

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI**

**MİDE KANSERİNDE
RADYOTERAPİ SAHASINA GİREN BÖBREKLERDEKİ
FONKSİYONEL DEĞİŞİKLİKLER**

Dr. Yıldız ÖKTEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Bekir Hakan BAKKAL**

ZONGULDAK

2013

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

MİDE KANSERİNDE
RADYOTERAPİ SAHASINA GİREN BÖBREKLERDEKİ
FONKSİYONEL DEĞİŞİKLİKLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yıldız ÖKTEN

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Bekir Hakan BAKKAL

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Mide Kanserinde Radyoterapi Sahasına Giren Böbreklerdeki Fonksiyonel Değişiklikler

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Yıldız ÖKTEN

Tez Savunma Tarihi: 03/06/2013

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Bekir Hakan BAKKAL

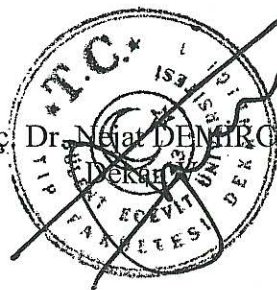
Yrd. Doç. Dr. Bekir Hakan BAKKAL
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Mehmet ÇABUK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Rabiye USLU
Üye

UYGUNDUR
19 /08/2013

Doç. Dr. Nejat DEMİRGAN



ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca mütevazı kişiliğini ve sabrını kendime örnek aldığım, geçirdiğim en zor zamanlarda gösterdiği hoşgörüsüyle her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, çok değerli bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, yanında yetişmekten dolayı her zaman gurur duyacağım hocam, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Bekir Hakan BAKKAL'a;

Tezimin hazırlanmasında yaptığı destek ve katkılardan dolayı Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Mehmet ÇABUK'a

Tezimin istatistiksel analizinde verdiği destekten dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Füzünan KÖKTÜRK'e;

Minik ellerinden tuttuğumda güç aldığım, kocaman gözlerine baktığımda yaşama sevincini hatırladığım, varlıklarıyla beni her zaman çok mutlu eden hayatımdaki vazgeçilmezlerim canım kızlarım Bensus ve Birce'ye;

Sonsuz teşekkürler.

Dr.Yıldız ÖKTEN
Zonguldak, 2013

ÖZET

Ökten Y, Mide kanserinde radyoterapi sahasına giren böbreklerdeki fonksiyonel değişiklikler, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2013.

Mide kanserinde postoperatif kemoradyoterapi lokal-bölgesel kontrolü ve sağkalımı artıran bir faktördür. Tedaviye bağlı yan etkilerin görüldüğü başlıca organlardan biri de böbrektir. Bu çalışmada mide kanseri tanılı hastalarda radyoterapiye bağlı böbrek parankim hasarını 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve böbrek sintigrafisi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmaya mide kanseri tanısıyla Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran 28 hasta dahil edildi. Radyoterapi öncesi 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve böbrek perfüzyon sintigrafisi ile glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı. Bu tetkikler radyoterapi sonrası 6. ay ve 1. yılda tekrarlandı. Radyoterapi öncesi ve sonrası değerlerin zamanla ve böbreklerin aldığı doz (V20) ile ilişkisi değerlendirildi.

Kreatinin klirensi değerlerinde zamanla anlamlı bir azalma görüldü ($p=0.035$). Bu azalma radyoterapi öncesi – radyoterapi sonrası 6. ay döneminde anlamlı değilken ($p=0.524$), radyoterapi öncesi – radyoterapi sonrası 1. yıl döneminde anlamlılık kazandı ($p=0.013$). Sağ ve sol böbrek glomerüler filtrasyon hızı zaman içinde anlamlı bir değişiklik görülmedi (sırasıyla $p=0.069$ ve $p=0.464$). Toplam böbrek V20 değeri ile kreatinin klirensindeki % değişim hem radyoterapi öncesi – radyoterapi sonrası 6. ay hem de radyoterapi öncesi – radyoterapi sonrası 1. yıl dönemlerinde anlamlı değişiklik göstermedi (sırasıyla $p=0.176$ ve $p=0.901$). Aynı dönemlerde toplam böbrek dozu ile kreatinin klirensindeki % değişim arasında da anlamlı değişiklik görülmedi (sırasıyla $p=0.118$ ve $p=0.954$). Bir taraf böbreğin V20 değeri ile aynı dönemlerde o böbreğin glomerüler filtrasyon hızındaki % değişim araştırıldığında hem sağ böbrek için (sırasıyla $p=0.450$ ve $p=0.385$), hem de sol böbrek için (sırasıyla $p=0.518$ ve $p=0.954$) anlamlı bir değişiklik izlenmedi.

Çalışmamızda radyoterapinin mide kanserli hastalarda böbrek üzerindeki etkileri 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve böbrek sintigrafisi ile gösterilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, radyoterapi, kreatinin klirens testi, böbrek sintigrafisi

ABSTRACT

Ökten Y, Functional changes of irradiated kidneys in gastric cancer, Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Radiation Oncology Thesis, Zonguldak, 2013

Postoperative chemoradiation in gastric cancer improves locoregional control and survival. Kidney is one of the organs that treatment related side-effects are seen. In this study we aimed to evaluate renal parenchymal damage due to radiotherapy in gastric cancer patients with creatinine clearance test and renal scintigraphy.

Twenty-eight gastric cancer patients were enrolled to the study who applied to Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Department of Radiation Oncology. Before radiotherapy, creatinine clearance test and, to get glomerular filtration rate values, renal scintigraphy were done. These examinations were repeated 6 months and 1 year after radiotherapy. The values before and after radiotherapy were evaluated considering the time and renal dose (V20).

Creatinine clearance values lowered significantly after radiotherapy ($p=0.035$). While this reduction was not significant between preRT and 6 months after RT period ($p=0.524$), it was significant between preRT and 1 year after RT period ($p=0.013$). Right and left renal glomerular filtration rate values did not significantly change over time ($p=0.069$ and $p=0.464$, respectively). Change in % of creatinine clearance and total renal V20 value were not correlated both in preRT – 6 months after RT and preRT – 1 year after RT periods ($p=0.176$ and $p=0.901$, respectively). At the same periods also there was not a significant relation between total renal dose and change in % of creatinine clearance ($p=0.118$, $p=0.954$, respectively). When V20 of one kidney and change in % of glomerular filtration rate were evaluated at the same periods, there was no significant change for both right kidney ($p=0.450$, $p=0.385$, respectively), and left kidney ($p=0.518$, $p=0.954$, respectively).

We tried to show the effects of radiotherapy on kidneys in gastric cancer patients with creatinine clearance test and renal scintigraphy in our study.

Key Words: Gastric cancer, radiotherapy, creatinine clearance test, renal scintigraphy

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	ix
TABLO DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anatomi ve Histoloji.....	2
2.2. Epidemiyoloji	5
2.3. Etyoloji.....	5
2.4. Patoloji	6
2.5. Prognostik faktörler	7
2.6. Tümör Yayılımı	9
2.6.1. Doğrudan yayılım	9
2.6.2. Lenfatik yayılım.....	9
2.6.3. Hematojen Yayılım	10
2.7. Klinik	10
2.8. Tanı	11
2.8.1. Anamnez ve fizik muayene	11
2.8.2. Laboratuvar yöntemleri	11
2.8.3. Radyolojik ve endoskopik yöntemler.....	11
2.9. Evreleme	12
2.10. Tedavi	14
2.10.1. Cerrahi.....	14
2.10.2. Adjuvan tedavi	15
2.11. Mide Kanserinde Radyoterapi.....	16
2.11.1. Simülasyon	16

2.11.2. Üç boyutlu radyoterapi	16
2.11.3. Radyoterapi dozları	20
2.11.4. Radyoterapinin böbrek üzerine etkileri	20
2.12. Böbrek Fonksiyonlarını Değerlendirmede Kullanılan Sintigrafik Yöntemler ..	21
2.12.1. Dinamik böbrek sintigrafisi	21
2.12.2. Statik böbrek sintigrafisi.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. 24 Saatlik İdrarda Kreatinin Klirens Testi	23
3.2. Böbrek Sintigrafisi.....	23
3.3. Radyoterapi Tekniği	24
3.4. İstatistiksel analiz	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR.....	36
8. EKLER	47
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa fetö protein
ALP	: Alkalen fosfataz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEA	: Karsino embriyöjenik antijen
CTV	: Klinik hedef volüm
DMSA	: Dimerkapto süksinik asit
DTPA	: Dimerkapto tripenta asetik asit
EC	: Etilen sistein
EDTA	: Etilen diamin tetra asedikasit
EUS	: Endoskopik ultrason
FDG-PET	: Floro deoksi glukoz – Pozitron emisyon tomografisi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama glutamil transferaz
Gy	: Gray
INT	: İntergrup
KK	: Kreatinin klirensi
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf nodu
MAG3	: Merkapto asetil triglisin
MR	: Manyetik rezonans
OIH	: Orto iyodo hippuran
RT	: Radyoterapi
RT1	: Radyoterapi sonrası 1. yıl
RT6	: Radyoterapi sonrası 6. ay
RTÖ	: Radyoterapi öncesi
SEER	: Surveillance, epidemiology and end results
V20	: 20 Gy üzerinde doz alan volüm yüzdesi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YART	: Yoğunluk ayarlı radyoterapi

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Midenin anatomisi	2
Şekil 2: Midenin şematik görünümü.....	3
Şekil 3: Mide Lenf Nodlarının Anatomik Yerleşimi	4
Şekil 4: Böbrek sintigrafisi görüntüleri.....	24
Şekil 5: Doz volüm histiogramı.....	25

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Mide Kanseri TNM Evrelemesi (AJCC 2010)	13
Tablo 2: Gastroözefageal bileşke tümörlerinde radyoterapi hacimleri.....	17
Tablo 3: Kardia, proksimal 1/3 mide tümörlerinde radyoterapi hacimleri	18
Tablo 4: Korpus, orta 1/3 mide tümörlerinde radyoterapi hacimleri	19
Tablo 5: Korpus, orta 1/3 mide tümörlerinde radyoterapi hacimleri	19
Tablo 6: Antrum, pilor, distal 1/3 mide tümörlerinde radyoterapi hacimleri	20
Tablo 7: Hastaların klinik özellikleri	27
Tablo 8: RT öncesi ve sonrası 24 saatlik idrarda KK karşılaştırılması.....	28
Tablo 9: RT öncesi ve sonrası böbrek sintigrafilerinde GFR değerleri	28
Tablo 10: Toplam böbrek V20 değeri ve total böbrek ortalama dozunun KK % değişimi ile ilişkisi.....	29
Tablo 11: Sağ/sol böbrek V20 değeri ile sağ/sol böbrek %GFR değişimi ile ilişkisi	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mide kanseri dünyada 5. sıklıkta gözlenen kanser olup kanserden ölümlerde 2. sırada yer almaktadır (1,2). Midede izlenen malign tümörlerin %90-95'i adenokarsinomdur. 5 yıllık sağkalım %20'den azdır. Tanı konulduğunda hastaların %90'nı ileri evredir. İleri evre mide kanserlerinde tedavide neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin birlikte kullanılmasının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3-6).

Radyoterapinin amacı; tümör hücrelerine planlanan maksimum doz verilirken, normal dokuların da maksimum düzeyde korunmasıdır. Üç-boyutlu konformal radyoterapi ile tümörün ve hasta anatomisinin üç-boyutlu görüntülemesi sağlanarak, komşu kritik organlar daha fazla korunurken hedef volümlere daha uygun doz verilmesi mümkün olmuştur.

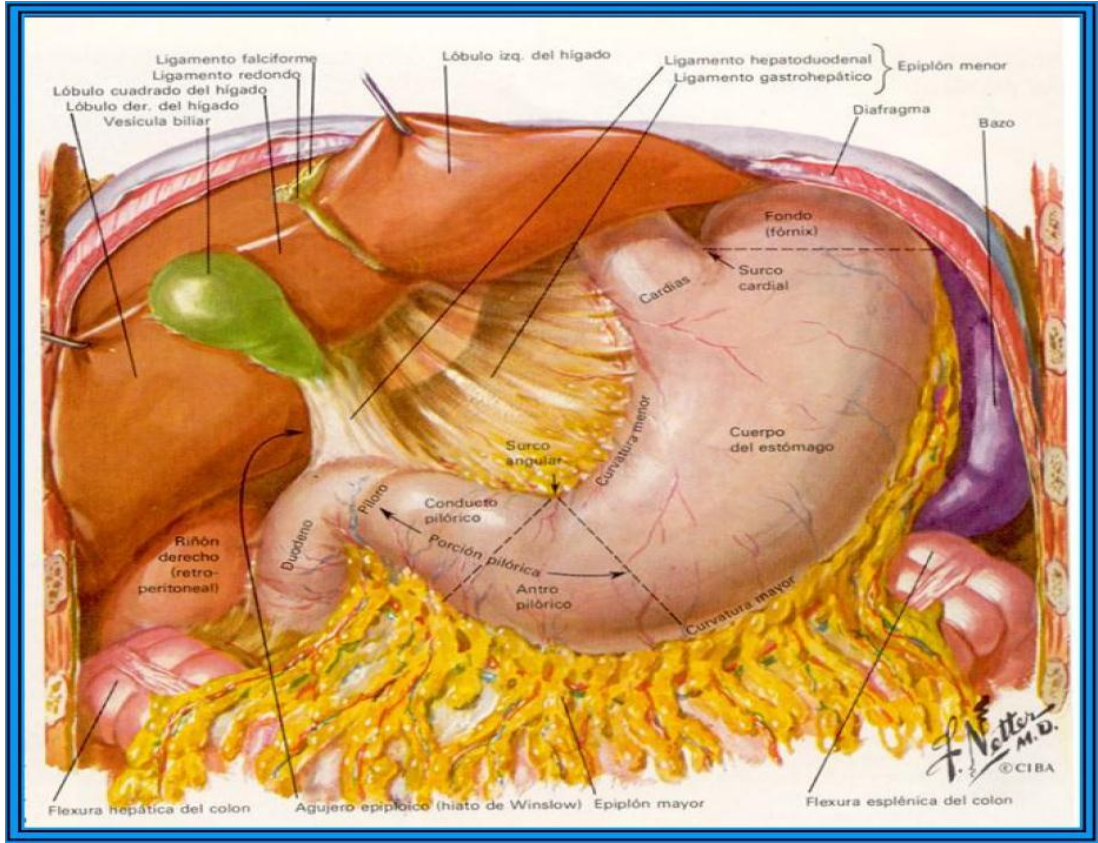
Mide kanseri için yapılan radyoterapide tedavi alanına giren organlardan biri de böbreklerdir. Hastanın gördüğü tedaviye bağlı olarak böbreklerde glomerüler filtrasyon hızının azalmasından malign hipertansiyona kadar uzanabilen sonuçlar görülebilir. Radyasyona bağlı olarak ortaya çıkan nefropatinin etkileri genellikle geç dönemde ortaya çıkar (7).

