesi fonksiyonel değerlendirilmesi açısından her iki böbreğin fonksiyona eşit (%50-%50) katıldığı kabul edildi. Buna göre inceleme sonucu sol böbreğin normal fonksiyona katkısındaki kayıp %50'den çıkarılarak hesaplandı. Hesaplanan bu değer diğer yöntemlerle elde edilen değerler ile korelasyon incelemelerinde kullanıldı.

3.4 DOZ-HACİM ANALİZLERİ

Çalışmamızda doz hacim analizleri için tedavi planlama sisteminden elde edilen doz-hacim histogramları (DVH) kullanıldı. Bu histogramlar yardımıyla böbrek hacminin %miktarına verilen dozu hesaplandı (Şekil 3.2).



Şekil. 3.2. Mide kanseri tedavi planlamasında sağ böbrek (yeşil), sol böbrek (mavi) karaciğer (turuncu) ve spinal kordun (magenta) DVH sonuçları.

Çalışmamızda mevcut literatür dikkate alınarak analizlerde hem sol böbrek hem de bilateral böbrekler için V5 Gy, V10 Gy, V12 Gy, V15 Gy, V20 Gy, V25 Gy, V28 Gy, V30 Gy, V35 Gy, V40 Gy ile maksimum doz (Vmaks) ve ortalama doz (Vort) değerleri kullanıldı.

3.5 İSTATİSTİK DEĞERLENDİRME

İstatistiksik analizlerde kreatinin, GFR ve böbrek hacmiyle ilgili sonuçlarda RT başı ve analiz anındaki değerler her hasta kendi kontrolü olacak şekilde karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada eşleştirilmiş iki grup arası farkların incelendiği *t*-testi (paired sample *t*-test) kullanıldı.

Kreatinin, GFR, böbrek hacmi ve MAG3 (sol böbrek) için RT başı ve analiz sırasında elde edilen sonuçların arasındaki fark yüzde olarak hesaplandı. Bu faktörler ile DVH'dan elde edilen doz-hacim sonuçları (Vx Gy) arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi kullanılarak incelendi. Tüm analizlerde anlamlılık için $p<0.05$ seçildi.

4. BULGULAR

Tüm grupta medyan takip 55 ay (aralık, 20-84 ay), minimum takip süresi 20 ay idi. Analiz anında hiçbir hastada böbreğe ait fonksiyon bozukluğunu düşündürecek klinik bir semptom ve/veya bulgu yoktu. Hastalardan KRT öncesi hipertansiyon (n=1) ve diabet (n=1) tanısı almışların tedavileri devam etmekteydi.

4.1. İNCELENEN PARAMETRELER AÇISINDAN SONUÇLAR

Böbreklerin RT öncesi ve analiz anındaki hacimleri, kreatinin, GFR (KrKl) değerleri Tablo 4.1.1'de verilmiştir. Hacimsel ve fonksiyonel kayıp ile kreatinin ve GFR kaybının % değerleri Tablo 4.1.2'de görülmektedir. Tüm hastalarda hacim, kreatinin ve GFR'nin KRT öncesi ve analiz sırasındaki ortalamalarının karşılaştırılması Tablo 4.1.3'de görülmektedir. Tüm grup için ortalama kreatinin değerindeki artma ile ortalama KrKl değerindeki azalma birbiriyle ilişkili bulunmuştur (tabloda bulunmayan veri). Takipte GFR (p=0.03), toplam böbrek hacmi (p=0.02) ve sol böbrek hacminde anlamlı azalma (p<0.0001) olduğu göeülmektedir.

Tablo 4.1.1 Tüm hastalara ait hacim, kreatinin, GFR sonuçları (n=13).

Hasta no	YAŞ	CİNSİYET	Böbrek hacmi* (cc)	Böbrek hacmi** (cc)	Kreat-1 (mg/dL)	Kreat-2 (mg/dL)	KrKl-1 (ml/dk)	KrKl-2 (ml/dk)
1	68	E	251	180	0.80	0.86	112	92.9
2	65	E	239	230	0.6	0.63	130	124
3	51	K	109	81	0.88	0.98	87	78
4	67	E	198	165	0.54	0.79	150	90
5	58	E	163	115.6	1.13	1.15	86	80
6	65	E	142	78	1.1	0.91	64.6	68.6
7	74	E	175	155	0.8	0.9	79	61.1
8	48	E	179	136	1.02	1.15	85.8	72.2
9	62	E	143.7	116	0.64	0.82	126	87
10	54	E	198.7	181	0.8	1.04	117	81.4
11	55	E	218.2	196	1	1.04	92.5	86.3
12	62	E	170	135	0.81	0.95	96	75.3
13	69	E	226	196	0.88	0.75	81.8	87.2

Kısaltma ve açıklamalar: *Radyoterapi öncesi sol böbrek hacmi, **Radyoterapi sonrası (son kontrolde) sol böbrek hacmi, Kreat-1; KRT öncesi kreatinin değeri, Kreat-2; KRT sonrası (son kontrolde) kreatinin değeri, Kreat. farkı; İki kreatinin değeri arası yüzde fark, KrKl-1; KRT öncesi kreatinin klirensi değeri, KrKl-2; KRT sonrası (son kontrolde) kreatinin klireni değeri,

Tablo 4.1.2. Tüm hastalarda başlangıç ve analiz sırasındaki hacim, fonksiyonel, kreatinin ve GFR kaybının % değeri (n=13).

Hasta no	Takip süresi (ay)	Hacim farkı (%)¶	Katkıda kayıp (%)+	Kreat. farkı (%)	Klirens farkı (%)
1	56	28	17	7.5	-17.4
2	55	0.3	7	4.7	-4.6
3	31	25	23	11.3	-10.3
4	59	46	18	46	-40
5	56	29	7	1.7	-6.9
6	60	45	30	17.2	+4
7	53	11.4	13	12.5	-22.6
8	61	24	5	12.7	-15.8
9	41	19.2	2	28.1	-31
10	43	8.9	4	30	-304.
11	56	10	0	4	-6.7
12	20	20	6	17.2	-21.5
13	37	13	0	0	+5.4

Kısaltma ve açıklamalar: ¶Sol böbreğe ait İki ölçüm arası yüzde hacim farkı, +MAG3 sintigrafik incelemeyle sol böbreğin toplam böbrek süzme fonksiyonun katkısındaki kayıp; Kreatinin ve Klirens farkı; İki kreatinin ve klirens arası yüzde farklar.

Tablo 4.1.3. Tüm hastalarda çalışma parametrelerinin başlangıç ve analiz sırasındaki ortalamalarının karşılaştırılması (n=13).

DEĞİŞKEN	SONUÇLARIN ORTALAMALARI (±STANDART SAPMA)	*p*
Kreatinin mg/dL		
KRT'den önce	0.86 (±0.16)	0.28
Analiz sırasında	0.92 (±0.15)	
Kreatinin Klirensi (GFR) mg/dL		
KRT'den önce	98.2 (±22.8)	**0.03**
Analiz sırasında	83.36 (±15.8)	
Toplam Böbrek Hacmi (cc)		
KRT'den önce	355 (±72.6)	**0.02**
Analiz sırasında	320.6 (74.9)	
Sol Böbrek Hacmi (cc)		
KRT'den önce	185.7 (±41.5)	**<0.0001**
Analiz sırasında	151.1 (±46.02)	

Tablo 4.1.4 ve Tablo 4.1.5'te analizde kullanılan parametrelere ait ortalamaların tüm hastalarda ve bazal GFR'si düşük grup için ayrı ayrı sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 4.1.4. Tüm hastalarda incelenen parametrelerin ortalamaları (n=13)

	Ortalama	Standart sapma
Toplam böbrek hacmindeki yüzde kayıp	12.33	
Sol böbrek hacmindeki yüzde kayıp	19.68	10.95
Sol böbreğin fonkisyonel katkıdaki yüzde kaybı	10.15	9.35
Kreatinin değerindeki yüzde fark	13.17	14.09
Klirens değerindeki yüzde fark	15.57	13.07

Tablo 4.1.5 Bazal GFR'si düşük grupta incelenen parametrelerin ortalamaları (n=9)

	Ortalama	Standart sapma
Toplam böbrek hacmindeki yüzde kayıp	14.95	
Sol böbrek hacmindeki yüzde kayıp	20.27	12.43
Sol böbreğin fonkisyonel katkıdaki yüzde kaybı	10.11	10.22
Kreatinin değerindeki yüzde fark	6.60	6.77
Klirens değerindeki yüzde fark	9.33	8.99

4.2. PARAMETRELERİNİN DOZİMETRİK DEĞERLERLE İLİŞKİSİ

Tablo 4.2.1'de her iki böbreğin toplamda ve sol böbreğin tek başına ortalama doz-hacim değerleri özetlenmiştir. Sol böbrek ve bilateral böbrekler için dozimetrik analiz sonuçları ise Tablo 4.2.2 ve Tablo 4.2.3'de görülmektedir.

Tablo 4.2.1. Bilateral böbreklerin ve sol böbreğin aldığı dozların ortalaması

	DEĞİŞKEN	DOZ-HACİM İLİŞKİSİ (ortalama doz Gy)
Bilateral böbrek		
	Medyan doz	9.7 Gy
	V28 Gy	%14.5
	V25 Gy	%15.7
	V20 Gy	%18.2
	V12 Gy	%22.5
Sol böbrek		
	Medyan doz	11.7 Gy
	V35 Gy	%20.6
	V40 Gy	%15.7

Tablo 4.2.2. Sol böbrek için doz-hacim sonuçları

Hasta no	V5 Gy	V10 Gy	V15 Gy	V20 Gy	V25 Gy	V30 Gy	V35 Gy	V40 Gy	Vmaks (Gy)	Vort (Gy)
1	64.85	55	50.3	47	44.1	41.5	39.2	35.7	46.9	22.5
2	31.8	23	19.7	17.5	15.6	13.9	12.2	9.8	45.8	9.8
3	43.7	35.8	32.3	29.4	26.9	24.2	21	16.7	45.6	13.9
4	39.1	27.8	23.3	20.1	17.6	15.3	12.8	9.9	51.1	11.4
5	40.3	32.4	28.4	25.3	22.8	20.4	17.9	15	47.8	12.6
6	71	62	54.2	50.2	46.7	43.4	39.8	34.7	46.5	23.4
7	46.5	39.3	36.4	34.1	32.2	30.2	28.2	24.5	46.1	16.4
8	42.4	31.8	27	24.1	21.9	19.5	17.03	13.1	45.5	12.6
9	45.2	30.8	24.9	21.4	18.4	15.6	12.3	8.6	44.8	11.6
10	58.2	43.82	37.5	33.1	28.8	24.5	19.9	13.5	45.4	15.1
11	23.7	16.2	12.24	9.9	7.9	6.22	4.57	2.81	45.6	6.3
12	44.8	29.8	23.6	20.7	17.4	14.3	11.9	7.5	45.1	10.8
13	37	27.5	223.9	21.4	19.3	17.4	15.4	12.8	45.6	11.6

Tablo 4.2.3. Bilateral böbrek için doz-hacim sonuçları

Hasta no	V5 Gy	V10 Gy	V12 Gy	V15 Gy	V20 Gy	V25 Gy	V28 Gy	V30 Gy	V35 Gy	V40 Gy	Vmaks (Gy)	Vort (Gy)
1	48	37.5	35.3	32.3	28.5	25.6	24.3	23.5	21.7	19.7	46.9	14.6
2	25.4	18.5	17.1	15.6	13.5	11.8	10.9	10.3	8.7	6.8	45.8	7.6
3	23.3	17.7	16.6	15.3	13.6	12.16	11.36	10.8	9.4	7.5	45.6	7.1
4	25.5	16.9	14.9	12.7	10.1	8.5	7.7	7.2	5.9	4.2	45.1	6.8
5	32.2	23.5	21.5	19.5	16.4	13.9	12.6	11.8	9.9	8.1	47.8	8.8
6	41	31.5	29.5	27.2	24.4	22.6	21.7	21	19.7	18.1	50.3	13.8
7	39.2	32.4	30.9	28.6	25.4	23.1	21.9	21	19	16	46.4	12.6
8	26.8	18.3	16.7	14.8	12.8	11.3	10.3	9.8	8.4	6.3	45.5	7.6
9	42.6	30.9	28.5	25.8	22.2	19.4	17.4	16.7	13.7	9.7	44.8	11.6
10	44.3	31.1	28.8	25.3	21.8	18.3	16.1	14.8	11.4	7.4	45.4	11.4
11	16.8	10.4	9.1	7.5	5.8	4.5	3.9	3.5	2.5	1.6	45.6	4.3
12	38.7	31.6	29.5	25.5	21.4	17.6	15.8	14.2	12.2	8.6	45.1	9.8
13	24.8	16.9	15.3	13.9	11.9	10.5	9.66	9.3	8.2	6.8	45.6	7.6

Tüm grup için doz-hacim sonuçları ile çalışma parametreleri arası ilişki Tablo 4.2.4.'de verilmiştir.

Tablo 4.2.4. Tüm grup için doz-hacim sonuçları ile çalışma parametreleri arası korelasyon (n=13).

n=13	Kreatinin değerleri arası % fark		KrKl arası % fark		Bilateral hacimde % kayıp		Sol böbrek hacminde % kaybı		Sol böbreğin katkısınıda % fonksiyon kayıp	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
SOL BÖBREK										
V5 Gy	0.457	0.227	0.286	0.320	0.517	-0.19	0.122	0.451	0.129	0.444
V10 Gy	0.679	0.127	0.491	0.21	0.72	-0.1	0.067	0.522	0.055	0.543
V15 Gy	0.83	0.066	0.625	0.149	0.725	-0.088	0.071	0.516	0.089	0.490
V20 Gy	0.95	0.019	0.7	0.116	0.872	-0.05	0.067	0.523	0.072	0.514
V25 Gy	0.957	0.017	0.8	0.077	0.986	0.006	0.052	0.549	0.068	0.521
V30 Gy	0.957	0.017	0.8	0.077	0.986	0.006	0.052	0.549	0.068	0.521
V35 Gy	0.914	0.033	0.858	0.055	0.823	0.069	**0.035**	**0.588**	**0.027**	**0.609**
V40 Gy	0.733	0.10	1.0	0	0.68	0.127	**0.031**	**0.599**	**0.019**	**0.636**
V Maks Gy	0.524	0.19	0.86	0.053	0.50	0.20	0.171	0.404	**0.016**	0.649
V Ort Gy	0.99	0.003	0.77	0.089	0.943	-0.02	0.056	0.542	0.054	0.545
BİLATERAL BÖBREK										
V5 Gy	0.351	0.282	0.136	0.436	0.487	0.21	0.344	0.286	0.577	0.171
V10 Gy	0.893	0.041	0.439	0.235	0.347	-0.28	0.329	0.294	0.239	0.352
V12 Gy	0.97	0.011	0.503	0.204	0.368	-0.272	0.334	0.291	0.278	0.325
V15 Gy	0.986	-0.006	0.5	0.2	0.4	-0.25	0.28	0.324	0.23	0.358
V20 Gy	0.943	0.022	0.457	0.227	0.481	-0.21	0.20	0.374	0.197	0.383
V25 Gy	0.143	0.022	0.457	0.227	0.481	-0.21	0.209	0.374	0.197	0.383
V28 Gy	0.858	0.055	0.413	0.249	0.436	-0.23	0.239	0.352	0.207	0.375
V30 Gy	0.986	0.006	0.502	0.205	0.475	-0.21	0.177	0.399	0.18	0.394
V35 Gy	0.943	0.022	0.5	0.2	0.426	-0.24	0.174	0.4	0.18	0.397
V40 Gy	0.7	-0.11	0.76	0.094	0.865	-0.05	0.06	0.534	0.132	0.441
V Maks Gy	**0.015**	-0.65	0.064	-0.52	0.979	0.008	0.1	0.475	0.114	0.46
V Ort Gy	0.857	-0.056	0.638	0.144	0.351	-0.18	0.221	0.365	0.406	0.252

Buna göre; sol böbrekte V35 Gy ile hacim kaybı (p=0.035) ve fonksiyonel kayıp (p=0.027) arasında, V40 Gy ile hacim kaybı (p=0.031) ve fonksiyonel kayıp (p= 0.019) arasındaki ilişki anlamlıdır.

Bazal GFR azalmış hastalardaki doz-hacim sonuçları ile çalışma parametreleri arası ilişki Tablo 4.2.5'te verilmiştir.

Tablo 4.2.5. Bazal GFR'si düşük grup için doz-hacim sonuçları ile çalışma parametreleri arası korelasyon (n=9).