Çalışmamızdaki amaç, mide kanseri radyoterapisi esnasında tedavi alanı içine giren böbrek hacmine bağlı oluşabilecek doku hasarın kreatinin klirensi ve böbrek sintigrafisi ile değerlendirilmesidir. Bu amaçla; Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'na başvuran mide kanseri tanısıyla radyoterapi uygulanan 28 hasta prospektif olarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi ve Histoloji

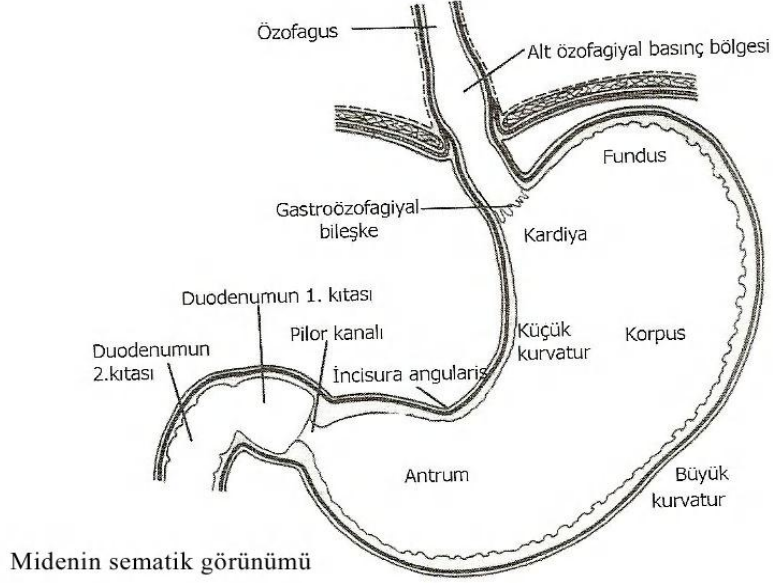
Mide gastroözefageal bileşmeden başlar, pilorda sonlanır (8). Midenin ön ve arka duvarı yüzeyden peritonla sarılıdır. Ön duvarın sağ tarafı karaciğer ve karın ön duvarı ile sol tarafı ise diafragma aracılığı ile sol akciğerin tabanı, kaburgalar ve bunlar arasında kalan interkostal aralıklar ile komşuluk yapar. Arka duvar diafragma, dalak, sol böbrek ve böbrek üstü bezi, pankreas, mezokolon transversum ve fleksura coli sinistra ile komşuluk yapar (Şekil 1) (9).



Şekil 1: Midenin anatomisi

Mide; kardia, fundus, korpus, antrum ve pilordan oluşur. Kardiya, özofagus ile midenin birleşme yeridir. Fundus, kardiyanın solu ve üst kısmında kalan midenin en üst kısmıdır. Korpus, fundus ile incisura angularisden geçen yatay hat arasında

kalan bölgedir. Antrum, bu yatay hat ile pilor arasında kalan bölümdür. Pilor ise mideden duodenuma geçiş bölgesidir (Şekil 2).



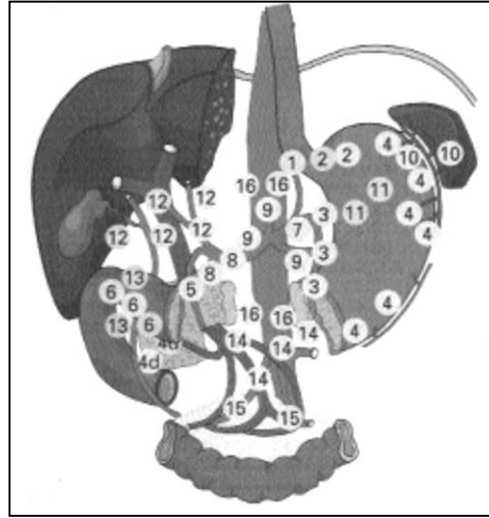
Şekil 2: Midenin şematik görünümü

Midenin beslenmesi T12, L1 seviyesinden ayrılan çölyak trunkus ve dalları tarafından sağlanır. Mideyi besleyen çölyak trunkustan ayrılan sol gastrik arter, en kalın daldır ve küçük kurvaturda sağ gastrik arter ile anastomoz yaparak alt özofagus, mide ön arka yüzü ve kardiayı besler. Ana hepatik arterden dallanan sağ gastrik arter, midenin alt kısmının ön arka tarafını ve duodenum 1. kısmını besler. Gastroduodenal arterin dalı olan sağ gastroepiploik arter, büyük kurvaturda splenik arterin dalı olan sol gastroepiploik arter ile anastomoz yapar. Splenik arterin son kısmından çıkan ince dallar ve splenik arterin fundusa giden dalları da midenin beslenmesinde yer alırlar. Arterler ile aynı isimlendirilen venler sıklıkla superior mezenterik vene dökülürler, sağ gastroepiploik ven ise genelde splenik vene dökülür.

Lenfatik drenaj öncelikle midenin iç kısmında yani mukozal, submukozal ve sonra da subseroz ağları dolaştıktan sonra mide dışındaki en yakın lenf nodlarına, oradan da mide arterlerine eşlik ederek çölyak, splenik, suprapankreatik, porta hepatis ve gastroduodenal bölgelerdeki lenf nodu istasyonlarına drene olurlar (10).

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 (Şekil 3) (11,12).



Şekil 3: Mide Lenf Nodlarının Anatomik Yerleşimi

Perigastrik lenf nodlarına (N1) 1-6 numaralı lenfatikler dahildir. Ekstraperigastrik (perivasküler) lenf nodlarını (N2) ise 7-11 numaralı lenfatikler oluşturur. Geriye kalan 12-16 numaralı lenfatikler ise N3 lenfatikleri meydana getirir.

Mide duvarı 5 tabakadan oluşmaktadır. İçten dışa doğru bu tabakalar; mukoza, submukoza, muskularis propria, subseroza ve serozadır. Mukoza da, muskularis mukoza ve lamina propria ile 2 kısımdan oluşur. Muskularis mukoza, yüzeysel epitelyum ve bez epitelden oluşurken lamina propria, elastik liflerden ve bağ dokusu elemanlarından meydana gelir. Midenin esas epiteli, tek katlı uzun silindirik epitelidir. Gastroözefageal bileşke ise özefagusun çok katlı skuamoz epitel ile sınırdır. Mide mukoza hücrelerinin %44'ü esas hücrelerden, %40'ı mukus hücrelerinden, %13'ü pariyetal hücrelerden ve %3'ü de endokrin hücrelerinden meydana gelir. Submukoza; geniş bir damar, sinir ağı ile elastik lifler ve bağ dokusu

elemanlarından oluşmaktadır. Muskularis propria; dışta longitudinal, ortada sirküler ve içte oblik şekilde dizilen kas tabakasıdır. Sirküler lifler antrum ve pilorda daha da kalınlaşarak sfinkteri oluştururlar. Subseroza, fibroadipoz dokudan oluşmaktadır. Seroza ise visseral peritondur.

2.2. Epidemiyoloji

Mide kanseri incidansı ve mortalite oranları son yıllarda azalma göstermekle birlikte dünyada 5. sıklıkta gözlenen kanser olup kanser ölümlerinde 2. sırada yer almaktadır (13,14).

Mide kanseri incidansı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Japonlarda hastalık epidemik boyutlardadır ve görülme sıklığı 70/100.000'dir (12). Çin, Kore, Kazakistan gibi ülkelerde daha sık görülürken, Kuveyt, İsrail ve Amerika'da hastalık incidansı düşüktür (15,16).

Mide kardial veya proksimal mide tümörleri giderek artmasına karşın mide antrum ve korpus tümörlerinin sıklığı giderek azalmaktadır (17). Bu durumun, gastroözefageal reflü ve sonucunda Barrett özefagusu oluşumunun rol oynamasıyla mide kardial tümörlerinin midenin diğer bölgelerine göre göreceli artışa neden olması hipotezi kabul görmektedir (18).

Mide kanserinde erken tanı alan hastaların sağ kalımı yüksek olmaktadır. Bu durum tabii ki erken tanı ve tıbbi hizmetin kalitesi ile doğru orantılıdır. Evre I de tanı oranı ABD'de %23 iken, Japonya'da %43'dür. 5 yıllık sağ kalım ABD'de %19, Avrupa'da %22, Japonya'da %43'dür (18).

2.3. Etyoloji

Mide kanseri erkeklerde daha sıktır. Erkek / kadın oranı 2/1'dir. 30 yaşından önce nadir görülür iken 6. dekattan sonra görülme sıklığı artar (19,20).

Bölgesel diyet alışkanlığı ve çevresel risk faktörleri mide kanseri gelişimi üzerinde önemli role sahiptir. Toprak, su, tütsülenmiş yiyecekler, tuzlu beslenme, alkol, sigara, mantar gibi toksinler, kötü ağız hijyeni bu faktörlerden bazılarıdır (21).

Helikobakter pilori enfeksiyonunun artmış mide kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22).

Hereditör faktörler ve ırk, A kan grubu, Li-Fraumeni sendromu, pernisiyöz anemi, aklorhidri, kronik atrofik gastrit, intesrinal metaplazi, hipertrofik gastrit, düşük sosyoekonomik düzey, daha önceden benign hastalık nedeniyle yapılmış subtotal gastrektomi ve villöz adenomlar diğer risk faktörleridir (23-25).

Japonya, Kore, Kolombiya gibi ülkelerde mide kanseri diğer ülkelerden daha sık görülmektedir (26,27). 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, yüksek karbonhidrat, düşük protein tüketimi mide kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (28-30).

2.4. Patoloji

Mide kanserlerinin %90-95'i müsin salgılayan hücrelerden köken alan adenokarsinomdur. Lenfoma %4 ile ikinci en sık rastlanan malignitedir. Yüzde 1 oranında ise leiomyosarkom, karsinoid tümör, adenoakantom ve skuamöz hücreli karsinom görülür (8).

Günümüzde mide karsinomları için kabul edilmiş tek bir sınıflama biçimi yoktur. Yine de mide karsinomları genel anlamda mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken veya ilerlemiş mide karsinomu olarak ayrılmaktadır. Erken mide karsinomu mide karsinomunun lenf düğümü tutulumu ve hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın karsinomun mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalar için kullanılmaktadır (31).

Gastrik adenokarsinomlar hem mikroskopik (Lauren ve WHO sınıflandırması) hem de makroskopik (Borrmann 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 prevalansının yüksek olduğu bölgelerde daha sıktır ve

prognozu diffüz tipten daha iyidir. Diffüz tip genelde genç hastalarda ve özellikle kardiada gözlenir (32,33).

WHO sınıflamasına göre ise mide karsinomları 4 grupta incelenir (34):

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

Borrman sınıflaması mide kanserini makroskopik özelliklerine göre sınıflandırır. Buna göre 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 (33,34).

2.5. Prognostik faktörler

Mide kanseri insidansının erkeklerde kadınlara oranla 2 kat daha yüksek olduğu bilinmektedir, ama cinsiyetin prognoza etkisi nadirdir (35,36). Mide kanseri çalışmalarının bazılarında sağkalımda cinsiyet ile oluşan bir farklılık saptanmamışken, bazılarında ise kadınlarda daha iyi bir prognoz olduğu gösterilmiştir (35-37).

Mide kanseri daha çok ileri yaş grubunda meydana gelmektedir ve genellikle 60 yaşın üzerinde pik yapmaktadır (38). Yapılan bazı çalışmalarda mide kanserli hastaların genç ve ileri yaş gruplarında makroskopik tip, evre, rezektabilite ve kürabilite yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmemişken, bazı çalışmalarda ise 40 yaşından daha genç hastalarda prognoz daha kötü olduğu saptanmıştır (39,40).