n=9	Kreatininler arası fark (%)		KrKl arası fark (%)		Bilateral hacim kaybı (%)		Sol böbrek hacmi kaybı (%)		Fonksiyon kaybı (%)	
	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r
SOL BÖBREK										
V5 Gy	0.398	0.322	0.235	0.441	0.865	0.067	0.099	0.583	**0.034**	**0.706**
V10 Gy	0.509	0.254	0.277	0.407	0.831	0.083	0.077	0.617	**0.02**	**0.748**
V15 Gy	0.509	0.254	0.277	0.407	0.831	0.083	0.077	0.617	**0.02**	**0.748**
V20 Gy	0.509	0.254	0.277	0.407	0.831	0.083	0.077	0.617	**0.02**	**0.748**
V25 Gy	0.509	0.254	0.277	0.407	0.831	0.083	0.077	0.617	**0.02**	**0.748**
V30 Gy	0.509	0.254	0.277	0.407	0.831	0.083	0.077	0.617	**0.02**	**0.748**
V35 Gy	0.509	0.254	0.277	0.407	0.831	0.083	0.077	0.617	**0.02**	**0.748**
V40 Gy	0.509	0.254	0.277	0.407	0.831	0.083	0.077	0.617	**0.02**	**0.748**
V Maks Gy	0.592	-0.2	0.982	-0.009	0.81	-0.09	0.345	0.358	**0.133**	**0.541**
V Ort Gy	0.625	0.19	0.338	0.362	0.728	0.136	**0.045**	**0.678**	**0.008**	**0.812**
BİLATERAL BÖBREK										
V5 Gy	0.965	0.017	0.60	0.203	0.831	0.083	0.18	0.483	0.12	0.546
V10 Gy	0.828	0.085	0.398	0.322	0.865	-0.067	0.38	0.333	**0.04**	0.681
V12 Gy	0.828	0.085	0.398	0.322	0.865	-0.067	0.38	0.333	**0.04**	0.681
V15 Gy	0.897	0.051	0.425	0.305	0.831	-0.083	0.35	0.350	**0.01**	0.765
V20 Gy	0.761	0.119	0.323	0.373	0.966	-0.017	0.22	0.450	**0.009**	0.807
V25 Gy	0.761	0.119	0.323	0.373	0.966	-0.017	0.22	0.450	**0.009**	0.807
V28 Gy	0.6	0.2	0.256	0.424	0.865	-0.67	0.286	0.4	**0.013**	**0.782**
V30 Gy	0.845	0.077	0.4	0.315	0.949	-0.02	0.168	0.502	**0.006**	**0.827**
V35 Gy	0.761	0.119	0.425	0.3	0.831	-0.08	0.170	0.5	**0.007**	**0.815**
V40 Gy	0.948	-0.02	0.612	0.197	0.932	0.034	0.15	0.52	**0.014**	**0.775**
V Maks Gy	0.5	-0.25	0.895	-0.052	0.631	-0.18	0.347	0.356	0.073	0.624
V Ort Gy	0.86	-0.69	0.723	0.138	0.828	0.085	0.235	0.441	0.127	0.547

Buna göre; sol böbrekte V5 Gy (p=0.03), V10 Gy (p = 0.02), V15 Gy (p = 0.02), V20 Gy (p = 0.02), V25 Gy (p = 0.02), V30 Gy (p = 0.02), V35 Gy (p = 0.02), V40 Gy (p = 0.02) ve Vort Gy (p=0.008) ile fonksiyonel kayıp arasındaki ilişki anlamlıdır. Vort (p=0.045) ile hacim kaybı arasında da anlamlı ilişki vardır. Benzer şekilde bilateral böbrekler açısından V10 Gy (p=0.04), V12 Gy (p=0.04), V15 Gy (p=0.01), V20 Gy (p=0.009), V25 Gy (p=0.009), V28 Gy (p=0.01), V30 Gy (p=0.006), V35 Gy (p=0.007) ve V40 Gy (p=0.014) ile fonksiyonel kayıp arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, kemoradyoterapi sonrası 55 aylık medyan takipte hastalarımızda böbrek fonksiyon kaybını gösterir klinik bir bulgu saptanmamıştır. Bununla beraber, RT alanı içinde kalan sol böbreğin hacminde görülen azalma anlamlıdır. Ancak bu azalma 35 Gy ve 40 Gy gibi böbreğin nerede ise hedef hacim kadar yüksek doz aldığı % hacim değerleri için geçerlidir. Doz-hacim analizleri dikkate alındığında sol böbrekte hacim kaybına fonksiyonel kaybın da eşlik ettiği görülmektedir. Buna karşılık, her iki böbreğin hacim ve fonksiyonunun toplam olarak değerlendirildiği bilateral böbrek sonuçlarında benzeri anatomik ve fonksiyonel kayıplar gözlenmemiştir. Bu verilere dayanarak, konformal tedavide anatomik ve fonksiyonel böbrek hasarını azaltmada sol böbrek için V35 Gy'in %20.5'in altında ve V40 Gy'in %15.7'nin altında tutulmaya çalışılması önerilebilir. QUANTEC raporunda (35) halen V35 Gy ve V40 Gy için öneri bulunmamakta, bu dozlara en yakın olan V28 Gy için bilateral böbrek ışınlamasında %20'in altında kalınması önerilmektedir. Çalışmamızda bilateral böbrekler için anlamlı bir doz-hacim önerisi getiremeyişimizin birkaç nedeni olabilir. Bunlardan biri hasta sayımızın azlığıdır. Bir diğeri radyasyon toksisitesi açısından kritik olan tubul hasarını gösteren MAG3 fonksiyonel değerlendirmesinin bazal ölçümünün olmayışıdır.

Günlük pratikte, böbreklerin RT alanı içinde kaldığı tedavilerde GFR'si hafif orta azalmış hastalarda dozun modifiye edilmesi rutin değildir. Alt grup analizlerimizde ise bazal GFR'si hafif ya da orta derecede düşük olan hastalarda sol böbrekteki fonksiyonel kayıp V5…V20 Gy gibi düşük dozlarda bile görülmektedir. Tüm grup analizinde bilateral böbreklerdeki etkilenme anlamlı değilken, bu gruba bakıldığında böbrekteki hasar sadece sol böbreği değil her iki böbreği de içermektedir. Buna bağlı olarak çalışmamız, bazal olarak fonksiyonel kaybı olan hastalarda toksisiteye neden olmayan sözde "güvenli doz" aralığında bile anlamlı etkilenmenin olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle çalışmamıza dayanarak RT görecek hastalarda tedavi öncesi böbrek fonksiyonlarına ayrıntılı olarak bakılması gerektiği söylenebilir.

Normal doku toleransını belirleyen mevcut doz önerileri (35) tedavilerin iki boyutlu yapıldığı, tedavi alanlarının geniş olduğu veya normal dokuların konformal

planlama başta olmak üzere modern RT teknikleri olmaksızın yapıldığı dönemlere dayanmaktadır (29). Bu nedenle, çalışmamızda gerek sol ve gerekse her iki böbreğin bir arada aldıkları ortalama dozların (tablo 4.2.1, s.27) literatürde önerilen (tablo 2.3.3, s. 17) dozların altında kalmış olmasına rağmen toksisiteye neden olduğunun görülmesi ilginçtir. Çalışmamızda birçok yerde raporu (35) referans alınan QUANTEC çalışma grubunun amacı da tolerans dozları modern tekniklerin ışığında uzun sağkalımlı ve yaşam kalitesi yüksek bir hasta grubunu hedefleyerek güncellemektir.

Çalışmamızda ayrıca incelenen parametrelerden tek başına kan kreatinin değerinin doz-hacim değerlendirmesine anlamlı etkisi olmamıştır. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede önemli olan bu göstergenin doz-hacim sonuçlarına yansımayışı böbreğin kompansatuvar özelliğine bağlanabilir. Baştan böbrek rezervi normal olan hastalarda böbreklerdeki etkilenmeye bağlı fokal fonksiyon kaybı kalan kısımlar tarafından kompanse edilmektedir. Böbrek bunu aynı veya karşı böbreğin hasarlanmamış nefronlarını kullanarak hiperfiltrasyon yoluyla yapmaktadır (57). Buna karşılık kalan nefronların iş yükünün artmasıyla başta hipertrofiye olarak filtrasyonu arttıran nefronların zamanla bu yükten olumsuz etkilendiği ve sonuçta glomerüler sklerozise gittiği bildirilmektedir (57). Bu nedenle RT açısından her şekilde böbreklerin en az doz alması için çaba gösterilmesi gerektiği açıktır.

Sonuç olarak, mevcut literatür ve çalışmamız parsiyel ışınlanan böbreğin toleransı hakkında bir fikir vermektedir. Bununla birlikte bu konuda uzun takip süreli ve geniş hasta sayılı çalışmalara olan ihtiyaç devam etmektedir. Prospektif planlanacak bu çalışmalarda bazal böbrek fonksiyonları mutlaka değerlendirilmeli; eşzamanlı tedaviler ve komorbid hastalıklar gibi toleransı etkileyecek faktörler baştan dikkate alınmalıdır. Tüm bu çalışmaların radyasyona bağlı böbrek hasarının patofizyolojisini, ve böbrek radyosensitivitesini anlamada yararının olacağını düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, ve ark. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-730.

2. Dewit L, Verheij M, Valdes Olmos RA, ve ark. Compensatory renal response after unilateral partial and whole volume high dose irradiation of the human kidney. Eur J Cancer 1993;29A:2239-2243.

3. Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1249 -1256.

4. Verheij M, Dewit LG, Valdes Olmos RA, ve ark. Evidence for a renovascular component in hypertensive patients with late radiation nephropathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30: 677-683.

5. Jeff M Michalski. Kidney, Renal Pelvis and Ureter. Ed: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology, fifth edition, pp 1397-1398, Philadelphia, Lippincott, 2008.

6. William H, McBride. Biologic Basis of Radiation Therapy. Ed: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology, fifth edition, pp 78-80, Philadelphia, Lippincott, 2008.

7. Joiner M, Van der kogel A. Basic Clinical Radiobiology, 4-th Edition, s. 200-202.

8. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, et al. Renal failure in Wilms tumor patients: A report from the National Wilms Tumor Study Group. Med Pediatr Oncol 1996;26:75–80.