A kan grubu bireylerde O grubuna göre mide kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Beş yıllık yaşam süresi A kan grubu olan kimselerde O grubuna göre sırasıyla % 19'a karşı % 9 olarak daha iyidir. Hyung ve ark. 1710 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında, fazla sayıda kan transfüzyonu yapılan hastalarda multivaryant analizde transfüzyonun kötü prognoz ve rekürrenste bağımsız risk faktörü olduğunu rapor edilmiştir (41). Perioperatif kan transfüzyonunu mide kanseri ve diğer kanserlerde olumsuz etkisi olduğu bildirilmekle birlikte; henüz kesin bir fikir birliği mevcut değildir (42).

Mide kanserinde prognozu belirleyen faktörlerin başında hastalığın evresi gelir. Erken evrelerde prognoz oldukça iyidir. Genellikle evre I hastalarda 5-yıllık sağkalım %90 civarında olmakta iken, evre IV hastalar için bu oran %10'u aşmamaktadır (43).

Prognostik faktörlerin en önemlisi lenf bezleri tutulumu ve seroza invazyonudur. Primer lezyona komşu minimal lenf nodu tutulumunda prognoz primer lezyona uzak ve çok sayıda lenf nodu tutulumundan daha iyidir (44,45).

Küçük olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir. Bunun daha çok invazyon derinliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (46). Proksimal bölgeye yerleşen tümörlerin çoğu ileri evre tümörlerdir ve distal bölge tümörlerine göre prognozları daha kötüdür. Proksimal bölge tümörlerinin daha kötü diferansiye olması ve mediastinal ve periözofagiyal lenfatik yayılım yapma eğilimleri, tanının daha ileri evrede konulmasına bağlanmıştır. Proksimal mide kanserli hastaların rezeke edilmesi de anatomisinden dolayı zor, tehlikeli ve standart cerrahi yöntemlerine sıklıkla uymamaktadır. Antral bölge tümörlerinde, pilorik obstruksiyona bağlı erken teşhis edilmesi, iyi prognoza etkilidir.

İyi diferansiye tümörlerin kötü diferansiye tümörlere nazaran prognozları daha iyidir. Son yayınlarda ise UICC (Union International Centre Cancer) histopatolojik evrelemenin yaşam süresini etkilemekten ziyade rezektabiliteyi etkilediği bildirilmektedir (47,48).

Ülseratif kanserlerin prognozunun daha iyi, infiltratif tip kanserlerin prognozunun daha kötü olduğu bildirilmektedir. Ülsere lezyonların ağrı ve kanamaya sebep olması nedeniyle erken teşhis edilmesi prognozun iyi olmasında etkili bir faktördür. Otsuji ve ark. infiltratif tipte yaşam sürelerinin belirgin şekilde kötü olduğunu ve en sık rekürrens peritoneal yayılım şeklinde olduğunu belirtmişlerdir (49).

Tutulan lenf bezinin bölgesi ve tutulan lenf bezi sayısı önemlidir. Lenf nodu (LN) tutulumu sağkalımı çok belirgin etkilemektedir. 5 yıllık sağkalım LN (-) olgularda % 50 iken LN (+) olgularda % 10'a düşer, tümör invazyonunu gösteren LN sayısı nodal evreden daha önemlidir (45). Lokal kontrolü sağlamadaki yetersizlik, yetersiz LN diseksiyonu ile ilişkili görülmektedir. Siewert ve ark.'na göre evrelemelerin doğru yapılması için en az 15 LN çıkarılmalıdır (50).

Mide kanserli hastalarda preoperatif albümin ve hemoglobin seviyeleri bakılarak yapılan değerlendirmelerde, albümin ve hemoglobin seviyelerinin düşük olmasının bağımsız olarak prognozu olumsuz etkileyebileceği gösterilmiştir (51).

Cerrahinin prognoza etkisi incelendiğinde geride makroskopik ve mikroskopik tümör bırakmayan rezeksiyonun, yaşam süresini belirlemedeki etkinliğinde şüphe yoktur. Ayrıca D2 lenfadenektominin prognozu olumlu etkilediği gösterilmiştir (52,53). Küratif rezeksiyon, en etkili prognostik faktörlerden biri olarak düşünülmektedir. Küratif rezeksiyon yapılan vakalarda ortalama yaşam süresi 35 ile 75 ay arasında değişmektedir. Nonküratif rezeksiyonlarda ortalama yaşam süresi 7-11 ay arasındadır. Palyatif gastroenterostomi veya laparotomi yapılan hastalarda ise 3-5 aydır (54).

İlerlemiş mide kanserli, küratif rezeksiyonun mümkün olmadığı hastalarda prognozu etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar primer tümörün büyüme hızı, tümör yaygınlığı, karacigere metastaz varlığı, serum bilirubin seviyesi, asit varlığı, zayıflama, anemi gibi sistemik semptomların derecesi ve hastanın performans durumudur (43,55).

2.6. Tümör Yayılımı

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. Peritona implantasyon yoluyla yayılır.

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.

2.6.3. Hematojen Yayılım

Bu yolla en sık karaciğer olmak üzere akciğer, kemik, adrenal ve deri metastazları görülür.

2.7. Klinik

Erken evre mide kanseri; yayılımın mukoza ve submukozada sınırlı olduğu durumdur ve genellikle asemptomatik seyrederek. Mevcut semptomlar ise genelde dispeptik yakınmalardır ve peptik ülser hastalığıyla aynı seyri gösterir. Belirti ve bulguların olmadığı %5 hastada, asit inhibe edici ilaçların kullanılması tanının gecikmesine neden olmaktadır (56,57).

İleri evre mide kanseri hastalarının çoğu semptomatik seyrederek. %95'inde istahsızlık ve kilo kaybı mevcuttur (58). Erken doyma, epigastrik ağrı, disfaji, bulantı, kusma, üst gastrointestinal sistem kanaması görülür (56). Kaşeksi, tümörün kütesine, yerleşim yerine ve salınan sitokinlere bağlı olabilir. Semptomlar %20 hastada 1 yıldan fazla sürer. Hepatomegali, asit ve alt ekstremitelerde ödem çok geç dönemde ortaya çıkmaktadır (56,58).

İleri dönemlerde hastaların yarısında uzak metastaz görülür ve bunların %40'ı karaciğere olmaktadır. Fizik muayenede sert ve nodüllü hepatomegali, laboratuvar olarak yüksek ALP, GGT tespit edilmektedir. Daha az oranda da sırasıyla akciğer, periton, kemik iliği, böbrek, kemik, mesane metastazları tespit edilmektedir. Fizik muayene ile tespit edilebilen ve kuvvetle mide kanseri metastazına işaret eden ve ilk kez tarif edenin adını alan özel metastaz odakları tespit edilmiştir. Bunlar:

- Virchow nodülü: Uzak lenfojen yayılıma bağlı, duktus torasikus yoluyla sol supraklaviküler lenf bezi metastazıdır.
- Sister Mary Joseph nodülü: Göbeğin ve etraf derinin infiltrasyonu sonucu oluşur.
- Irish nodülü: Sol aksiler lenf bezi metastazıdır.
- Krukenberg tümörü: Periton boşluğuna dökülen tümör hücrelerinin overlere yayılması sonucu oluşur.
- Blummer rafı: Tümör hücrelerinin rektouterin fossaya yayılması sonucu oluşan uzak metastazlar olarak kabul edilir (18).

2.8. Tanı

2.8.1. Anamnez ve fizik muayene

Mide kanserinin tanısında izlenmesi gereken ilk basamak anamnez ve fizik muayenedir. Hastada kilo kaybı, karın ağrısı, disfaji, bulantı, kusma, istahsızlık, hemotokezya, melena, erken doyma gibi semptomlar sorgulanmalı ayrıca özgeçmişinde helicobakter pilori enfeksiyonu sorgusu da yapılmalıdır. Wanebo ve ark.'nın çalışmasında, mide kanserli 18.000'den fazla hastanın semptomlarını incelemiştir. Kilo kaybı %62, karın ağrısı %52, bulantı %34, iştahsızlık %32, yutma güçlüğü %26, melena %20, çabuk doyma hissi %18, ülser tipi ağrı %17 ve alt ekstremiteler de şişlik %6 hastada saptanmıştır (59).

2.8.2. Laboratuvar yöntemleri

Hastalarda rutin olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimyasal ve hematolojik testler istenmelidir. Çoğu hastada hemogram sonucu olarak anemi görülür. Bu anemi gizli kanama sebebi ile demir eksikliği anemisi şeklinde ortaya çıkar. Gaitada gizli kan da sıklıkla pozitifdir (60). Belirgin metastatik hastalık olmadığı sürece karaciğer fonksiyon testlerinde özellik saptanmaz. Metastatik hastalık varlığında alkalen fosfataz düzeyinde artış beklenebilir. Erken doyma hissi ve ağrı nedeniyle tümör malnütrisyona ve hipoalbuminemiye yol açabilir (61). Tümör markerları CEA, CA125, CA19-9 ve CA72-4 özgünlük ve özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle tanı amacıyla rutin tetkik olarak kullanımı önerilmemektedir. CEA, AFP ve CA19-9 hastaların yaklaşık %30'unda yüksek bulunur. Bu markerlar özellikle metastatik veya rezektabl olmayan tümörlerde yüksektir (62).

2.8.3. Radyolojik ve endoskopik yöntemler

Üst gastrointestinal sistem endoskopik incelemesi tümörün direk gözlemlenebilmesi ve patolojik tanı için biyopsi olanağı nedeni ile önemlidir. Erken mide kanserini yakalama oranı hem ülkemizde hem de Batı ülkelerinde düşüktür. Bunun nedeni

Japonya'da olduğu gibi taramalarının yapılmamasıdır. BT, MR görüntüleme ve endoskopik ultrasonografi (EUS) metastatik hastalığın tanınmasında daha yararlıdır (63). Abdominal BT görüntülemesi, tümör büyüklüğü ve bölgesel lenf nodu tutulumundan çok uzak metastazların özellikle karaciğer metastazlarına tanı konulmasında gereklidir. Tümör büyüklüğü ve nodal durumu göstermede değişik araştırmacıların BT görüntülemesi ile farklı sonuçları mevcuttur; tümör büyüklüğü konusunda %43-70, lenf nodu tutulumu açısından da %65-97 oranında özgünlük ve %49-90 oranında özgüllük gösteren sonuçlar elde edilmiştir (64,65). EUS, bölgesel nodal tutulum yanında özellikle erken evrelerde tümörün invazyon derinliğini göstermede de başarılıdır; tümör büyüklüğünü saptamada %77-93, lenf nodu durumunu saptamada ise %65-90 başarı göstermektedir (66,67). İki yönlü direk akciğer grafisi akciğer metastazlarını dışlamak için rutin olarak istenmelidir. Toraks BT proksimal yerleşimli mide kanserlerinde özefagus yayılımını ve bölgesel lenf nodu tutulumunu ortaya koymak için istenmelidir. FDG-PET primer hastalığı ve periton yayılımını ortaya koymada klinik başarısı kanıtlanmamış olsa da seçilmiş hastalarda uzak metastaz taramak için kullanılabilir (68,69). Neoadjuvan tedavi uygulanacak hastalarda evreleme laparoskopisi, EUS ile müküler tabaka tutulumu ve daha ileri invazyon gösteren hastalarda BT ile gösterilememiş periton metastazlarını ortaya çıkarabilir (70,71).

2.9. Evreleme

Evrelemede fizik muayene, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, endoskopi ve diğer görüntüleme yöntemleri (toraks-abdomen-pelvik BT, laparoskopisi) kullanılır. PET de kullanılabilir ancak özellikle münöz ve diffüz kanserlerde yalancı negatif sonuç verebilir (72).

Evrelemede TNM evrelemesi kullanılır. Tablo 1'de Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) 2010 TNM evrelemesi özetlenmiştir (73).

Tablo 1: Mide Kanseri TNM Evrelemesi (AJCC 2010)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör lehine bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ, lamina propria invazyonu olmayan intraepitelyal tümör
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 konnektif doku invazyonu
T4	Seroza (visseral periton) veya komşu yapılara invazyon T4a: seroza (visseral periton) invazyonu T4b: komşu yapı invazyonu
Nx	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-2 bölgesel lenf nodu metastazı
N2	3-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N3	7 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı N3a: 7-15 bölgesel lenf nodu metastazı N3b: 16 ve üzeri bölgesel lenf nodu metastazı
M0	Uzak metastaz olmaması
M1	Uzak metastaz 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	T4bN2M0, T4bN3M0, T4aN3M0
Evre IV	M1

2.10. Tedavi

2.10.1. Cerrahi

Lokalize mide kanserinde tedavi cerrahidir (13,24). Hastaların %25-40'ı küratif cerrahiye uygundur (8,74). 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 (8). Erken mide kanseri olarak kabul edilen mukozaya veya submukozaya sınırlı hastalarda lenf nodu metastazı olasılığı oldukça düşüktür.

Distal lezyonlar (korpus ve antrum) için subtotal gastrektomi tercih edilirken, proksimal lezyonlar (kardia) için total gastrektomi tercih edilir. Pankreas ve dalak sadece invazyon varlığında çıkarılmalıdır. Proksimal büyük kurvatur ve fundus yerleşimli lezyonlarda splenik hilus lenf nodlarının çıkarılması için splenektomi gereklidir.

Japon Mide Kanseri Araştırma Cemiyeti (JRSGC) tarafından mide kanserlerinin patolojik değerlendirilmesinde bazı temel kurallar belirlenmiş ve bu temel kurallar AJCC ile Kansere Karşı Ulusal Birlik (IUAC) komiteleri tarafından da kabul edilmiştir (75). Buna göre;

- R0 Rezeksiyon: Makroskopik ve mikroskopik komplet rezeksiyonu
- R1 Rezeksiyon: Mikroskopik olarak rezidü bırakarak rezeksiyonu
- R2 Rezeksiyon: Makroskopik olarak tümör bırakarak rezeksiyon şeklinde tanımlanmıştır.

JRSGC'ye göre midenin lenf bezlerinin istasyonlarına göre N1'den N3'e kadar sınıflandırılır. Bu sıralamaya paralel olarak;

- D0: N1 grup lenfatiklerin **tamamının çıkarılmadığı** diseksiyon
- D1: N1 grup lenfatiklerin **tamamının çıkarıldığı** diseksiyon.
- D2: N2 grup lenfatiklerin **tamamının çıkarıldığı** diseksiyon.
- D3: N3 grup lenfatiklerin **tamamının çıkarıldığı** diseksiyon olarak tanımlanmaktadır.

Lenf nodu diseksiyonu konusunda değişik görüşler mevcuttur. Bölgesel lenf nodlarının çıkarılması konusunda genel bir fikir birliği mevcut olmasına rağmen Kore ve Japonya'da daha agresif bir cerrahi gerektiren D2 diseksiyon standart olarak

kabul edilmektedir. Genişletilmiş lenf nodu diseksiyonunun kür şansını artırdığı çalışmalar olduğu gibi postoperatif morbidite ve mortaliteyi arttırdığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (76). Operasyonu tolere edebilecek hastalarda postoperatif bakımın iyi yapıldığı, bu konuda özelleşmiş merkezlerde D2 diseksiyon yapılması önerilmektedir (72). En az 15 adet lenf nodu çıkarılmalıdır ve en az 5 cm'lik distal ve proksimal cerrahi sınır negatifliği sağlanmalıdır (77).

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 (73,78-80).

Adjuvan kemoterapinin (KT) tek başına kullanımı konusunda yapılan büyük araştırmaların hiçbirinde anlamlı sağ kalım avantajı ve lokal hastalığın kontrolü üzerine etki saptanamamıştır (81-83).

İntergrup 0116 çalışması (INT-0116) gastrik kanserde postoperatif radyoterapinin (RT) önemini ortaya koymuştur (6). Bu çalışmaya mide veya gastroözefageal bileşkede evre IB-IV, M0 adenokarsinomlu 558 hasta dahil edilmiştir. Tam rezeksiyon sonrası hastalar adjuvan kemoradyoterapi (KRT) veya gözlem koluna randomize edilmiştir. Adjuvan tedavi olarak 5 gün, günlük 5-FU ve lökoverin, arkasından 25 fraksiyonda 45 Gy RT ve RT'nin ilk 4 günü ile son 3 gününde 5-FU ve lökoverin, RT sonrası 2 kür daha 5-FU ve lökoverin uygulanmıştır. Üç yıllık takip sonrasında adjuvan tedavi kolunda hastalısız sağkalım (%48'e karşın %31, $p<0.01$) ve genel sağkalımda (%50'ye karşın %41, $p<0.03$) anlamlı artış gözlenmiştir. Bu çalışma ile evre IB-IV, MO hastalarda postoperatif KRT standart olarak uygulanmaya başlamıştır. Bu çalışmanın yayınlanmasından sonra Kozak ve ark. INT-0116 çalışmasının gastrik kanserli hastalardaki sağkalım etkisini araştırmıştır (84). 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. Bu çalışmalar ışığında T1N0M0 hastalarda tek başına cerrahi yeterli iken, T2-4 ve veya N(+) hastalarda postoperatif KRT uygulanması önerilir. Bu hasta grubunda medikal olarak cerrahiye uygun olmayanlara eşzamanlı KRT uygulanır. Metastatik hastalıkta palyatif tedavi yapılabilir (73).

2.11. Mide Kanserinde Radyoterapi

RT'nin amacı; çevre sağlam dokuya en az zararlı ölçülmüş radyasyon dozunun tümör volümüne veya lokal yinleme riski yüksek olan bölgeye verilmesidir. Tüm diğer kanserlerde olduğu gibi mide kanseri RT'de de anatomi, tümör yayılım karakteristiği, nüks olasılıkları, nüks görülebilecek bölgeler ve kritik organ dozları iyi bilinmelidir.

2.11.1. Simülasyon

Simülasyon ve her tedavi öncesi 3 saatlik açlık gerekmektedir. Hasta supin pozisyonda ve kollar yukarıda olacak şekilde vakumlu yatak veya T-board ile sabitlenir. Üç boyutlu konformal RT yapılacak olan hastalarda BT işaretleyicilerinin yerleştirileceği noktalar ve lazer çizgileri hasta üzerine işaretlenir, işaretleyiciler hasta üzerine yapıştırıldıktan sonra BT çekilir. Çekilen BT görüntüleri planlama bilgisayarına aktarılır. Planlama bilgisayarında tedavi planı yapılan hastanın bilgileri ve görüntüleri tedavi cihazına gönderilir. Tedavi cihazında gerekli kaydırmalar yapıp tedavi alanı oturtulduktan sonra hasta tedaviye alınır.

2.11.2. Üç boyutlu radyoterapi

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 5 cm temiz cerrahi sınır elde edilmişse lenf nodu bölgeleri alana dahil edilmeyebilir. Tümör yerleşimi ve evrelerine göre tedavi edilecek alanlar aşağıdaki tablolarda (tablo 2, tablo 3, tablo 4, tablo 5) özetlenmiştir (73).

Tablo 2: Gastroözefageal bileşke tümörlerinde radyoterapi hacimleri

T/N evresi	Tümör yatağı hacmi	Nodal hacimler
T2N0* (subseroza invazyonlu)	Medial sol hemidiafram, komşu pankreas gövdesi	Lenf nodu alınmaz yada perigastrik, periözefageal**
T3N0*	T2N0'da olduğu gibi	Lenf nodu alınmaz yada perigastrik, periözefageal, mediastinal veya çölyak**
T4N0*	T3N0 gibi + 3-5 cm marjinle tutunduğu bölgeler	Tutunduğu bölge ile ilişkili nodlar ± perigastrik, periözefageal, mediastinal ve çölyak
T1-2 N(+)	T1 için endike değil, subserozaya uzanan T2 için yukarıda anlatıldığı gibi	Periözefageal, mediastinal, proksimal perigastrik, çölyak
T3-4 N (+)	T3-4N0'da olduğu gibi	T1-2N(+) ve T4N0'daki gibi

* >5 cm. temiz cerrahi sınır sağlanmışsa rezidü midenin alan içine alınması opsiyoneldir.

**T2-3N0 lezyonlar için yeterli diseksiyon yapılmışsa (D2 diseksiyon) ve 10-15 lenf nodu patolojik olarak incelenmişse opsiyonel olarak dahil edilebilir.

Tablo 3: Kardia, proksimal 1/3 mide tümörlerinde radyoterapi hacimleri

T/N evresi	Tümör yatağı	Nodal hacimler
T2N0* (subseroza invazyonlu)	Medial sol hemidiafram, komşu pankreas gövdesi (\pm kuyruk)	Lenf nodu alınmaz yada perigastrik
T3N0*	T2N0'da olduğu gibi	Lenf nodu alınmaz yada perigastrik, opsiyonel: periözefageal mediastinal, çölyak**
T4N0*	T3N0 gibi + 3-5 cm marjinle tutunduğu bölgeler	Tutunduğu bölge ile ilişkili nodlar \pm perigastrik, periözefageal, mediastinal ve çölyak
T1-2 N(+)	T1 için endike değil, subserozaya uzanan T2 için yukarıda anlatıldığı gibi	Perigastrik, çölyak, splenik, suprapankreatik \pm periözefageal, mediastinal, pankreatikoduodenal ve porta hepatis***
T3-4 N(+)	T3, T4 N0'da olduğu gibi	T1-2N(+) ve T4N0'daki gibi

* >5 cm. temiz cerrahi sınır sağlanmışsa rezidü midenin alan içine alınması opsiyoneldir.

** T2-3N0 lezyonlar için yeterli diseksiyon yapılmışsa (D2 diseksiyon) ve 10-15 lenf nodu patolojik olarak incelenmişse opsiyonel olarak dahil edilebilir.

*** Lenf nodu tutulumu minimal olan hastalarda (örneğin 10-15 lenf nodundan 1-2 tanesi tutulu) pankreatikoduodenal ve porta hepatis lenf nodları düşük risk altındadır bu nedenle alana dahil edilmeyebilir. Tümör özefagusa uzanmışsa periözefageal ve mediastinal lenf nodları risk altındadır.

Tablo 4: Korpus, orta 1/3 mide tümörlerinde radyoterapi hacimleri

T/N evresi	Tümör yatağı	Nodal hacim
T2N0* (subseroza invazyonlu)	Rezidü mide + pankreas gövdesi (\pm kuyruk)	Lenf nodu alınmaz yada perigastrik; opsiyonel: splenik, suprapankreatik, pankreatikoduodenal, porta hepatitis ve çölyak*
T3N0	T2N0'da olduğu gibi	T2N0'da olduğu gibi
T4N0	T3N0 gibi + 3-5 cm marjinle tutunduğu bölgeler	Tutunduğu bölge ile ilişkili nodlar \pm perigastrik, çölyak, splenik, suprapankreatik, porta hepatitis ve pankreatikodeudenal
T1-2 N (+)	Rezidü tm/T2'de tümör yatağı	Perigastrik, çölyak, splenik, suprapankreatik, porta hepatitis ve pankreatikodeudenal
T3-4 N(+)	T3-4 N0'da olduğu gibi	T1-2 N(+) ve T4N0'da olduğu gibi

*T2-3N0 lezyonlar için yeterli diseksiyon yapılmışsa (D2 diseksiyon) ve 10-15 lenf nodu patolojik olarak incelenmişse opsiyonel olarak dahil edilebilir.

Tablo 5: Korpus, orta 1/3 mide tümörlerinde radyoterapi hacimleri

T/N evresi	Tümör yatağı	Nodal hacim
T2N0* (subseroza invazyonlu)	Rezidü mide + pankreas gövdesi (\pm kuyruk)	Lenf nodu alınmaz yada perigastrik; opsiyonel: splenik, suprapankreatik, pankreatikoduodenal, porta hepatitis ve çölyak*
T3N0	T2N0'da olduğu gibi	T2N0'da olduğu gibi
T4N0	T3N0 gibi + 3-5 cm marjinle tutunduğu bölgeler	Tutunduğu bölge ile ilişkili nodlar \pm perigastrik, çölyak, splenik, suprapankreatik, porta hepatitis ve pankreatikodeudenal
T1-2 N (+)	Rezidü tm/T2'de tümör yatağı	Perigastrik, çölyak, splenik, suprapankreatik, porta hepatitis ve pankreatikodeudenal
T3-4 N(+)	T3-4 N0'da olduğu gibi	T1-2 N(+) ve T4N0'da olduğu gibi

*T2-3N0 lezyonlar için yeterli diseksiyon yapılmışsa (D2 diseksiyon) ve 10-15 lenf nodu patolojik olarak incelenmişse opsiyonel olarak dahil edilebilir.

Tablo 6: Antrum, pilor, distal 1/3 mide tümörlerinde radyoterapi hacimleri

T/N evresi	Tümör yatağı	Nodal hacim
T2N0* (subseroza invazyonlu)	Pankreas başı(± gövde) + deudenum 1.ve 2. bölümü	Lenf nodu alınmaz yada perigastrik; opsiyonel: suprapankreatik, pankreatikodedonal, porta hepatis ve çölyak**
T3N0*	T2N0'da olduğu gibi	T2N0'da olduğu gibi
T4N0*	T3N0 gibi + 3-5 cm marjinle tutunduğu bölgeler	Tutunduğu bölge ile ilişkili nodlar ± perigastrik, çölyak, splenik, suprapankreatik, porta hepatis ve pankreatikodeudenal
T1-2 N (+)	T2N0'da olduğu gibi (T1'de endike değil)	Perigastrik, pankreatikodeudenal, porta hepatis, çölyak, suprapankreatik opsiyonel olarak splenik**
T3-4 N (+)	T3-4N0'da olduğu gibi	T1-2 N(+) ve T4N0'da olduğu gibi

* >5 cm. temiz cerrahi sınır sağlanmışsa rezidü midenin alan içine alınması opsiyoneldir.

** T2-3N0 lezyonlar için yeterli diseksiyon yapılmışsa (D2 diseksiyon) ve 10-15 lenf nodu patolojik olarak incelenmişse opsiyonel olarak dahil edilebilir.

2.11.3. Radyoterapi dozları

Günlük fraksiyon dozu 180-200 cGy olacak şekilde toplam 4500-5040 cGy'dir.