9. Zuelzer WW, Palmer HD, Newton WA: Unusual glomerulonephritis in young children, probably radiation nephritis. Am J Pathol 1950;26: 1019-1039,

10. Radiation Pathology. L.F. Fajardo, M. Berthrong , R. Anderson. Urinary System, sayfa 274-277, OUP 2001.

11. Glatstein E, Fajardo LF, Brown JM: Radiation injury in the mouse kidney. Sequential microscopic study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977;2:933-943.

12. Robbins ME, Soranson JA, Wilson GD, Bywaters T, Rezvani M, Golding SJ, Morris GM, Whitehouse E, Hopewell JW: Radiationinduced changes in the kinetics of glomerular and tubular cells in the pig kidney. Radiat Res 1994;138:107-113.

13. Robbins ME, Stephens LC, Thames HD, Gray KN, Peters LJ, Ang KK: Radiation response of the monkey kidney following contralateral nephrectomy. Int] Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:347- 354.

14. White DC: An Atlas of Radiation Histopathology. Technical Information Center, Office of Public Affairs, U.S. Energy Research and Development Administration, Washington, DC, 1975.

15. Crummy WE, Hellman S, Stansel HC, et al. Renal hypertension secondary to unilateral radiation damage relieved by nephrectomy. Radiology.1965;84: 108-111.

16. McGill CW, Holder TM, Smith TH, ve ark. Postradiation renovascular hypertension. J Pediatr Surgery 1979;14:831-833.

17. Radiation Pathology. L.F. Fajardo, M. Berthrong , R. Anderson. Urinary System, sayfa 276-277, OUP 2001.

18. Moulder JE, Fish BL,.Late toxicity of total body irradiation with bone marrow transplantation in a rat model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;16:1501-1509.

19. Robbins MEC, Campling D, Rezvani M, et al. Radiation nephropathy in mature mices including the irradiation of both kidneys. Int J Radiaol Biol. 1989;56:83-98.

20. Moulder JE, Fish BL. Age dependence of radiation nephropathy in rat. Radiat Res 1997;147: 349-353.

21. Phemister RD, Thomassen RW, Norridin RW, et al. Renal failure in perinatally irradiated beagles. Radiat Res 1973;55: 399-410.

22. Williams MW, Denecamp J, Radiation induced renal damage in mice: influence in size. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1984;10:885-893.

23. Hopewell JW, Berry RJ. Radiation tolerance of the pig kidney: a model for determine overall time and Fraction factors for preserving renal funtion. Int J Radiat Oncol. 1975;1:61-68.

24. Williams MW, Denecamp J, Radiation induced renal damage in mice: influence in treatment time. Radiather Oncol 1984;1:355-367.

25. Luxton RW, Kunkler PB: Radiation nephritis. *Acta Radiol* 2:169-178, 1964.

26. Lous Constantine, Michael T.Milano. Late effects of cancer treatment on normal tissues. Principles and Practice of Radiation Oncology, fifth edition, sayfa1397-1398, Philadelphia, Lippincott, 2008 :

27. Luxton RW, Kunkler PB, Farr RF. The limite of renal tolerance to X rays; an investigation into renal damage occuring following the treatment of tumours of the testis by abdominal baths. Br J Radiol. 1952;25:190-201.

28. Rubin P, Casarett GW: Clinical Radiation Pathology, Vol. 1. , sayfa 1-517 WB Saunders, Philadelphia, 1968.

29. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-122.

30. Schneider DP, Marti HP, Von Briel C, et al. Long-term evolution of renal function in patients with ovarian cancer after whole abdominal irradiation with or without preceding cisplatin. Ann Oncol 1999;10:677–683. (Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol 76, No 3, p 108 – 115. QUANTEC).

31. Lonnerholm G, Carlson K, Bratteby LE, et al. Renal function after autologues bone marrow. Transplantation. Bone Marrow Transplant. 1991;8: 129 – 134.

32. Lawton CA, Cohen EP, Murray KJ, et al. Long term results of selective renal shielding in patients undergoing total body irradiation in preparation for bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1997;12:1069 -1074.

33. Miralbell R, Bieri S, Mermillod B et al. Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation The combined effects of total body irradiation and graft versus host disease. J Clin Oncol.1996;14:579 – 585 .

34. Cheng J, Schultheiss T, Wong J. Impact of drug therapy, radiation dose and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;71: 436–443.

35. Laura A. Dawson MD, Brian D, Arnold C ve ark. Radiation associated Kidney İnjury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76: 108–115.

36 Avioli LV, Lazor MZ, Cotlove E, et al. Early effects of radiation on renal function in man. American Journal of Medicine 1963; 34:329–337

37 Keane WF,Crosson JT, StaleyNA, et al. Radiation-induced renal disease. A clinicopathologic study. Am J Med 1976;60:127–137

38 Churchill DN, Hong K, Gault MH. Radiation nephritis following combined abdominal radiation and chemotherapy (bleomycin vinblastine). Cancer 1978;47:2162–2164.

39 Irwin C, Fyles A, Wong CS, et al. Late renal function following whole abdominal irradiation. Radiotherapy & Oncology 1996; 38:257–261.

40. Thompson PL, Mackay IR, Robson GS, et al. Late radiation nephritis after gastric x-irradiation for peptic ulcer. Q J Med 1971; 40:145–157.

41. Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C, et al. Renal toxicity of adjuvant chemoradiotherapy with cisplatin in gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:1429–1435.

42. Willett CG, Tepper JE, Orlow EL, et al. Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies.Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986;12:1601–1604.

43. Kost S, Dorr W, Keinert K, et al. Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. Int J Radiat Biol 2002;78:695–702.

44. Cohen EP, Hussain S, Moulder JE. Successful treatment of radiation nephropathy with angiotensin II blockade. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:190–193.

45. LeBourgeois J, Meignan M, Parmentier C, et al. Renal consequences of irradiation of the spleen in lymphoma patients. Abritish Journal of Radiology 1979;52:56–60.

46. Birkhead BM, Dobbs CE, Beard MF, et al. Assessment of renal function following irradiation of the intact spleen for Hodgkin disease. Radiology 1979;130:473–475.

47. Kim TH, Freeman CR, Webster JH. The significance of unilateral radiation nephropathy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1980; 6:1567–1571.

48. Flentje M, Hensley F, Gademann G, et al. Renal tolerance to nonhomogenous irradiation: comparison of observed effects to predictions of normal tissue complication probability from different biophysical models. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;27:25–30.

49. Nevinny-Stickel M, Poljanc K, Forthuber BC, et al. Optimized conformal paraaortic lymph node irradiation is not associated with enhanced renal toxicity. Strahl Onkol 2007;183:385–391.

50. Jansen EP, Saunders MP, Boot H, et al. Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67:781–785.

51. Lous Constantine, Michael T.Milano. Late effects of cancer treatment on normal tissues. Principles and Practice of Radiation Oncology, fifth edition, sayfa 339, Philadelphia, Lippincott, 2008 .

52. Bkz. https://www.icru.org

53. Eric K. Hansen, Mack Roach III. Handbook of Evidence – Based Radiation Oncology; Second Edition; Chapter 19; sayfa 331-345, 2009.

54. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31(5):1341-6.

55. Bkz. https://www.medical-calculator.nl/calculator/GFR.

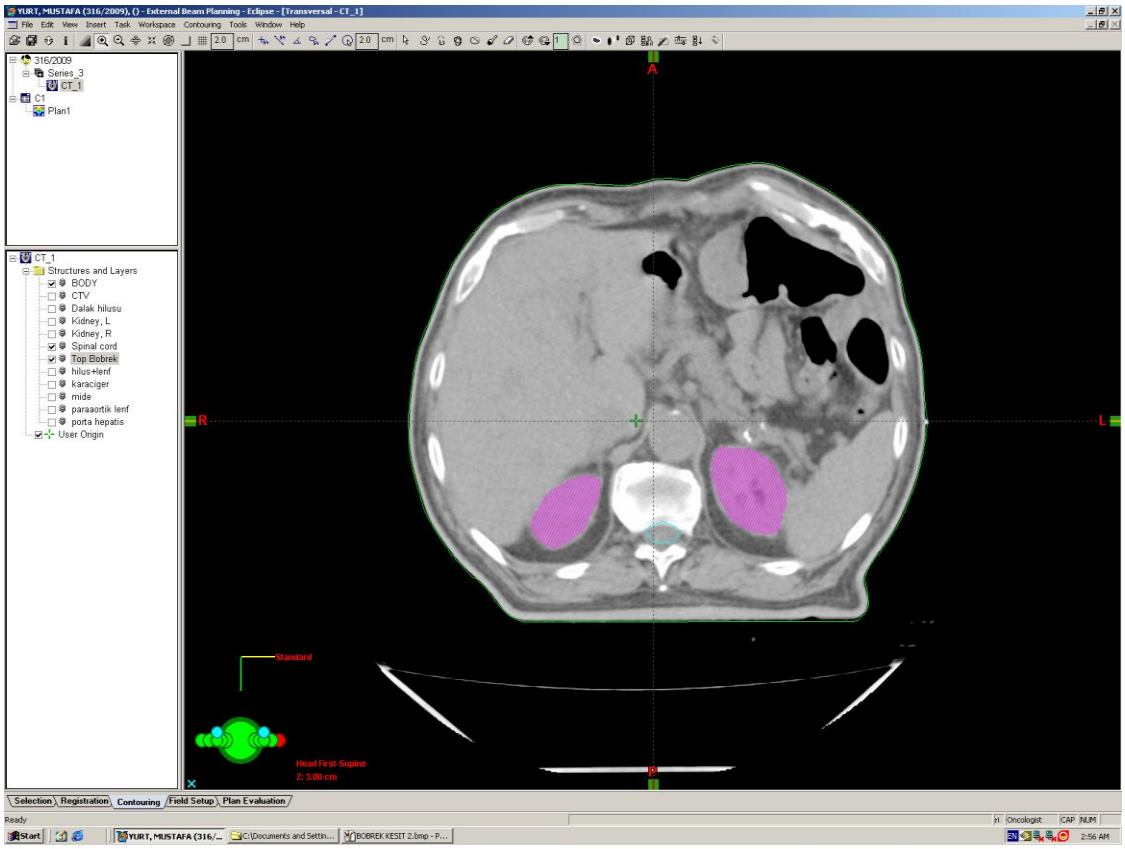
56. Bkz. www.kidney.org.