2.11.4. Radyoterapinin böbrek üzerine etkileri

Mide kanseri RT'sinde risk altındaki organlar böbrekler, karaciğer ve medulla spinalistir. Emami ve ark.'nın 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 (85). Quantec çalışmasına göre medulla spinalis dozu 50 Gy'i aşmamalıdır (86). Ortalama karaciğer dozu 28-32 Gy olmalı; karaciğerin 30 Gy alan hacmi %70'i geçmemelidir (87). 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 (88,89).

Rubin ve arkadaşlarının RT sonrası böbrek fonksiyon bozukluklarını şu şekilde tariflemiştir (90):

- Akut dönemde (6 aya kadar) nadiren semptomatiktir. Azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) görülebilir. Mikroskopik hematüri ve proteinüri de idrarda saptanabilir.
- Subakut dönemde (6.-12. aylar) anemi, hipertansiyon, albuminüri, artmış kan üre düzeyi ve üriner bulgular (granüler ve hiyalin silindirler, eritrositler) görülebilir.
- Kronik dönemde (genellikle 18 aydan sonra) sadece proteinüri, azotemi, idrarda silindirler olabileceği gibi böbrek hasarına bağlı olarak benign veya malign hipertansiyon görülebilir. Yine aldığı doza göre böbrekte atrofi de oluşabilir
- Kronik radyasyon nefropatisinin en ağır formu hiperreninematik hipertansiyon olarak görülür ve tedaviden 10-14 yıl sonra bile tanı konabilir (91).

Böbrek hasarı tedaviden yıllar sonra da ortaya çıkabileceğinden uzun yıllar takip önemlidir. Uzun dönem takip edilen bir çalışmada hastaların yaklaşık yarısında latent periyodun 10 yıldan fazla olduğu gözlenmiştir (92).

2.12. Böbrek Fonksiyonlarını Değerlendirmede Kullanılan Sintigrafik Yöntemler

2.12.1. Dinamik böbrek sintigrafisi

Dinamik böbrek sintigrafisine renografi de denilir. Enjekte edilen radyofarmasötüğün böbrekler tarafından tutulması, nefronlara geçişi, nefronlardan pelvise ve daha sonra mesaneye atılım işlemleri fonksiyonel olarak incelenir. Böbrekler sabit pozisyonda tutulurken görüntüler zamana bağlı olarak seriler halinde kaydedilir.

Dinamik böbrek sintigrafisi endikasyonları arasında her iki böbreğin toplam fonksiyona katılım oranlarının belirlenmesi, obstrüktif patolojilerin değerlendirilmesi,

renovasküler hipertansiyonun değerlendirilmesi, akut ve kronik böbrek yetmezliğinin araştırılması, hidronefrozun değerlendirilmesi, transplant böbreklerin ve böbrek travmalarının değerlendirilmesi bulunur. Radyofarmasötik olarak ^{99m}Tc DTPA (dimerkapto tripenta asetik asit), ^{99m}Tc MAG3 (merkaptol asetil triglisin), ^{99m}Tc EC (etilen sistein) ve ^{123}I OIH (orto iyodo hippuran) kullanılabilir.

2.12.2. Statik böbrek sintigrafisi

Statik böbrek sintigrafisinde en önemli görüntüleme aracı ^{99m}Tc DMSA (Dimerkapto süksinik asit)'dir. DMSA böbrek tübülüslerinde canlı hücreler tarafından tutulur, burada filtre edilir ve geri emilir. Böbrek parankimi içinde tutulumu böbreğin kanlanma fonksiyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle DMSA sintigrafisi ile split böbrek fonksiyonları da hesaplanabilir. Ayrıca kaptopril verilerek renovasküler hipertansiyon araştırması da yapılabilir.

Statik böbrek sintigrafisi endikasyonları arasında çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu sonrası böbrek skarı araştırması, akut pyelonefrit sonrası parankim hasarının tanısı, ektopik böbrek lokalizasyonu ve atnalı/atrofik/küçük/displastik böbrek gibi parankim anomalilerinin tanısının koyulması bulunur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2011 ile 2012 yılları arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D.'na başvuran ve mide adenokanseri tanısıyla KRT uygulanan 28 hasta dahil edildi.

Tanı anında uzak organ metastazı olan, böbrek hastalığı bulunan, sisplatin gibi nefrotoksik KT ajanı kullanılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara RT öncesinde (RTÖ) DTPA'lı böbrek sintigrafisi çekildi ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi (KK) hesaplandı. Çekilen böbrek sintigrafisi ile her bir böbreğin GFR değeri hesaplandı. RT'den 6 ay (RT6) ve 1 yıl (RT1) sonra böbrek sintigrafisi ve 24 saatlik idrarda KK tekrarlandı.

Çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 22.03.2011 tarihli 2011/03 toplantısında görüşülerek Etik Kurul onayı almıştır. Çalışmaya alınan hastalar bilgilendirildikten sonra yazılı onayları alınmıştır.

3.1. 24 Saatlik İdrarda Kreatinin Klirens Testi

Hastalarla görüşülerek 24 saatlik idrar toplanması sağlandı. 24 saatlik idrar toplanması şu şekilde yapıldı:

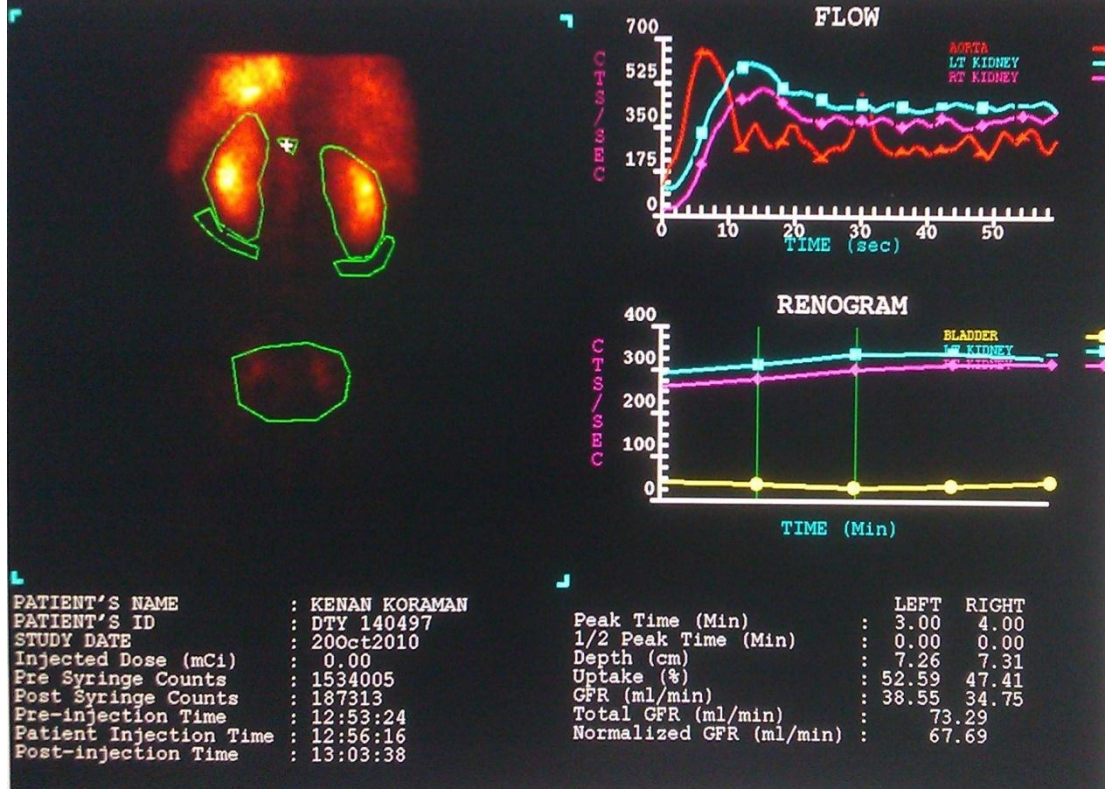
İdrar toplanmaya başlandığı gün sabahki ilk idrar dahil edilmedi. Bundan sonraki 24 saatlik idrar (ertesi sabahki ilk idrar dahil) bir kaptan toplandı. İdrarla beraber aynı gün kanda kreatinin değeri de bakılarak biyokimya laboratuvarında 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi çalışıldı.

3.2. Böbrek Sintigrafisi

Gama kamera odasında çekime başlanmadan yarım saat önce hastaya 500ml su içilerek hidrate edildi. Radyofarmasötik enjeksiyonu için damar yolu açıldı. Görüntüleme supin pozisyonda yapıldı. Radyofarmasötik olarak ^{99m}Tc DTPA 5 mci dozunda iv verildi. Radyofarmasötik enjeksiyonundan hemen sonra gamma kamera ile (Symbias, Siemens, Germany) 1 saniyelik 60 görüntü ve 1'er dakikalık 5 görüntü

alındı. Bu şekilde radyofarmasötüğün böbreklerde birikimi ve böbreklerden atılımı zamana bağlı olarak görüntüledi. Çekim 5 dakikada sonlandırıldı. (Şekil 4).

Şekil 4: Böbrek sintigrafisi görüntüleri

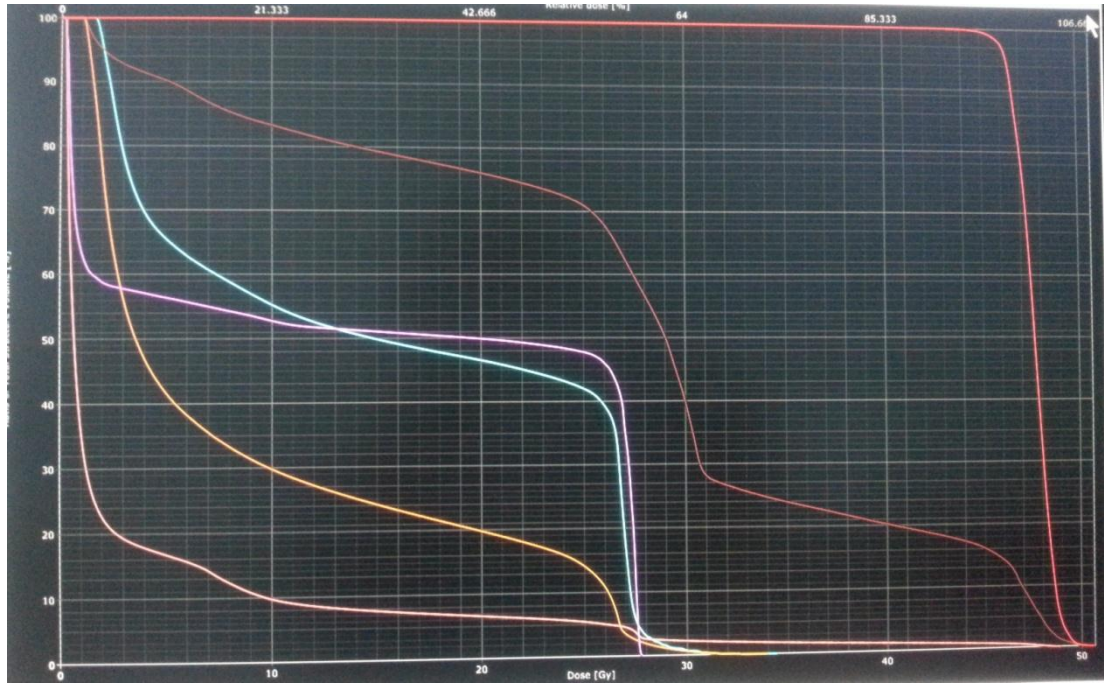


3.3. Radyoterapi Tekniği

Tedavi öncesi hastaların supin pozisyonda T-board ile pozisyon verilerek BT görüntüleri alındı. BT öncesi 3 saat açlık önerildi ve çekim esnasında oral ürografın kullanıldı. Beş mm'lik kesitlerle çekim yapıldı. Görüntüler Eclipse Treatment Planning System version 8.1'e aktarıldı ve hedef volümler ile riskli organlar (sağ/sol böbrek, karaciğer, medulla spinalis, kalp) konturlandı. Klinik hedef volüm (CTV) primer tümörün yerleşimine, evresine, örneklenen ve tutulan lenf nodu sayısı ve yerleşimine göre belirlendi. Planlanan hedef volüm, CTV'ye organ hareketleri ve setup hataları dikkate alınarak 1cm eklenerek tanımlandı. Tüm hastalara 45 Gy/25 fr üzerinden 3 boyutlu tedavi planlaması yapıldı. Planlama sonrası sağ, sol ve toplam

böbreğin V20 değerleri (20 Gy ve üzerinde doz alan böbrek volüm yüzdesi) planlama siteminde doz volüm histogramlarından değerlendirildi (Şekil 5). Tedaviler Varian IX lineer akseleratör cihazı ile 6-15 MV enerjiler kullanılarak uygulandı. Hastaların tamamına INT-0116 çalışmasındaki KT protokolü uygulandı. Bu protokole göre RT öncesinde 1 kür KT (28 günde 1; 425 mg/m²/gün 5-Fluorourasil, 5 gün; 20 mg/m²/gün folinik asit, 5 gün) uygulandı. İkinci ve üçüncü kür ile eş zamanlı (RT'nin ilk 4 ve son 3 günü; 5-fluorourasil dozu 400 mg/m²/gün ve folinik asit 20 mg/m²/gün dozundan) olarak RT uygulanan hastalarda toplam KT 5-6 küre tamamlandı.