57. Helal I, Godela M, Fick B, ve ark. Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. Nat. Rev. Nephrol 2012;8:293–300.

EK 1

BÖBREKLERİN KONTÜRLENMESİ


File Edit View Insert Task Workspace Contouring Tools Window Help
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: 3.50 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation

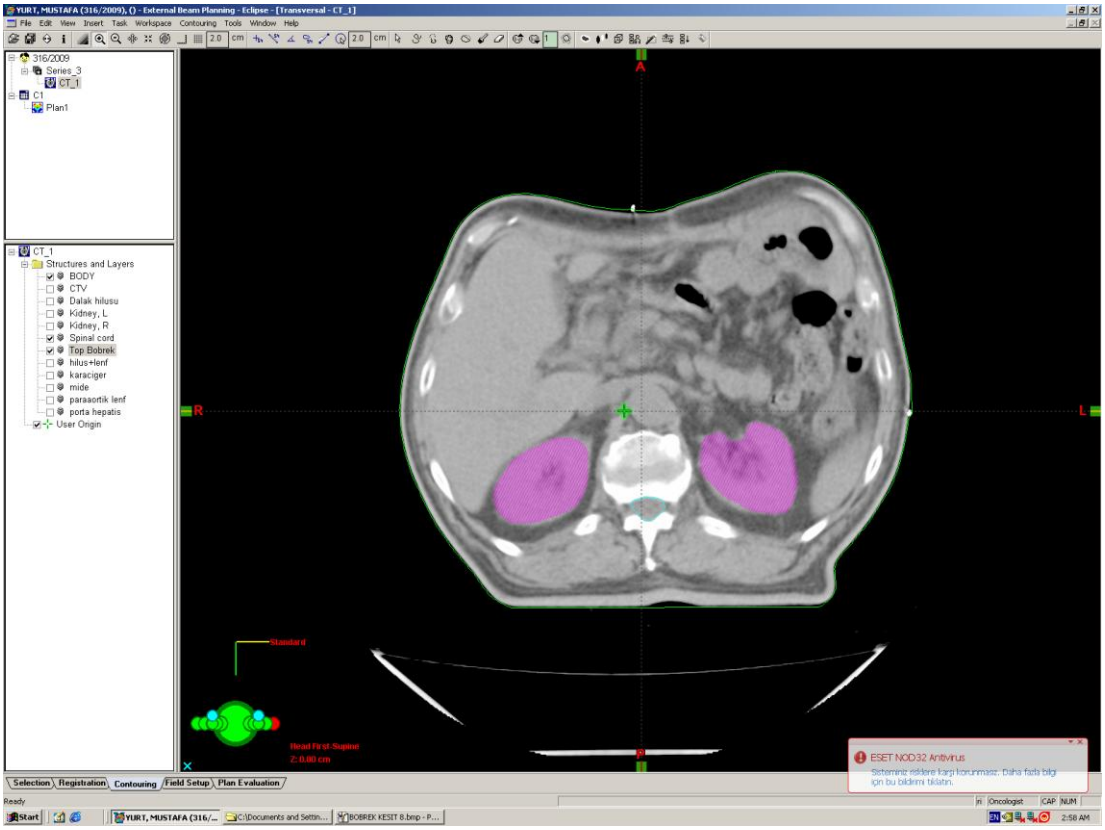

YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: 3.80 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: 2.58 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: 2.00 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready
Oncologist
CAP
NUM
Start
2:57 AM

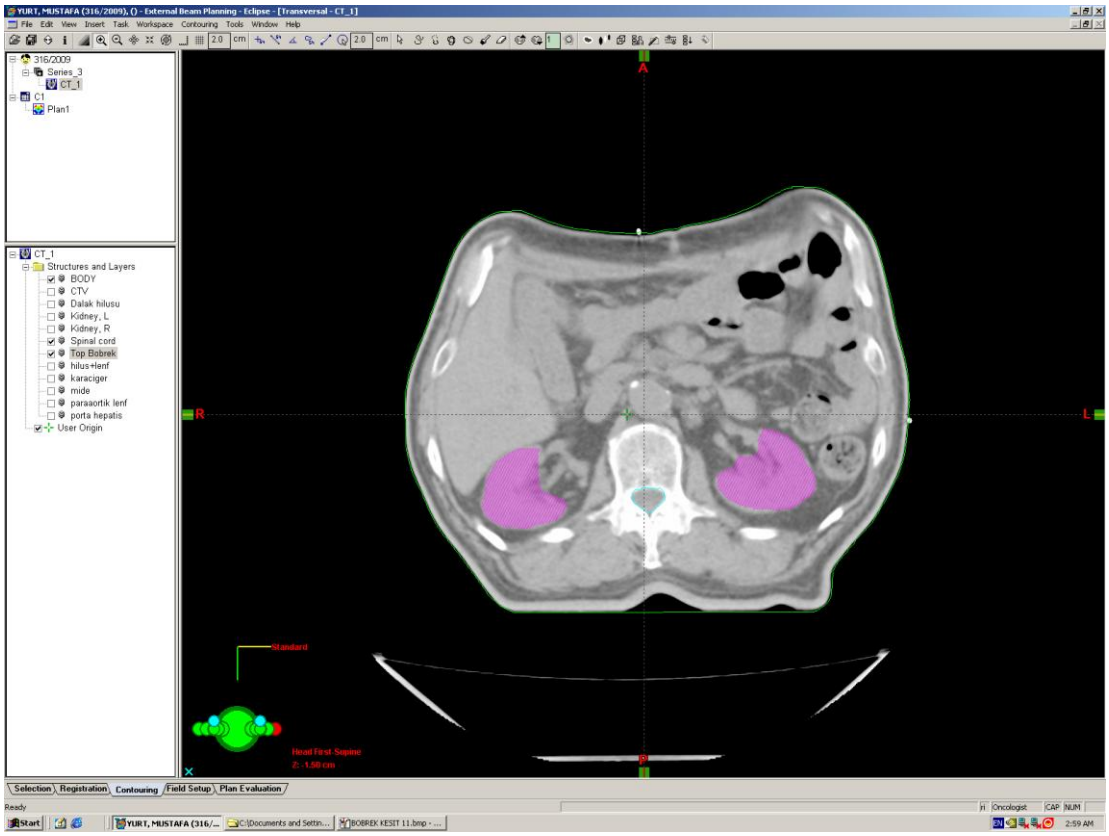

YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: 1.00 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready
Oncologist
CAP
NUM
Start
2:57 AM