Şekil 5: Doz volüm histogramı



3.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test

varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından tekrarlı ölçümlerin zamana göre değişimleri parametrik test varsayımları sağlandığında tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ile, sağlanmadığında Friedman testi ile analiz edildi. İki değişken arasındaki doğrusal ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran 28 mide kanserli hasta üzerinde yapıldı. Ortanca hasta yaşı 57 (34-76) idi. Hastaların 15'i (%53.6) erkek, 13'ü (%46.4) kadındı.

Hastaların klinik özellikleri tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların klinik özellikleri

ÖZELLİK	SAYI (%)
TÜMÖR YERLEŞİMİ	
Antrum	12 (%42.9)
Korpus	9 (%32.1)
Pilor	5 (%17.9)
Fundus/Kardia	2 (%7.2)
CERRAHİ TİPİ	
Total	22 (%78.6)
Subtotal	6 (%21.4)
LENF NODU DİSEKSİYONU	
D1	5 (%17.9)
D2	21 (%75)
D3	2 (%7.1)
T EVRESİ	
T1b	2 (%7.1)
T2	3 (%10.7)
T3	4 (%14.3)
T4a	19 (%67.9)
N EVRESİ	
N0	4 (%14.3)
N1	4 (%14.3)
N2	8 (%28.6)
N3a	9 (%32.1)
N3b	3 (%10.7)
GENEL EVRE	
2a	1 (%3.6)
2b	10 (%35.7)
3a	3 (%10.7)
3b	4 (%14.3)
3c	10 (%35.7)

RT öncesi ve sonrasında yapılan 24 saatlik idrarda KK değerlendirildiğinde ortanca KK değerleri RTÖ, RT6 ve RT1 için sırasıyla 61.5, 58.5 ve 53 olarak ölçüldü ve bu değişim anlamlı bulundu ($p=0.035$). İkili karşılaştırmalar sonucunda KK açısından RTÖ ve RT6 arasında anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0.524$), RTÖ ve RT1 arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.013$). Tablo 8’de RT öncesi ve sonrası KK sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 8: RT öncesi ve sonrası 24 saatlik idrarda KK karşılaştırılması

RTÖ	RT6	RT1	p
61.5 (42-106)	58.5 (15-116)	-	0.524
61.5 (42-106)	-	53 (37-105)	0.013

RT: Radyoterapi, KK: Kreatinin klirensi, RTÖ: Radyoterapi öncesi, RT6: Radyoterapi sonrası 6. ay, RT1: Radyoterapi sonrası 1. yıl

RT öncesi ve sonrasında yapılan böbrek sintigrafilerinde ise GFR’ler değerlendirildi. RTÖ, RT6 ve RT1 dönemlerinde sağ böbrek ortanca GFR değerleri sırasıyla 36.95, 40.19 ve 31.77 bulunurken, aynı dönemlerde sol böbrek ortanca GFR değerleri sırasıyla 36.35, 39.71 ve 34.72 olarak bulundu. 1. yılda sağ böbrekte daha belirgin bir düşme olmasına rağmen her 2 böbrekte de anlamlı bir GFR değişikliği saptanmadı (Sağ böbrek için $p=0.069$, sol böbrek için $p=0.464$) (Tablo 9).

Tablo 9: RT öncesi ve sonrası böbrek sintigrafilerinde GFR değerleri

Parametre (GFR)	RTÖ	RT6	RT1	p
Sağ böbrek	36.95 (8.32-56.32)	40.19 (18.64-59.37)	31.77 (21.67-61.65)	0.069
Sol böbrek	36.35 (7.87-68.36)	39.71 (15.79-55.99)	34.72 (21.56-68.08)	0.464

RT: Radyoterapi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, RTÖ: Radyoterapi öncesi, RT6: Radyoterapi sonrası 6. ay, RT1: Radyoterapi sonrası 1. yıl

Doz volüm histiogramlarından böbrek V20 değerleri elde edildi. Ortanca V20 değerleri sağ, sol ve toplam böbrek için sırasıyla %34 (%6-%62), %44 (%18-%72) ve %37 (%13-%60) olarak bulundu. Toplam böbrek ortanca dozu 15.7 Gy (9.6-24 Gy) idi.

Toplam böbrek V20 değeri KK'ni zaman içinde etkileyebileceğinden bu iki değişken arasındaki ilişki araştırıldı. KK'nin RTÖ ve RT6'daki % değişimi ile toplam böbrek V20 değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=-0.26$, $p=0.176$). RTÖ ve RT1 arasındaki KK'nin % değişimi ile toplam böbrek V20 değeri arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($r=-0.03$, $p=0.901$) (Tablo 5).

KK'nin RTÖ ile RT6 arasındaki % değişimi ve RTÖ ile RT1 arasındaki % değişiminin toplam böbrek dozu ortalaması ile ilişkisi araştırıldı ve anlamlı bir fark bulunmadı ($r=-0.30$, $p=0.118$, $r=-0.01$, $p=0.954$) (Tablo 10).

Tablo 10: Toplam böbrek V20 değeri ve total böbrek ortalama dozunun KK % değişimi ile ilişkisi

PARAMETRE	RTÖ - RT6 arasında KK % değişimi		RTÖ - RT1 arasında KK % değişimi	
	R	P	R	P
Toplam böbrek V20	- 0.26	0.176	- 0.03	0.901
Total böbrek ortalama dozu	- 0.30	0.118	- 0.01	0.954

V20: 20 Gy'in üzerinde doz alan volüm yüzdesi, KK: Kreatinin klirensi, RTÖ: Radyoterapi öncesi, RT6: Radyoterapi sonrası 6. ay, RT1: Radyoterapi sonrası 1. yıl

Toplam böbrek V20 değeri ile KK'nin % değişimi arasında korelasyon bulunmaması üzerine alt grup analizine gidildi. Toplam böbrek V20 değerleri 2 alt gruba bölündü: $V20 \leq \%35$ (düşük doz grubu) ve $V20 > \%35$ (yüksek doz grubu). Düşük doz ve yüksek doz grubu arasında hem RTÖ-RT6 hem de RTÖ-RT1 dönemindeki KK'nin % değişiminde farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0.378$, $p=0.517$).

Aynı şekilde toplam böbrek ortalama dozu için alt grup analizi yapıldı. Böbrek dozu ≤ 18 Gy olan düşük doz grubu ile > 18 Gy olan yüksek doz grubu incelendi. Yüksek doz grubunda RTÖ-RT6 arasındaki KK % değişimi, düşük doz grubuna göre daha yüksek bulundu ve bu fark anlamlı idi ($p=0.014$). Aynı anlamlı fark RTÖ-RT1 döneminde 2 alt grup arasında bulunamadı ($p=0.640$).

Bir taraftaki böbreğin aldığı doz miktarı o böbreğin GFR'sini etkileyip etkilemediği de incelendi. Bu amaçla sağ böbrek V20 değeri ile sağ böbrek GFR değerlerinin RTÖ ile RT6 arasındaki % değişimi ve RTÖ ile RT1 arasındaki % değişimi arasındaki korelasyona bakıldığında her ikisinde de anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $r=-0.15$, $p=0.450$; $r=0.17$, $p=0.385$) (Tablo 11).

Sol böbrek V20 değeri ile sol böbrek GFR değerlerinin RTÖ ile RT6 arasındaki % değişimi ve RTÖ ile RT1 arasındaki % değişimi arasındaki korelasyona bakıldığında ise yine her ikisinde de anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $r=0.13$, $p=0.518$; $r=0.33$, $p=0.088$) (Tablo 6).

Tablo 11: Sağ/sol böbrek V20 değeri ile sağ/sol böbrek %GFR değişimi ile ilişkisi

PARAMETRE	RTÖ - RT6 arasında GFR % değişimi		RTÖ - RT1 arasında GFR % değişimi	
	r	P	r	P
Sağ böbrek V20	- 0.15	0.450	0.17	0.385
Sol böbrek V20	0.13	0.518	0.33	0.088

V20: 20 Gy'in üzerinde doz alan volüm yüzdesi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, RTÖ: Radyoterapi öncesi, RT6: Radyoterapi sonrası 6. ay, RT1: Radyoterapi sonrası 1. Yıl

Bir taraf böbrek V20 değeri ile GFR'nin % değişimi arasında korelasyon bulunmaması üzerine alt grup analizine gidildi. Sağ ve sol böbrek V20 değerleri 2 alt gruba bölündü: $V20 \leq \%35$ (düşük doz grubu) ve $V20 > \%35$ (yüksek doz grubu). Sağ böbrek için düşük doz ve yüksek doz grubu arasında hem RTÖ-RT6 hem de RTÖ-RT1 dönemindeki GFR'nin % değişiminde farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0.635$, $p=0.554$). Sol böbrek için de düşük ve yüksek doz grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.682$, $p=0.223$).

5. TARTIŞMA

INT-0116 çalışmasıyla mide kanseri adjuvan tedavisinde KRT ile sağkalım avantajı ve lokal-bölgesel tekrarlama azalmanın gösterilmesinden sonra bu protokol yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (6). Bu protokolda her ne kadar KT'ye bağlı beklenen bir böbrek toksisitesi olmasa da, uygulanan RT'de risk altındaki organların arasında böbrek önemli bir yer tutar. RT sonrası böbrekte oluşan hasarın değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin arasında kan kreatinin düzeyi, kan sistatin seviyesi, KK testi ve böbrek sintigrafisi gelir (7,93,94).

Maalesef mide kanserinde adjuvan KRT'ye bağlı böbrek toksisitesini değerlendiren yayınlanmış çalışma sayısı çok azdır. Çoğu çalışma böbrek toksisitesini değerlendirmeden akut gastrointestinal ve hematolojik toksisiteler üzerine yoğunlaşmıştır (95).

Emami ve ark.'nın yayınladıkları normal dokuların RT tolerans dozlarıyla ilgili önerileri uzun yıllar faydalanılan bir kaynak olmuştur (85). Bu çalışmalarında organların ışınlanan hacimleri ve doz miktarına göre 5 yıl içinde %5 komplikasyon görülme riski esasına dayanan öneriler sunmuşlardır. Buna göre böbrek komplikasyonları açısından tüm organın 23 Gy'i, 2/3'ünün 30 Gy'i ve 1/3'ünün 50 Gy'i aşmaması önerilir. Milano ve ark.'nın çalışmasında ise Emami'nin önerdiği doz sınırlarında dahi böbrek toksisitesi oluşabileceği vurgulanmış ve daha düşük tolerans dozları önerilmiştir (96).

Mide kanseri tedavisinin en önemli geç toksisitelerinden biri olan kronik radyasyon nefropatisi tedaviden 10 yıl sonraya kadar görülebilir (97). Laboratuvar bulgularındaki değişiklikler ise ortalama 2 yıllık takip sonucu gözlemlenebilir (7).

Radyasyon nefropatisinin progresif doğasından dolayı fonksiyonel hasarın zaman içinde artması ve klinik olarak belirgin böbrek hasarının ortaya çıkma riski mevcuttur (98). RT'ye bağlı böbrek toksisitesinin klinik olarak ortaya çıkmasının uzun süre aldığını vurgulayan çalışmalardan biri Thompson ve ark.'nın çalışmasıdır. Peptik ülser nedeniyle yaklaşık 20 Gy RT uygulanan (sol böbreği de içine alacak şekilde) 67 vakanın %46'sında 8-19 yıl içinde böbrek toksisitesi (fatal üremi ve malign hipertansiyon dahil) gelişmiştir (92). Otopside küçük ve orta boyllu arterlerde dejeneratif değişikliklerle birlikte sol böbrek atrofisi gözlemlenmiştir. RT'ye bağlı

böbrek hasarının geç ortaya çıkması ve böbrekleri etkileyebilecek RT ile ilişkisi olmayan faktörlerin yüksek prevalansı (KT, hipertansiyon, diabet gibi) parsiyel böbrek RT'sinin etkilerini anlamayı güçleştirmektedir.

Krochak ve Baker, her 2 böbrek için 20 Gy'lik tolerans dozunu esas alarak, radyasyonun sebep olduğu böbrek hasarının kliniğini ve patofizyolojisini tanımlamışlardır (99). Gelişen toksisitenin hem doz hem de ışınlanan böbrek hacmiyle ilişkili olduğuna inanıldığından, böbrek parankiminin bir kısmının korunması ile geç böbrek toksisitesinin önlenebileceğini öne sürmüşlerdir.

May ve ark.'nın çalışmasında gastrointestinal malignite nedeniyle KRT uygulanan 63 hastanın böbrek fonksiyonları değerlendirilmiş ve bunların klinik ve dozimetrik faktörlerle ilişkisi araştırılmış (93). KRT sonrası 1. yılda kreatinin klirensinde anlamlı bir azalma bulunmuş (98.46 mL/dak'dan 74.20 mL/dak'ya). Toplam böbrek V10 değeri (10 Gy ve üzerinde doz alan volüm yüzdesi) ve ortalama böbrek dozu, grad ≥ 2 böbrek komplikasyonu gelişmesiyle ilişkili bulunurken sigara içiciliği, hipertansiyon ve diabet varlığı ile renal komplikasyon arasında bir ilişki bulunamamıştır.