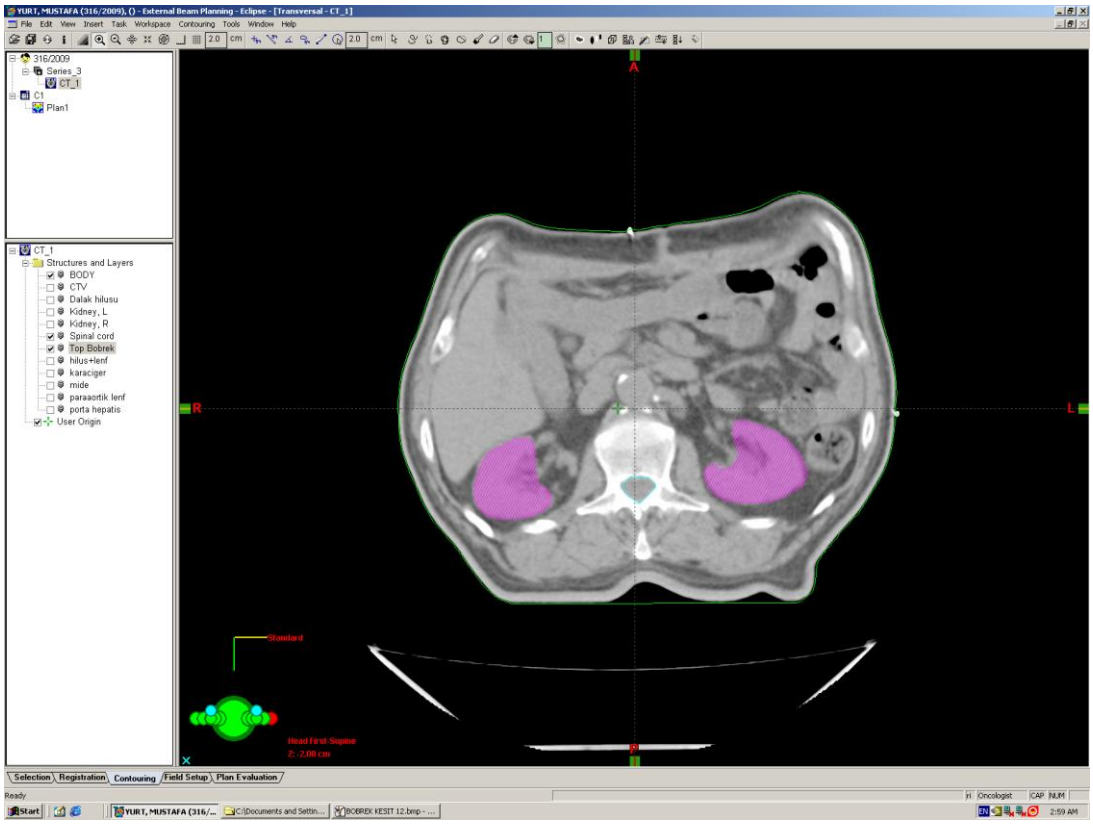

YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: 0.50 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready

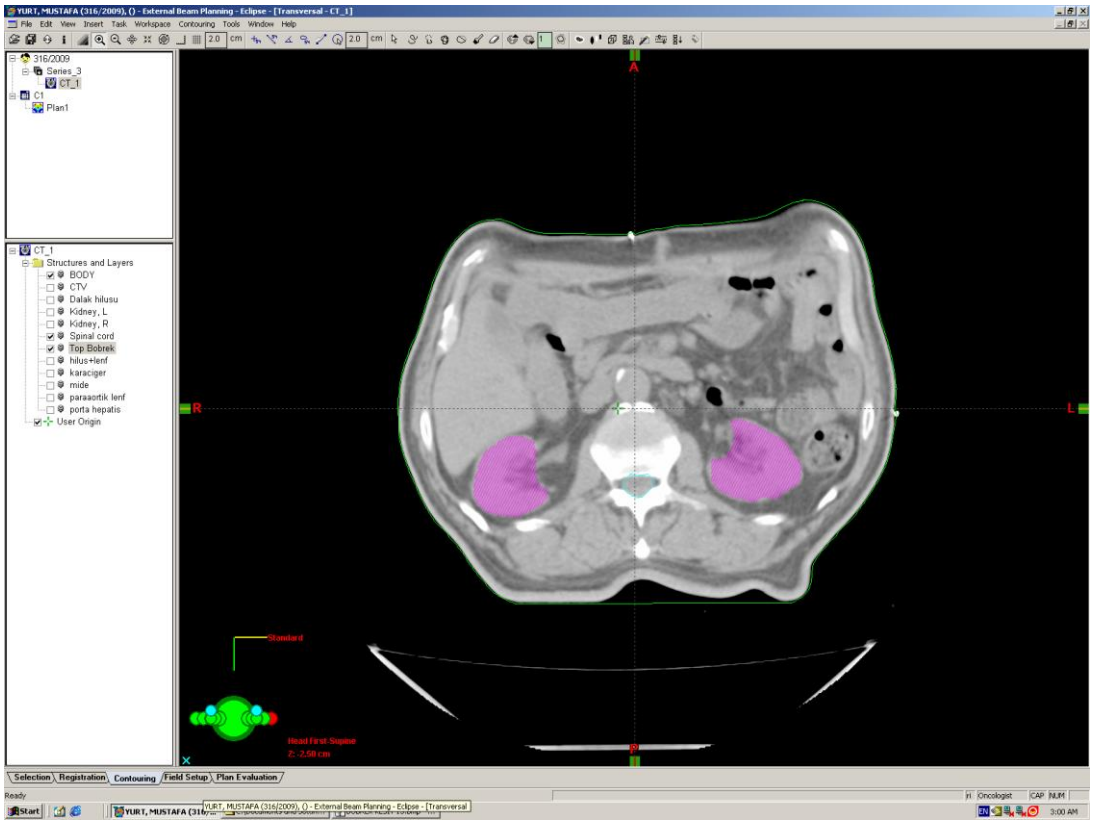

YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: 0.00 cm
ESET NOD32 Antivirus
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready

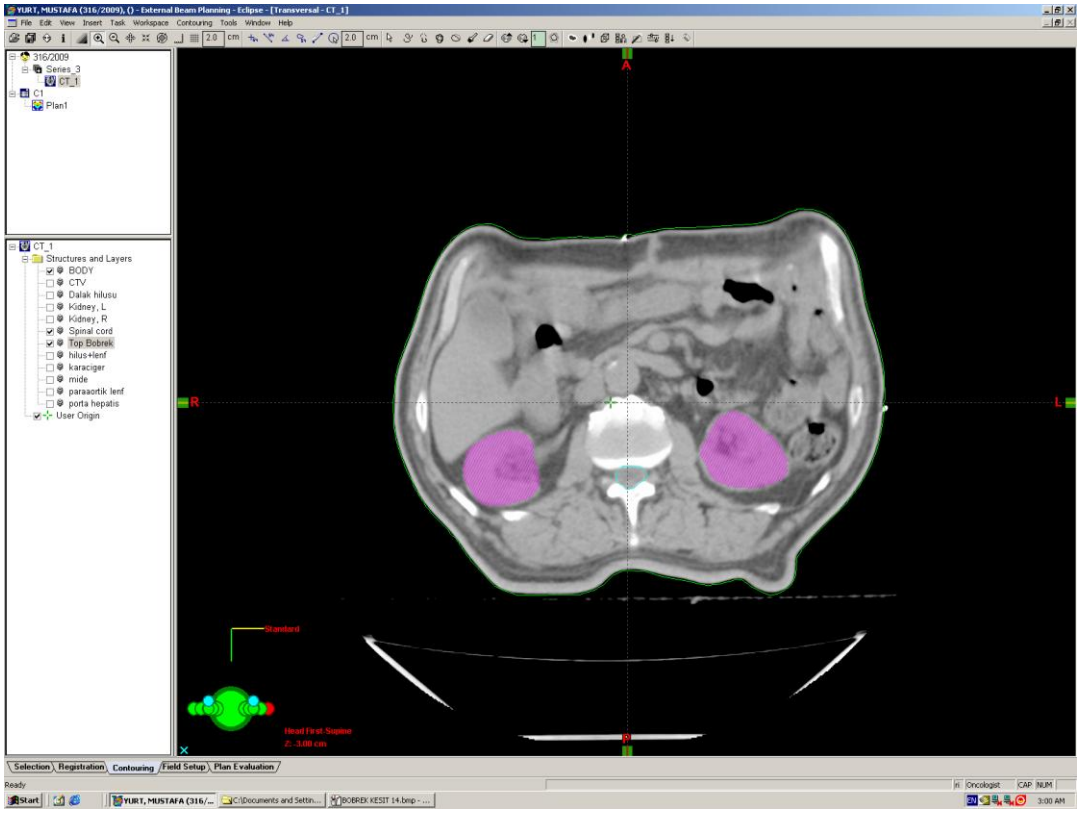

YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
Standard
Head First-Supine
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready
Oncologist


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
Standard
Head First-Supine
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready
Oncologist


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
Standard
Head First-Supine
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
Standard
Head First-Supine
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: -2.50 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready
Oncologist
CAP
NUM
Start
3:00 AM


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: -3.00 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready
Oncologist
CAP
NUM
Start
3:00 AM

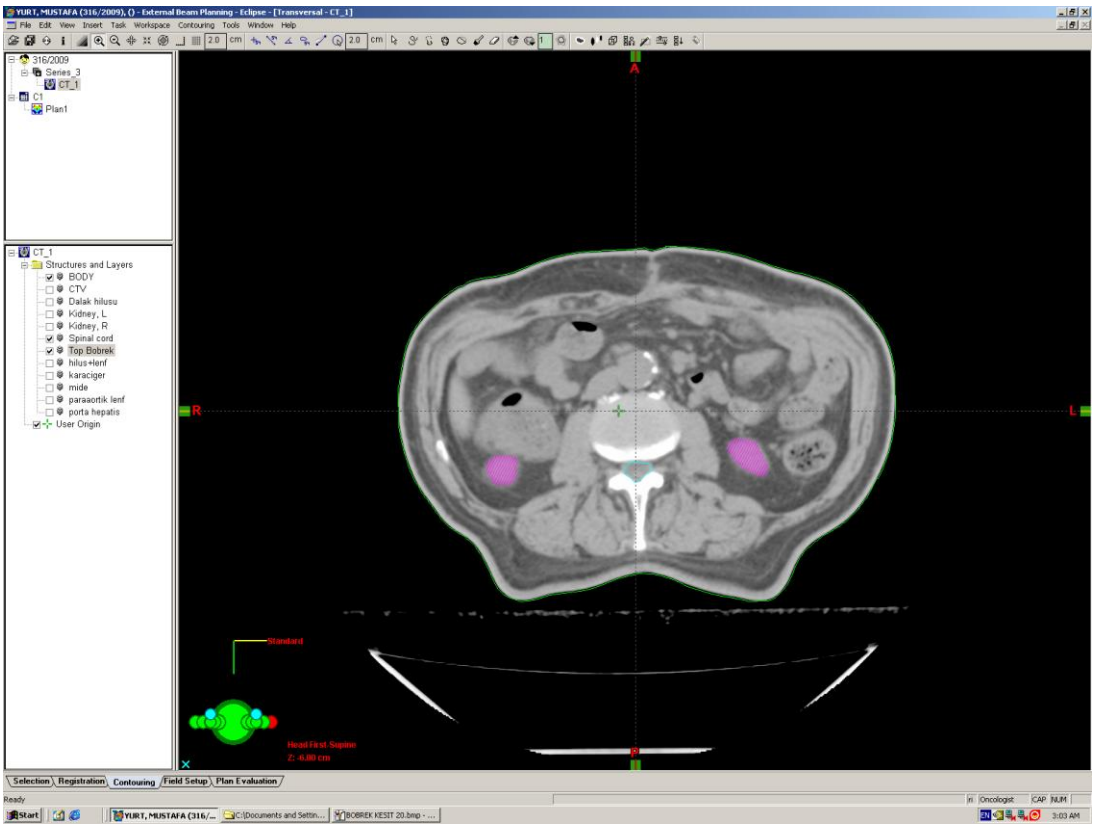

YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready
Oncologist
CAP
NUM
Start
3:01 AM


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready
Oncologist
CAP
NUM
Start
3:01 AM

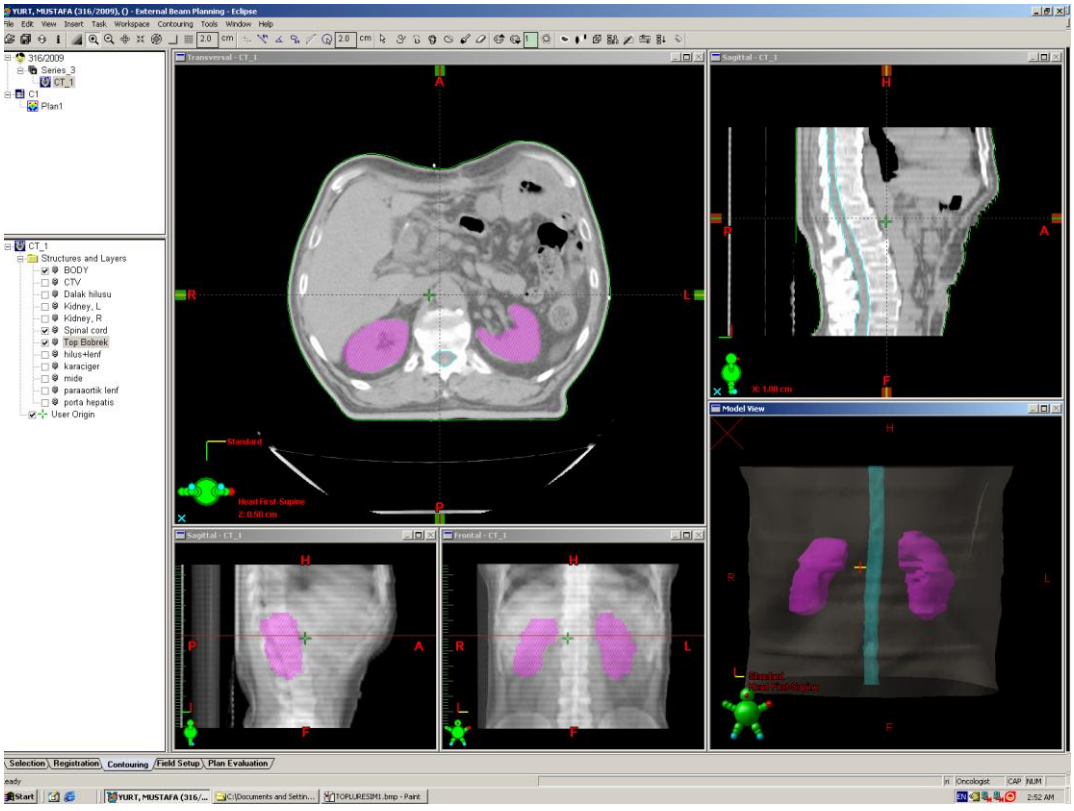

YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: 4.50 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Z: -5.00 cm
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready


YURT, MUSTAFA (316/2009), () - External Beam Planning - Eclipse - [Transversal - CT_1]
316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
A
R
L
P
Standard
Head First-Supine
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation
Ready

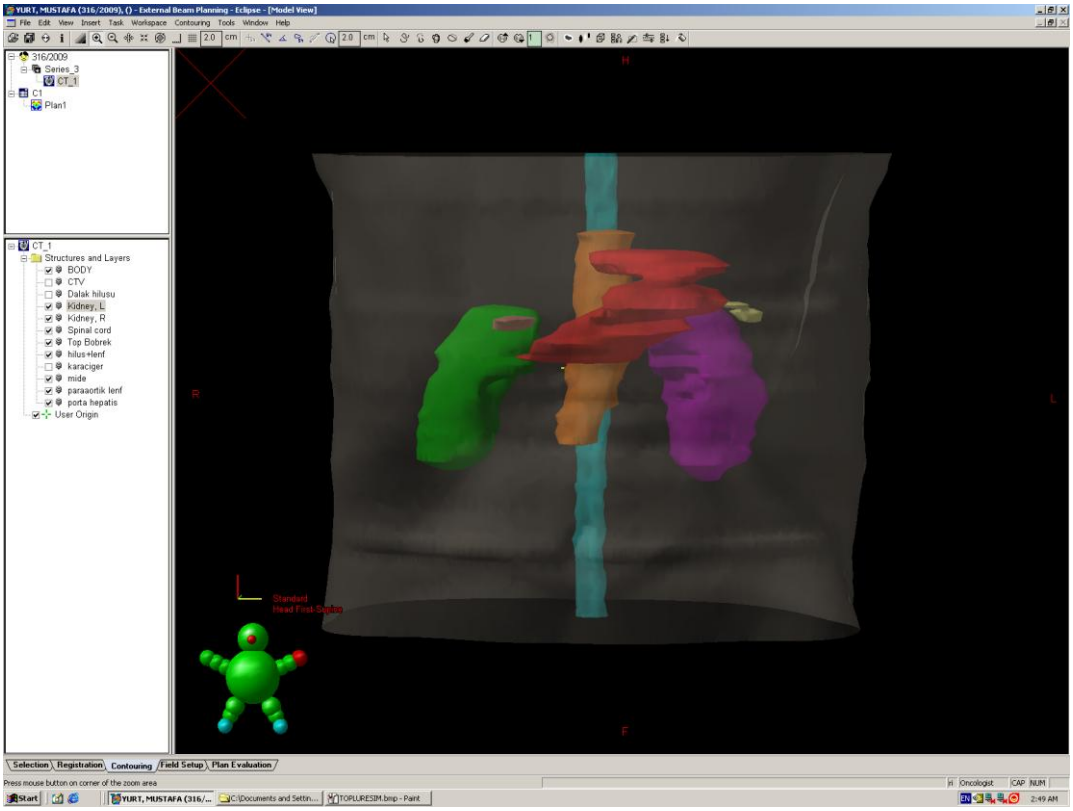

316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
Standard
Head First-Supine
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation


316/2009
Series_3
CT_1
C1
Plan1
CT_1
Structures and Layers
BODY
CTV
Dalak hilusu
Kidney, L
Kidney, R
Spinal cord
Top Bobrek
hilus+lenf
karaciger
mide
paraaortik lenf
porta hepatis
User Origin
Standard
Head First-Supine
Model View
Selection
Registration
Contouring
Field Setup
Plan Evaluation