INT-0116 protokolüne göre adjuvan KRT ile tedavi edilen hastalarda akut böbrek toksisitesi ilk olarak Tormo-Ferrero ve ark.'nın çalışmasıyla değerlendirilmiş ve akut böbrek toksisitesi gözlenmemiştir (100).

KRT sonrası 1 yıllık sürecin değerlendirildiği çalışmamızda KK'de anlamlı bir düşme saptanmıştır. Bu sonuç erken dönemde daha çok biyokimyasal değişikliklerin olduğunu gösteren literatürle uyumludur. Fakat böbreklerin aldığı doz (V20) ile KK % değişimi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Genel olarak böbrek toksisitesinin değerlendirilmesinde V20 değerleri kullanıldığından çalışmamızda da V20 değeri esas alınmıştır.

RT'ye bağlı nefropatinin değerlendirilmesinde glomerüler fonksiyonu takip etmek için $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ ile, veya GFR'yi ölçmek için $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (etilen diamin tetra asedikasit) ile yapılan renografiler, biyokimyasal yöntemlerle ölçülen GFR'ye alternatif olabilirler (101). Böbreğin kantitatif $^{99m}\text{Tc-DMSA}$ ile görüntülenmesi, proksimal tübüler fonksiyonların değerlendirilmesinde önemlidir (102). Yapılan bir çalışmada abdominal malignite tanısıyla RT uygulanan hastalarda 5 yıllık izlem süresince radyasyona bağlı böbrek hasarının değerlendirilmesinde sintigrafik

yöntemlerin biyokimyasal testlerden daha duyarlı olduğu bulunmuştur (103). Daha da ötesi, tübüler fonksiyonların sintigrafik olarak kötüleşmesi nefropatinin progresyonu ile koreledir.

Jansen ve ark.'nın çalışmasında ise mide kanseri tanısıyla postoperatif KRT uygulanan 44 vaka, renografi ve kan kreatinin düzeyleri ile böbrek fonksiyon açısından değerlendirilmiş (7). Çalışmamıza göre daha uzun süre takip edilen (18 aydan daha uzun süre takipler mevcut) hastalarda özellikle sol böbrek fonksiyonlarında ilk 6 ayda %11'e, >18 ay sonrası ise %52'ye varan progresif kayıplar görülmüş. Sol böbrek V20 değeri ve sol böbrek ortalama dozundaki artışlar bu fonksiyon kayıpları ile ilişkili bulunmuştur.

Dewit ve ark.'nın çalışmasında, mide non-Hodgkin lenfoma tanısıyla RT uygulanan ve sol böbreğin tamamının 40 Gy aldığı olgularda, RT'den 3-5 yıl sonra sol böbrek glomerüler ve tübüler fonksiyonunda bozulmayı ^{99m}Tc-DTPA ve ^{99m}Tc-DMSA sintigrafileri ile gösterilmiştir (104). Bilateral tüm böbreğin 18 Gy'e kadar ışınlanmasında ise fonksiyonel bir değişiklik gözlenmemiştir. Dewit ve ark.'nın bir başka çalışmasında RT uygulanan hastalarda ^{99m}Tc-DTPA tutulumu ve atılımı ve rölatif ^{99m}Tc-DMSA birikimi incelenmiştir (105). Bu çalışmada gastrik non-Hodgkin lenfomada sol böbreğin tamamının yüksek dozla ışınlanan hastalarda hem ^{99m}Tc-DTPA atılımı hem de rölatif ^{99m}Tc-DMSA tutulumunun eş zamanlı ve kademeli olarak azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda böbrek sintigrafisi ile değerlendirdiğimiz GFR değerlerinde istatistiksel anlamı olmayan, fakat 1. yılda düşmeye başlayan değerler elde edildi. Daha uzun takip süreleri olması durumunda KK'de olduğu gibi GFR değerlerinde de anlamlı değişiklikler görülebileceğini düşünmekteyiz.

Diavolitsis ve ark. kreatinin klirensi ile doz-volüm parametreleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında V5, V10 ve 20 Gy üzerinde doz alan böbrek hacminin (mL olarak) kreatinin klirensindeki değişimle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (106). Çalışmamızda ise, genel olarak böbrek toksisitesi için eşik değeralındığından, sadece V20 değeri ile böbreğin aldığı doz değerlendirilmiştir.

Geç böbrek toksisitenin değerlendirilmesinde renografik analizlerin haricinde hipertansiyon ve böbrek yetmezliği gibi klinik sonuçlar da takip edilmelidir. Ayrıca düşük doz radyasyona maruz kalan böbreğin de uzun dönemde detaylı

değerlendirilmesi önemlidir (105). “Medical Research Council Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy” (MAGIC) çalışmasıyla perioperatif KT uygulamasının sağkalım avantajı göstermesiyle daha çok hastanın cerrahi öncesi KT ve cerrahi sonrası KRT alması beklenmektedir (107). Bunun böbrek fonksiyonlarını nasıl etkileyeceği ise araştırılması gereken önemli bir konudur.

Böbrek üzerinde radyasyon hasarını engellemek için pek çok strateji denenmiştir. Farklı prelinik hayvan çalışmalarında kortikosteroidler, serbest radikal temizleyicileri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve antitrombotik ajanlar gibi pek çok ilaç radyasyon nefropatisinden korunmak için test edilmiştir (108-113). Bu ilaçlarla yüz güldürücü sonuçlar elde edilemediğinden böbrek koruyucu RT tekniklerinin önemi ortaya koymuştur.

Günümüzde kullanılabilecek tekniklerin başında yoğunluk ayarlı RT (YART) gelmektedir. Retrospektif bir seride YART ile sol böbrek dozunu %40 düşürerek CTV'nin yeterli bir şekilde ışınlanabildiği gösterilmiştir (114). Leong ve ark. ise bunun 3 boyutlu konformal RT planlaması ile de sağlanabileceğini göstermiştir (115). Wieland ve ark. ise postoperatif mide kanseri hastalarında AP-PA, 3 boyutlu ve YART doz planlamalarını kıyaslamış ve 3 boyutlu planlamada ortalama 20-30 Gy olan böbrek dozunu YART ile >%50 azaltarak 8-10 Gy'e düşürmeyi başarmıştır (116). Çeşitli planlama çalışmalarında görülebilen riskli organ dozlarındaki farklılıklar, postoperatif RT'de CTV kontrolü için standart bir yaklaşım olmamasındandır (117). Dört boyutlu (solunumla ilişkili) RT gibi metotların da, karaciğer ve böbrek gibi solunumla hareket eden organların dozlarını azaltmak açısından, araştırılması gerekir.

6. SONUÇ

Çalışmamıza dahil edilen 28 meme kanseri tanılı hastanın ortanca yaşı 57 (34-76) idi. Hastaların tamamına İntergrup-0116 çalışma protokolüne göre KRT uygulandı.

RT öncesi ve sonrasında yapılan KK değerlendirildiğinde ortanca KK değerleri RTÖ, RT6 ve RT1 için sırasıyla 61.5, 58.5 ve 53 olarak ölçüldü ve bu değişim anlamlı bulundu ($p=0.035$). RTÖ-RT6 döneminde bu azalma anlamlı değilken, RTÖ-RT1 döneminde azalma anlamlılık kazanmıştır (sırasıyla $p=0.524$, $p=0.013$).

Böbrek sintigrafisi ile bakılan ortanca GFR değerleri RTÖ, RT6 ve RT1 dönemlerinde sağ böbrek için sırasıyla 36.95, 40.19 ve 31.77 bulunurken, aynı dönemlerde sol böbrek için sırasıyla 36.35, 39.71 ve 34.72 olarak bulundu. Hem sağ hem de sol böbrek için bu değişimler anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0.069$, $p=0.464$).

Toplam böbrek V20 değeri ile KK'nin zaman içindeki % değişimi değerlendirildiğinde hem RTÖ-RT6 döneminde, hem de RTÖ-RT1 döneminde böbrek V20 değeri ile KK % değişimi arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (sırasıyla $p=0.176$, $p=0.901$). Aynı dönemlerde toplam böbrek dozu ile de KK % değişimi arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı (sırasıyla $p=0.118$, $p=0.954$).

Sağ böbreğin V20 değeri ile RTÖ-RT6 dönemindeki ve RTÖ-RT1 dönemindeki GFR % değişikliği arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0.450$, $p=0.385$). Aynı şekilde sol böbreğin V20 değeri ile RTÖ-RT6 dönemindeki ve RTÖ-RT1 dönemindeki GFR % değişikliği arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0.518$, $p=0.088$).

Çalışmamızın sonucunda KRT sonrası 1 yıllık dönemde KK değerlerinde belirgin bir azalma saptanırken GFR değerlerinde belirgin bir değişiklik saptanmamıştır. Hem KK hem de GFR değerlerindeki zamanla meydana gelen değişikliklerin, böbreklerin aldığı doz ile bir korelasyonu da bulunamamıştır. GFR değerlerindeki değişimin daha net gözlenmesi için daha uzun takip sürelerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Sağlık İstatistikleri, Türk Tabipleri Birliği Yayınları Birinci Baskı, 2005; 60- 61.
2. Şengelen M. Türkiye’de kanser istatistikleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, Kanser Epidemiyolojisi Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2002.
3. Yao JC, Mansfield PF, Pisters PWT, Feig BW, Janjan NA, Crane C, Ajani JA. Combined-modality therapy for gastric cancer. *Semin in Surg Oncol.* 2003;21:223-227.
4. Fiorica F, Cartei F, Enea M, Licata A, Cabibbo G, Carau B, Liboni A, Ursino S, Camma C. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: A meta-analysis of literature data. *Cancer Treatment.* 2007;33:729-740.
5. Orditura M, Martinelli E, Galizia G, Vitiello F, Fasano M, Muto P, Ciardiello F, De Vita F. Chemoradiotherapy as adjuvant treatment of gastric cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:133-135.
6. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30:2327-2333.
7. Jansen EP, Saunders MP, Boot H, Oppedijk V, Dubbelman R, Porritt B, Cats A, Stroom J, Valdés Olmos R, Bartelink H, Verheij M. Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:781-785.
8. Edward C. Halperin, Carlos A. Perez, Luther W. Brady; Perez and Brady’s Principles and Practice of Radiation Oncology; Lippincott Williams and Wilkins; 5th ed.; 2004.
9. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. Chapter, Abdomen; Peritoneal cavity- Omental Bursa; 5th ed. 2010;264.
10. Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th ed. 2008;1318-1335.

11. Murat Beyzadeođlu, C. Cüneyt Ebruli; Temel Radyasyon Onkolojisi; Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi; 2008.
12. Kapan Metin, Mide Kanseri: Tanı ve Cerrahi Tedavi; Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu, 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 253-269.
13. McCloskey SA, Yang GY. Benefits and challenges of radiation therapy in gastric cancer: techniques for improving outcomes. *Gastrointest Cancer Res*, 2009;3:15-19.
14. Terry M, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12:111–127.
15. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. Bethesda MD: National Cancer Institute; <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2002/posted>.
16. Sakamoto J, Morita S, Kodera Y, Rahman M, Nakao A. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer in Japan: global and Japanese perspectives. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004;54:25–31.
17. Parkin DM. Epidemiology of cancer: Global Patterns and trends. *Toxicology letters*. 1998;102:227-234.
18. Mihmanlı M. Mide kanseri ve cerrahi tedavisi, İstanbul, 2.Baskı, Avrupa Kitap Yayıncılık, 2006.
19. Whelen S, Parkin D, Masuyer E. Patterns of cancer incidence in five continents IARC. Sci Publ no 102, Lyon, France: international. Agency for research on cancer, 1990.
20. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24:2137-2150.
21. Türkdoğan MK. Dođu Anadolu Bölgesinde üst gastrointestinal kanserlerinde beslenme ve çevre ile ilgili risk faktörleri. Hepato-gastroenteroloji sempozyumu, 2003.
22. Konturek PC, Konturek SJ, Brozowski T. Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis, *J Physiol Pharmacol*. 2009;60:3-21.
23. Coggon D, Barker DJP, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *J Nat Cancer Ins*. 1986;81:1178-1182.

24. 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;88:737-748.
25. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71:127-164.
26. Brahme A. Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncol*. 2000;39:579-595.
27. Shin A, Kim J, Park S. Gastric cancer epidemiology in Korea. *J Gastric Cancer*. 2011;11:135-140.
28. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst*. 1972;49:969-988.
29. Qiu JL, Chen K, Wang XB, Wang JY, Zhang LJ, Shui LM. A case-control study on the relationship between nutrition and gastric cancer in islanders. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2004;25:487-491.
30. Palli D. Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol*. 2000;12:84-89.
31. Murakami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr*. 1971;11-53.
32. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;54:209-241.
33. Leonard L. Gunderson, Joel E. Teper. *Clinical Radiation Oncology*, Second Edition, 2007, Elsevier.
34. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg*. 1981;11:127-139.
35. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. *Cancer Statistics Review*. National Cancer Institute. 1992;23:1-9.
36. Maehara Y, Watanabe A, Kakeji Y. Prognosis for surgically treated gastric cancer patients is poorer for women than men in all patients under age. *Br J Cancer*; 1992;65:417-420.