EK 2

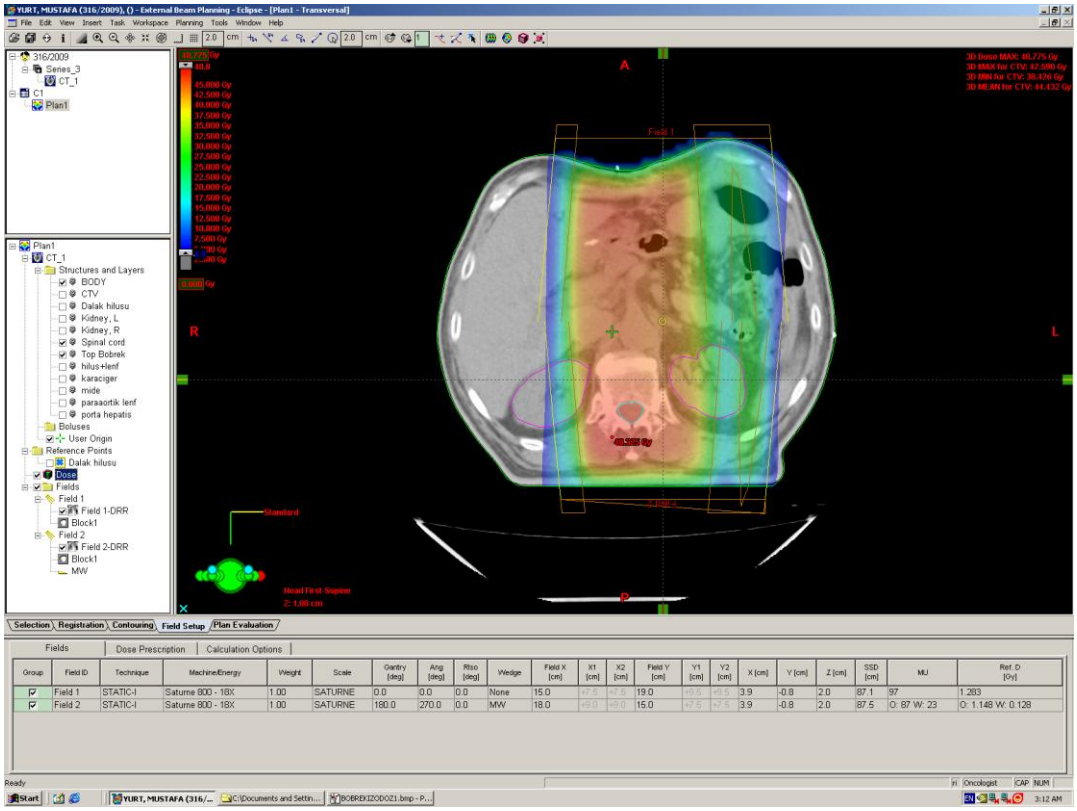
TEDAVİ PLANLAMASI, İZODOZ ve DVH GÖRÜNTÜLERİ

Açıklama: Hastalarımızın böbrekler ile birlikte diğer korunması gereken normal organlar (Karaciğer, Spinal Kord) ve hedef hacimlerin (CTV, PTV) konturlenmesi (Şekil 1) tamamlandıktan sonra Tedavi Planlama aşamasına geçildi. Ön-arka iki alan şeklindeki tedavi alanında böbrek olabildiğince korunmaya çalışıldı (Şekil 4). Aynı zamanda hastanın izodoz eğrileri ve DVH (Şekil 6)'dan alan içinde kalan normal organlar ve hedef hacimlerin aldığı dozlar analiz edildi. Böbreklerin aldığı dozların izodoz yüzdeleri aksiyel ve koronal planda incelendi (Şekil 2,3,5).

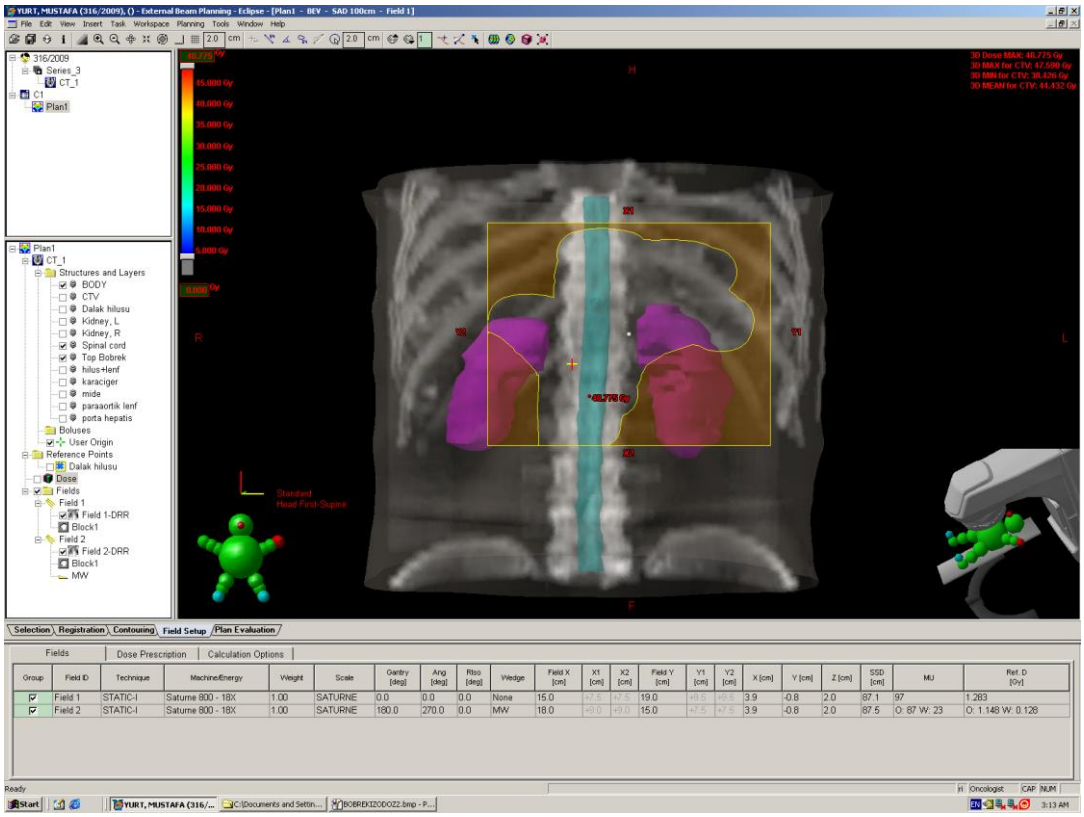


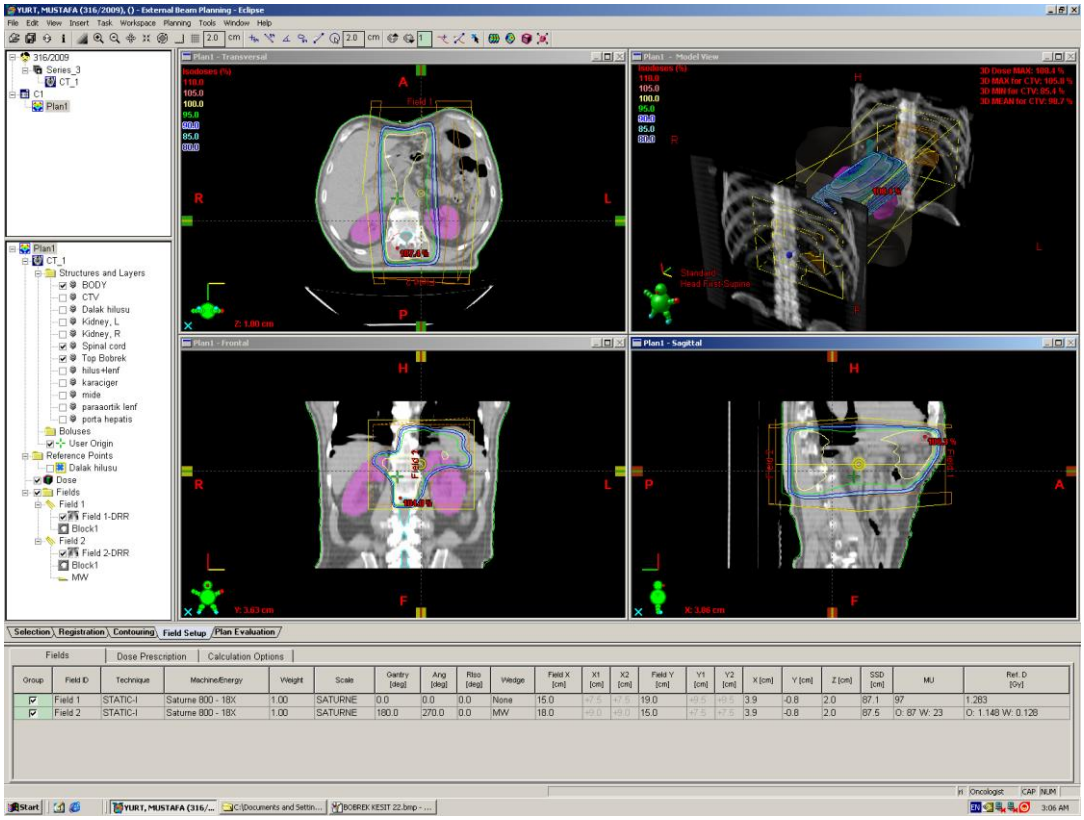
Şekil 1 (üst) ve Şekil 2 (alt)





Şekil 3 (üst) ve Şekil 4 (alt)





Şekil 5 (üst) ve Şekil 6 (alt)