37. Maguire A, Porta M, Sanz-Anquela JM, Ruano I, Malats N, Pinol JL. Sex as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Cancer*. 1996;32:1303-1309.
38. Sanchez BF, Coarcia MJ, Perez FD. Prognostic factors in a series of 297 patients with gastric adenocarcinoma undergoing surgical resection. *Br J Surg*;1998;85:255-260.
39. Eguchi T, Takahashi Y, Yamagata M, Kasahara M, Fujii M. Gastric cancer in young patients. *J Am Coll Surg*. 1999;188:22-26.
40. Fujimoto S, Takahashi M, Ohkubo H, Mutou T, Kure M, Masaoka H, Kobayashi K. Comparative clinicopathologic features of early gastric cancer in young and older patients. *Surgery*. 1994;115:516-520.
41. Hyung WJ, Noh SH, Shin DW, Huh J, Huh BJ, Choi SH, Min JS. Adverse effects of perioperative transfusion on patients with stage III and IV gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:5-12.
42. Harrison JD, Fielding JW. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. *World J Surg* 1995;19:496-500.
43. Akdoğan RA, Aslan M. Mide Tümörleri. Özden A, Şahin B, Yılmaz U (edi). *Gastroenteroloji. Türk Gastroenteroloji Vakfı, Ankara* 2002;s107–112.
44. Maehara Y, Oshiro T, Baba H, Ohno S, Kohro S, Sugimachi K. Lymphatic invasion and potential for tumor growth and metastasis in patients with gastric cancer. *Surgery* 1995;117:380-385.
45. Shen KH, Wu CW, Lo SS, Hsieh MC, Hsia CY, Chiang SC, Lui WY. Factors correlated with number of metastatic lymph nodes in gastric cancer; *Am j gastroenterol*. 1999;94:104-108.
46. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group. Br J Cancer*. 1999;79:1522-1530.
47. Inoue K, Nakane Y, Michiura T, et al. Histopathological grading does not affect survival after RO surgery for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28:633-636.

48. Thompson GB, Van Heerden JA, Sarr MG: Adenocarcinoma of the stomach; Are we making progress? *Lancet*.1993;342:713-718.
49. Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Sakakura C, Okamoto K, Takahashi T. Regional Lymph-Node Metastasis as a Predictor of Peritoneal Carcinomatosis in Patients With Borrmann Type IV Gastric Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:434-437.
50. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998;228:449-461.
51. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*. 1998;1:125-133.
52. Bozetti F. Principles of surgery radicality in treatment of gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;10:833-854.
53. Maehara Y, Kakeji Y, Koga T, Emi Y, Baba H, Akazawa K, Sugimachi K. Therapeutic value of lymph node dissection and the clinical outcome for patients with gastric cancer. *Surgery*. 2002;131:85-91.
54. Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in japan. *Gastric cancer* 2002,5:1-5.
55. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001;1092-1126.
56. Luk GD, Feldman M, Scharchmidt BF, Sleisenger MH. Tumours of stomach. *Gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology / diagnosis / management*. 6.ed. Philadelphia: Saunders. 1998;733-757.
57. Koh TJ, Wang TJ. Tumours of the stomach gastrointestinal and liver disease. *Pathophysiology/ diagnosis/ management* 7th ed Philadelphia; Saunders. 2002;829-855.
58. Ho SB, Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. Tumours of the stomach and small intestine. *Current diagnosis and treatment Gastroenterology* 2nd ed New York, Mc Graw Hill. 2003;339-406.

59. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach, a patient care study by the American Collage of Surgeons. *Ann Surg.* 1993;218:583-592.
60. Aican F. Mide tümörleri, Cerrahi Dersleri (2.kitap) İstanbul, Afa matbacılık 1995.
61. Weed TE, Nuessle W, Ochsner A. Carcinoma of the stomatch: Why are we failing to improve survival? *Ann Surg* 1981;193:407-413.
62. Posner MR, Mayer RJ. The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1994;8:533-553.
63. Fukuya T, Honda H, Kaneko K Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, Maehara Y, Masuda K. Efficacy of helical CT in T-staging of gastric cancer. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21:73-80.
64. Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1999;23:913–922.
65. Kienle P, Buhl K, Kuntz C, Dux M, Hartmann C, Axel B, Herfarth C, Lehnert T. Prospective comparison of endoscopy, endosonography and computed tomography for staging of tumours of the oesophagus and gastric cardia. *Digestion;* 2002;66:230-236.
66. Kelly S, Harris KM, Berry E, Hutton J, Roderick P, Cullingworth J, Gathercole L, Smith MA. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut;* 2001;49:534–539.
67. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:43–47.
68. Shah MA, Yeung H, Trocola R, Ilson DH, Levnor A, Capanu M, Divgi C, Larson SM, Kelsen D. The characteristics and utility of FDG PET/ CT scans in patients with localized gastric cancer (GC). *GI symposium.* 2007.
69. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, Kim J, Lim JS, Hyung WJ, Noh SH. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with position emission tomography. *Cancer* 2005;103:2383–2390.
70. Feussner H, Omote K, Fink U Walker SJ, Siewert JR. Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 1999;31:342–347.

71. Watt I, Stewart I, Anderson D, Bell G, Anderson JR. Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the oesophagus and gastric cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg.* 1989;76:1036–1039.
72. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21:50-54.
73. Hansen EK, Roach M. *Handbook of Evidence-based Radiation Oncology*; Springer Science + business media; 2010.
74. Rajdev L. Treatment options for surgically resectable gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2010;11:14-23.
75. Beahrs OH, Henderson DE, Hutter RVP. *American Joint Committee on Cancer manual for staging of cancer*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1992.
76. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J. Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004.
77. Gunderson LL, Tepper JE, *Clinical Radiation Oncology. Stomach Cancer.* 2nd ed. 2007;1019-1059.
78. Kassam Z, Lockwood G, O'brien C, Brierley J, Swallow C, Oza A, Siu L, Knox JJ, Wong R, Cummings B, Kim J, Moore M, Ringash J. Conformal radiotherapy in the adjuvant treatment of gastric cancer: Review of 82 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:713-719.
79. Gunderson LL: Gastric Cancer – Patterns of Relapse After Surgical Resection: *Semin in Radiat Oncol.* 2002;12:150-161.
80. Gunderson LL, Callister MD, Jaroszewski DE, Ross HJ, Borad MJ, Gray RJ, Lanza LA, Harold KL, Pockaj BA, Trastek VF. Localized gastric or gastroesophageal cancer - chemoradiation is a pertinent component of adjuvant treatment for patients at high risk of relapse. *Gastrointest Cancer Res.* 2009;3:26-32.

81. Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, Wils J, Beretta G, Bliss JM, Rutten A, Amadori D, Cortes-Funes H, Villar-Grimalt A. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin and mitomycin with no treatment inoperable gastric cancer. *J Clin Oncol*; 1990;8:1362–1369.
82. De Vita F, Giuliani F, Orditura M, Maiello E, Galizia G, Di Martino N, Montemurro F, Carteni G, Manzione L, Romito S, Gebbia V, Ciardiello F, Catalano G, Colucci G; Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, 5-fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM 9602 Study). *Ann Oncol*. 2007;18:1354-1358.
83. Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, Fountzilias G, Conte PF, Sava C, Tres A, Coombes RC, Crivellari D, Marchet A, Sanchez E, Bliss JM, Homewood J, Couvreur ML, Hall E, Baron B, Woods E, Emson M, Van Cutsem E, Lise M; EORTC GI Group; ICCG. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICCG. *Ann Oncol*. 2006;17:262-269.
84. Kozak KR, Moody JS. The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:517-521.
85. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goiten M, Munzenride JE, Shank B. Tolerance of Normal Tissue to Therapeutic Radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.
86. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. Quantec Organ Specific Paper. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:42-49.
87. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, Ten Haken RK. Radiation Associated Liver Injury; Quantec Organ Specific Paper; *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*. 2010;76:94–100.
88. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constine LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. 2010;76:10-19.

89. Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, Das SK, Miften M, Li XA, Pan C, Ten Haken RK, Schultheiss TE. Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:108-115.
90. Rubin P, Casarett GW. *Clinical radiation pathology, vols I and II.* Philadelphia W.B. Saunders Co.;1968.
91. Cassady JR. Clinical radiation nephropathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1249-1256.
92. Thompson PL, Mackay IR, Robson GS, Wall AJ. Late radiation nephritis after gastric x-irradiation for peptic ulcer. *Q J Med.* 1971;40:145-157.
93. May KS, Khushalani NI, Chandrasekhar R, Wilding GE, Iyer RV, Ma WW, Flaherty L, Russo RC, Fakih M, Kuvshinoff BW, Gibbs JF, Javle MM, Yang GY. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with change in renal function in patients with gastrointestinal malignancies after chemoradiation to the abdomen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:1193-1198.
94. Rasouli HA, Moghadam MM, Tabatabaiefar M, Taslimi F, Sheybani KM, Alidoosti A, Ameri A, Fadavi P, Aref S. Comparing cystatin C changes as a measure of renal function before and after radiotherapy in patients with stomach cancer. *Acta Med Iran.* 2012;50:43-46.
95. Allal AS, Zwahlen D, Bründler MA, de Peyer R, Morel P, Huber O, Roth AD. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: long-term results of a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1286-1289.
96. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:131-140.
97. Beauvois S, Van Houtte P. Late effects of radiations on the kidney. *Cancer Radiother* 1997;1:760-763.
98. Dewit L, Anninga JK, Hoefnagel CA, et al. Radiation injury in the human kidney: A prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:977-983.
99. Krochak RJ, Baker DG. Radiation nephritis. *Urology* 1986;27:389-393.

100. Tormo Ferrero V, Andreu Martínez FJ, Cardenal Macía R, Pomares Arias A. Evaluation of the toxicity of the combined treatment of chemoradiotherapy, according to the scheme of Macdonald, after radical surgery in patients diagnosed of gastric cancer. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:611-615.
101. Russell C, Dubovsky E. Measurement of renal function with radionuclides. *J Nucl Med*. 1989;30:2053-2057.
102. Van Luijk W, Ensing G, Piers D. Low renal uptake of ^{99m}Tc -DMSA in patients with proximal tubular dysfunction. *Eur J Nucl Med*. 1983;8:404-405.
103. Anninga J, Hoefnagel C, Dewit L. The role of quantitative ^{99m}Tc -DTPA renography and ^{99m}Tc -DMSA scintigraphy in detection and follow up of radiation nephropathy. In: Schmidt H, Chambron J, eds. *Nuclear medicine. Quantitative analysis in imaging and function*. Stuttgart: Schattauer, 1990:417-419.
104. Dewit L, Anninga J, Hoefnagel C, Nooijen W. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:977-983.
105. Dewit L, Verheij M, Valdes Olmos R, Arisz L. Compensatory renal response after unilateral partial and whole volume high-dose irradiation of the human kidney. *Eur J Cancer* 1993;29A:2239-2243.
106. Diavolitsis VM, Rademaker A, Boyle J, et al. Change in creatinine clearance over time following upper abdominal irradiation: A dose volume histogram multivariate analysis (Abstr.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:126-127.
107. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
108. Donaldson SS, Moskowitz PS, Evans JW, Fajardo LF. Protection from radiation nephropathy by WR-2721. *Radiat Res*. 1984;97:414-423.
109. Geraci JP, Sun MC, Mariano MS. Amelioration of radiation nephropathy in rats by postirradiation treatment with dexamethasone and/or captopril. *Radiat Res* 1995;143:58-68.

110. Moulder JE, Fish BL, Cohen EP. Radiation nephropathy is treatable with an angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin II type-1 (AT1) receptor antagonist. *Radiother Oncol* 1998;46:307–315.
111. te Poele JA, van Kleef EM, van der Wal AF, Dewit LG, Stewart FA. Radiation-induced glomerular thrombus formation and nephropathy are not prevented by the ADP receptor antagonist clopidogrel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:1332-1338.
112. Verheij M, Stewart FA, Oussoren Y, Weening JJ, Dewit L. Amelioration of radiation nephropathy by acetylsalicylic acid. *Int J Radiat Biol.* 1995;67:587-596.
113. Kaldır M, Cosar-Alas R, Cermik TF, Yurut-Caloglu V, Saynak M, Altaner S, Caloglu M, Kocak Z, Tokatli F, Türe M, Parlar S, Uzal C. Amifostine use in radiation-induced kidney damage. Preclinical evaluation with scintigraphic and histopathologic parameters. *Strahlenther Onkol.* 2008;184:370-375.
114. Jansen EP, Saunders MP, Boot H, Oppedijk V, Dubbelman R, Porritt B, Cats A, Stroom J, Valdés Olmos R, Bartelink H, Verheij M. Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:781-785.
115. Leong T, Willis D, Joon DL, Condron S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer--results of a comparative planning study. *Radiother Oncol.* 2005;74:301-306.
116. Ringash J, Perkins G, Brierley J, Lockwood G, Islam M, Catton P, Cummings B, Kim J, Wong R, Dawson L. IMRT for adjuvant radiation in gastric cancer: a preferred plan? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 1;63(3):732-8. Epub 2005 Jun 22.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar
Etik Kurul Başkanlığı



TOPLANTI TARİHİ : 22.03.2011
TOPLANTI NO : 2011/03

KARARLAR :

2- Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın, 2011-02-22/03 Protokol no'lu "Mide Kanseri Radyoterapi Sahasına Giren Böbreklerdeki Fonksiyonel Değişiklikler" konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç.Dr. Hasan ÜSTÜN
Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanı