



**Hematopoetik Kök Hücre Naklinde
Tüm Vücut Işınlama**
Total Body Irradiation in Hematopoietic Stem Cell
Transplantation

Fundagül Andiç

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Total body irradiation is used in conjunction with chemotherapy as a conditioning regimen in the treatment of many disease such as leukemia, myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, multiple myeloma and lymphoma prior to the hematopoietic stem cell transplantation. The main purposes of the hematopoietic stem cell transplantation are eradication of the recipient bone marrow and any residual cancer cells, creation of space in the recipient bone marrow for donor hematopoietic stem cells, and immunosuppression to prevent rejection of donor stem cells in the case of an allotransplant.

Key words: Total body irradiation, hematopoietic stem cell transplantation, conditioning regimen.

ÖZET

Tüm vücut ışınlama hematopoetik kök hücre nakli öncesi kemoterapi ile beraber hazırlık rejimi olarak lösemi, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, multipl miyelom, lenfoma gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Hazırlık rejiminin ana amacı alıcı kemik iliği ve olası rezidüel tümör hücrelerini eradike etmek, alıcının kemik iliğinde verici hematopoetik kök hücreleri için yer açmak ve allotransplant durumunda donör kök hücre reddini önlemek için immüsupresyon sağlamaktır.

Anahtar kelimeler: Tüm vücut ışınlama, hematopoetik kök hücre nakli, hazırlık rejimi



Giriş

Son 30 yılda hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematolojik malignitelere küratif tedavinin bir parçası haline gelmiştir. Tüm vücut ışınlama (TVI) HKHN öncesi kemoterapi ile beraber hazırlık rejimi olarak lösemi, myelodisplastik sendrom, aplastik anemi, multipl miyelom, lenfoma gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır¹. Hazırlık rejiminin ana amacı alıcı kemik iliği ve olası rezidüel tümör hücrelerini eradike etmek, alıcının kemik iliğinde verici hematopoetik kök hücreleri için yer açmak ve allotransplant durumunda donör kök hücre reddini önlemek için lenfositleri baskılayarak immünsupresyon sağlamaktır¹.

HKHN öncesi hazırlık rejimi olarak yalnızca kemoterapi de kullanılabilmesine rağmen TVI içeren rejimler TVI'nın kemoterapinin etkileyemediği gonadlar veya santral sinir sistemi gibi alanlara ulaşabilmesi nedeniyle özellikle akut lenfoblastik lösemi (ALL) olgularında tercih edilebilmektedir².

TVI içeren rejimlerdeki gelişmelerden sonra TVI içeren ve içermeyen rejimler yan etki açısından kıyaslandığında pnomoni riski TVI içeren ve içermeyen rejimlerde benzer olmaya başlamıştır¹. Bununla birlikte hepatik veno okluzif hastalık (VOH) ve hemorajik sistit riski TVI içermeyen standart Buslphan/Siklofosamid (Bu/Cy) rejiminde TVI içeren rejimlere kıyasla anlamlı şekilde daha fazladır³⁻⁴. TVI'nın rölatif bir avantajı da vücuttaki doz dağılımının kontrol edilebilir olmasıdır. Kemoterapinin aksine doz dağılımı kan akışına, ilaç aktivasyonuna, metabolizmasına, karaciğer ya da böbrek fonksiyonlarına bağlı değildir¹. TVI'nın başka bir rölatif avantajı da kemoterapinin ulaşamadığı tümörün vücutta saklandığı bölgelere ulaşabilmesidir¹. Bu durum özellikle santral sinir sistemi tutulum riski fazla olanlarda veya tutulu olanlarda oldukça önemlidir¹. Daha önce TVI yapılmış olması, şiddetli respiratuar yetmezlik ve kardiyak bozukluk, uygulama esnasında hareketsiz kalamama TVI için kontrendikasyon oluşturur. Bu derlemede HKHN'de TVI zamanlaması, fraksiyonasyonu ve doz hızı, tekniği ve yan etkileri ile ilgili özet bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Tüm Vücut Işınlama Zamanlaması

Kemoterapi ve TVI normal doku toksisitesinin potansiyel artışından kaçınmak için ardışık olarak verilmektedir¹. Ancak kemoterapinin TVI öncesi mi sonrası mı verilmesi gerektiği bilinmemektedir. Lojistik konular bu konuda etkilidir. Genellikle kemoterapi programından sonra uygulanır¹.

Tipik olarak TVI hafta içi üç ya da dört gün içinde tüm teknik destek personel mevcuten yapılır. TVI kemoterapi öncesi verilirse hasta daha az yorgunken ve kemoterapi etkilerinden hasta değilken daha iyi tolere edilebilir ve nazokomial enfeksiyon riski de azalabilir¹. Ancak hazırlık rejimin sonunda verilmesi de kök hücre naklinin hemen TVI sonrasında yapılmasına olanak sağlar ve kemoterapinin aksine kök hücrelere de zarar verebilecek sitotoksik ajandan vücudun temizlenmesi için gereken üstelik de hastanın nütropenik olarak engraftman için bekleyeceği bir süreye ihtiyaç olmaz¹.

Fraksiyonasyon ve Doz Hızı

Fraksiyonasyon ile lösemi hücreleri tamir kapasitesinin arttığı⁵ ve relaps oranlarının da fraksiyonasyon ile artabileceği gösterilmiştir^{6,7}. Ayrıca yüksek doz hızlarının azalmış relaps oranlarıyla korele olduğu da bilinmektedir^{8,9}.

Bu/Cy rejimi ile Cy/TVI'yı karşılaştıran bir Fransız çalışması tek doz 10 Gy TVI ile %11.1 olan aktüryal relaps riskinin fraksiyone TVI ile %31'e yükseldiğini bildirmiştir⁶. Benzer olarak 180 kronik miyelositik lösemi (KML) hastası içeren çok merkezli randomize olmayan başka bir Fransız çalışması da fraksiyone TVI'nın relaps oranlarında artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁷. Ancak TVI tarihine bakıldığında grad 4 veya 5 solid organ toksisiteleri major kısıtlamaya neden olduğundan tek fraksiyon TVI yerini fraksiyone TVI ya da TVI içermeyen rejimlere bırakmıştır. Fare ve insan çalışmalarında TVI toksisitelerinin radyasyonun fraksiyone edilmesi veya düşük doz hızında verilmesiyle azaltılabileceği gösterilmiştir¹⁰⁻¹². İnterstisyel pnomoni ve hepatik VOH doz kısıtlayıcı toksisitedir ve genelde tek fraksiyon ışınlamalarda daha yaygın görülür.

Fraksiyone 12 Gy veya fraksiyone 15.75 Gy TVI verilen akut miyelositik lösemili (AML) hastalar karşılaştırıldığında yüksek doz fraksiyone TVI'nın relaps oranlarını %35'den %12'ye azalttığı ancak mortalitede de anlamlı artışa neden olduğu ve dolayısıyla sağkalıma olumlu katkısı olmadığı gösterilmiştir¹³.

Lineer Quadratic modele göre farklı fraksiyonasyon şemaları ve doz hızları hesaplanmıştır¹⁴⁻¹⁶. Çok düşük doz hızlı bir TVI'nın daha yaygın olarak kullanılan fraksiyone TVI şemalarına radyobiyojik olarak eşit olması için pratikte uygulanması mümkün olmayan 20-24 saat gibi oldukça uzun süreler gerekebileceği bildirilmiştir¹⁶. Radyobiyojijiyi ve pratikte uygulanabilirliği aynı anda göz önünde bulunduran birçok fraksiyone TVI şeması ve tekniği kullanılmaktadır. Bu şema ve tekniklerden hiçbiri diğerine belirgin şekilde üstünlük

göstermemektedir¹. Şimdilerde en sık kullanılan miyeloablatif TVI rejimi pulmoner toksisitenin daha az görüldüğü 12 - 15 Gy'in üç ya da dört gün içinde günde iki ya da üç defada fraksiyonlar arası en az 6 saat aralarla verildiği fraksiyone şemalardır¹.

Teknik

TVI için çok sayıda teknik kullanılmıştır. Kullanılacak tekniği seçerken foton ışını enerjisi, doz homojenitesi, maksimum uygun radyoterapi alan boyutu, tedavi mesafesi, doz hızı, hastanın boyutları, set-up rahatlığı ve yan etkileri azaltmak için bazı normal dokuların korunma gerekliliği önemlidir. Hedef volüm tek bir alan içinde genelde uzun (4 - 6m) SSD (source skin distance) ile tedavi edilen tüm vücuttur¹⁷.

Anteroposterior (AP/PA) teknikte hasta TVI mesafesinde ayakta dik pozisyonda durarak veya yatar pozisyonda karşılıklı-paralel alanlarla AP/PA olarak ışınlanır. Dikey vücut eksenini boyunca doz homojenliği daha iyidir ancak akciğerin uygun dozu alacak şekilde kompanse edilmesi veya dozu sonradan tamamlanmak üzere tamamen korunması gereklidir. Tedavi süresi boyunca hastanın hareket etmeyeceği rahat bir pozisyon sağlanmalıdır¹⁷.

Sağ ve sol yandan ışınlama yapılan iki taraflı teknikte ise hasta oturmuş ya da sırt üstü uzanmış ise daha rahat bir pozisyonda ışınlama yapılabilir ama bu teknikte ışının kat ettiği yol boyunca vücut kalınlıkları daha büyük değişimler gösterir. Bu teknikte kollar ve vücudun orta AP kalınlık seviyesine temas halinde ve akciğerlerin korunmasını sağlayacak şekilde yandan yerleştirilir¹⁷.

TVI'da hasta-kaynak mesafesinin fazla oluşu ve buna bağlı alan boyutlarının çok büyük olması, hasta vücudunun girintili çıkıntılı yapısı, farklı doku yoğunluklarının olması ve uzun süren tedavilerde hasta hareketleri doz hesabını zorlaştırır. Uluslararası protokoller (AAPM, ICRU, NACP) hasta doz homojenliğinin ölçülmesi için in-vivo dozimetri kullanılmasını önermektedirler. Tüm vücut ışınlamada in-vivo dozimetri ile genellikle orta-pelvis veya orta-abdomendeki referans nokta dozu ve kraniyokaudal yönde farklı noktalarda orta hat dozları ölçülür, akciğer, karaciğer gibi risk altındaki organların dozu gözlemlenir¹⁸. Tedavi esnasında in vivo dozimetri ile ölçülen hastaya verilen dozlar hesaplanan doz değerleri ile kıyaslanır. Dozlar hastanın vücut konturuna göre çeşitlilik gösterir. Doz homojenliği hedeflenen dozun $\pm\%10$ 'u içinde olmalıdır^{1,19}.

Hastalık yükünün fazla olduğu durumlarda TVI'sına ek radyoterapi alanları eklenebilir¹. Lenfoblastik lösemi hastalarında santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi için kümülatif kranyum dozu 18 Gy olacak şekilde veya SSS lösemisi varlığında kranyuma ve hatta medulla spinalise daha yüksek dozda ek radyoterapi verilebilir¹. Ek radyoterapi dozları kranyuma lateral alanlar kullanılarak 1.8 - 2.0 Gy fraksiyonlarla verilebilir¹.

Erkek hastalarda kümülatif testis dozu of 16 - 18 Gy olacak şekilde testise ek doz verilebilir¹. KML hastalarında dalağa veya AML hastalarında kloromalara da ek doz verilebilir¹.

TVI Yan Etkileri

Akut Toksikite

Akut yan etkiler iştahsızlık, bulantı, kusma, mukozit, parotitis ve dairedir. Tek fraksiyonda 8-10 Gy verildiğinde bulantı, kusma ve ishal en sık görülen akut yan etkilerdir²⁰⁻²². Bu etkiler TVI öncesi verilen sitotoksik ajanlara da bağlı olabilir. Fraksiyone ya da düşük doz hızlı TVI bu ve diğer yan etkilerin insidansını ve ciddiyetini azaltır^{21,23}. Hastalarda ayrıca 10 gün içinde ağız kuruluğu, gözyaşında azalma, oral ve özefajial mukozit görülür. Tüm hastalarda yaklaşık ikinci haftada geçici kellik gelişir²². İlk gün içinde parotitis görülür ve 24-48 saat içinde geriler²⁴.

Gecikmiş Toksikite

Akciğer

Pnomonitis gecikmiş dönemde görülen en önemli yan etkidir¹. Etyolojisi yalnızca radyoterapiye bağlı değil aynı zamanda verilen kemoterapilere, Graft versus host hastalığına (GVHH), tümörün neden olduğu akciğer hasarına, fırsatçı enfeksiyonlara ve diğer risk faktörlerine bağlıdır¹. Radyoterapi yerine yüksek doz Bu içeren rejimler genelde TVI içeren rejimlere benzer oranda interstisyel pnomoni riski taşırlar¹.

Normal akciğer dokusunun fraksiyonlar arası tamir kapasitesi fazladır. Penney ve arkadaşları fraksiyonasyon veya düşük doz hızının erken pnomoni ve geç fibrozis üzerine belirgin koruyucu etkisi olduğunu göstermişlerdir¹⁰. Fraksiyonasyon ile pnomoni riskinde azalma olduğu AML hastalarının ilk remisyonunda düşük doz hızlı tek fraksiyon TVI (9.2 veya 10 Gy) ile düşük doz hızlı fraksiyone TVI'yı (12 Gy 3 günde 6 fraksiyon) karşılaştıran klinik randomize bir çalışmada desteklenmiştir²⁵. Bu hastalarda fraksiyonasyon ile interstisyel pnomoni

%26'dan %15'e gerilemiştir²⁵. Başka çalışmalar da fraksiyone TVI rejimleri ile idiopatik interstisyel pnomoninin tümör rekürrens riskinde artış olmadan %20'nin altına gerilediğini teyit etmişlerdir^{23,26,27}. Günde bir ya da iki defada 1.5 - 2 Gy konvansiyonel fraksiyonasyon ile 15 Gy'e kadar verilen total dozlarda interstisyel pnomoni riskinde anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir^{13, 26,28}. İnterstisyel pnomoni riskini azaltmada başka bir radyobiyojik yaklaşım da radyoterapi doz hızını azaltmaktır^{11,12}. Ancak birçok klinik için \geq 2-3 saatlik tedavi süreleri ya da daha fazlası pratikte uygulanabilir değildir. Ayrıca uzun tedavi sürelerine uyum hastalar için de zordur. Önceki torasik radyoterapi fatal pnomoni için risk faktörüdür. Bir çalışmada önceden >20 Gy torasik ışınlama olanlarda fatal pnomoni riskinin %32 olduğu bildirildiğinden bu hastalarda TVI'dan kaçınılmalıdır²⁹.

Karaciğer

Hepatik VOH son zamanlarda sinüzoidal obstruktif sendrom (SOS) olarak da adlandırılmaktadır. Hepatik sinüzoidlerin endotelial hasarıdır ve hepatosit hasarı ve hepatik trombozis ikincil geç evre etkileridir^{30,31}. Bu sendrom yüksek doz nakil rejimlerinde ciddi mortalite ve morbiditeye sahiptir. Hastaların %10-%40'ında hepatik genişleme, asit, sarılık, ensefalopati ve kilo alımı görülür²¹.

SOS/VOH etyolojisinin Cy metaboliti olan endotelial toksin olarak etki eden akrolein ile ilişkili olduğu düşünülmektedir¹. Transplantasyonda ise TVI, Bu ve sitozin arabinosid hastalığının gelişiminde etkindir¹. Ayrıca var olan veya eş zamanlı gelişen karaciğer hastalığı da intrasellüler glutatyon düzeylerinin veya matriks metoproteinaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak bu sürece katkıda bulunur¹.

Klinikte transplant uygulamalarında SOS/VOH insidansı TVI'nın fraksiyone edilmesiyle <13.2 Gy total doz verilmesi ile azalmıştır. Seattle grubu randomize bir çalışmada 10 Gy tek fraksiyon TVI'ya kıyasla 12 Gy fraksiyone TVI'da daha az SOS/VOH görüldüğünü bildirmişlerdir²⁵. Bununla birlikte düşük doz hızları ile de SOS/VOH insidansında azalma olduğu bildirilmiştir³².

Lens

Lensin radyasyon duyarlılığı oldukça yüksektir¹. Bununla birlikte yüksek doz steroid ve kemoterapi kullanımı da katarakt oluşum riskini artırır.

İlk Seattle tecrübesinde tek fraksiyon TVI'dan sonraki beş yıl içinde >%75 hastada katarakt geliştiği gözlenmiştir²⁴. TVI'nın fraksiyone edilmesiyle katarakt riski anlamlı şekilde azalmaktadır³³⁻³⁵. Ayrıca düşük doz hızlarının da katarakt gelişimini azaltmada faydalı olabileceği gösterilmiştir³³. Beş yıllık tahmini katarakt insidansı tek fraksiyon TVI ile % 30, fraksiyone TVI ile %13 olarak bildirilmiştir³³. Diğer bir çalışmada TVI ile katarakt gelişimi % 63 bulurken bu oran fraksiyone TVI ile azalmıştır³⁴. Katarakt cerrahisi olasılığını inceleyen bir çalışmada ise tek fraksiyon TVI ile % 85 olan cerrahi olasılığının fraksiyone TVI ile %20'lere gerilediği gösterilmiştir³⁵. Yine Seattle uzun dönem analizleri fraksiyone TVI'nın tek doz TVI'ya kıyasla lense daha az toksik olduğunu göstermişlerdir³⁶. TVI esnasında lens koruması löseminin retro-oküler relapsı nedeniyle önerilmemektedir amaoplastik anemide ya da malign olmayan hastalıkların tedavisinde yapılabilir.

Böbrek

Tüm böbreğe 15 Gy verilmesi böbrek yetmezliğine neden olabilir ancak TVI ile verilen dozlar böbrek tolerans dozlarının altında olduğundan renal yetmezlik beklentisi azdır. Bununla birlikte transplant yapılan ALL'li çocuklarda geç dönemde %35 oranında renal disfonksiyon geliştiği gösterilmiştir³⁷. Ancak transplantasyonda etoposide, teniposide, amfoterisin B, aminoglikozid, antibiyotikler gibi birçok nefrotoksik ajan kullanıldığından renal disfonksiyona TVI'nın katkısı net olarak bilinmemektedir³⁸. Cy/TVI ile melfelan/TVI'yı karşılaştıran bir çalışmada ve melfelan ile sağlanan relaps oranlarındaki azalma melfelanın nefrotoksitesisi yüzünden gölgede kalmıştır³⁹. Bazı transplant programları 12 Gy üzeri böbrek dozları nefropati riskini arttırdığı için böbrekler üzerine kısmi geçirgen bloklar koyarak böbrek dozlarını azaltmayı hedefler⁴⁰. Ancak bu konuda standart bir öneri yoktur.

Büyüme, Gonadal ve Endokrin Etkiler

TVI ile HKHN yapılan çocukların neredeyse tamamında büyüme hızı azalır. Bu azalma tek fraksiyon TVI'ya kıyasla fraksiyone TVI ile daha azdır^{41,42}. Yüksek doz TVI neredeyse tüm hastalarda primer gonadal başarısızlık yapar ancak iyileşme de görülebilir⁴². Çocuklarda puberte genelde gecikir ama uygun hormon replasmanı ile indüklenebilir. TVI sonrası %43'lere kadar tiroid disfonksiyonu görülmektedir^{41,43}. En sık, tiroid stimulan hormon değerlerinin arttığı ve tiroksin seviyelerinin normal olduğu subklinik hipotroidizm görülür. Ayrıca tiroid nodül gelişim riski de artar. Tiroid disfonksiyon insidansı hiperfraksiyone TVI kullanıldığında daha azdır⁴⁴.

Nöropsikolojik / Serebral

Çocuk hastalarda nörolojik gelişimi de içeren büyüme ve gelişme geriliği önemli bir geç toksisitedir. İki yaşın altındaki çocuklarda gelişmekte olan beyine hasar vereceğinden dolayı TVI'dan mümkünse kaçınılmalıdır⁴⁵.

Radyoterapinin neden olduğu etkileri kemoterapinin, yüksek doz steroidin, cerrahinin, tümörün kendisinin, eğitim ve normal yaşam şeklinin bozulmasının ve kronik olarak kliniğe yatışın neden olduklarından ayırmak zordur. Ama radyoterapi tek başına birçok ciddi problemlere neden olabilir⁴⁵.

Kompleks psikometrik testler problemin tüm yaygınlığını göstermek için gereklidir. Sonuçlar çocuğun yaşı ve tedaviden sonra geçen zamana göre değişiklik gösterir. Lösemi ve lenfomada kullanılan düşük radyoterapi dozları (<24 Gy kranyel, 12-14.4 Gy hiperfraksiyone TVI) bilginin işlenmesinde probleme neden olabilir⁴⁵. Tedavi sırasında çocuk ne kadar küçükse anlamlı hasar riski de o kadar büyük olur⁴⁵.

İkincil Kanserler

Tedavinin indüklediği ikincil kanserler lösemiler ve solid tümörler olarak iki kategoriye ayrılır. Lösemiler genellikle kemoterapi ile solid tümörler ise radyoterapi ile ilişkilidir. Yoğun kemoradyoterapiden ve kök hücre transplantından 10-15 yıl sonra ikincil kanser gelişme riskinin yaklaşık %20 olduğu tahmin edilmektedir⁴⁶⁻⁵². Miyelodisplastik sendrom ve akut miyelogenöz lösemi lenfoid malignite tedavisi görenlerde en sık görülen sekonder kanserlerdir. Daha yaşlı olanlar, akut GVHH gelişen ve antitimosit globulin veya anti-CD3 antikor tedavisi görenler ve TVI olanlar ikincil kanser olma riski en fazla olanlardır^{48,50-52}. Bir çalışmada yüksek TVI dozları ile solid kanser riskinin ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁶.

Sonuç

HKHN öncesi hazırlık rejimi olarak yalnızca kemoterapi de kullanılabilmesine rağmen TVI içeren rejimler TVI'nın kemoterapinin etkileyemediği gonadlar veya santral sinir sistemi gibi alanlara ulaşabilmesi nedeniyle özellikle ALL olgularında tercih edilebilmektedir². TVI'da kullanılacak tekniği seçerken foton ışını enerjisi, doz homojenitesi, maksimum uygun radyoterapi alan boyutu, tedavi mesafesi, doz hızı, hastanın boyutları, set-up rahatlığı ve yan etkileri azaltmak için bazı normal dokuların korunma gerekliliği önemlidir¹⁷.

Radyobiyojyiyi ve pratikte uygulanabilirliği aynı anda göz önünde bulunduran birçok fraksiyone TVI şeması ve tekniği kullanılmaktadır. Bu şema ve tekniklerden hiçbirini diğerine belirgin şekilde üstünlük göstermemektedir¹. Şimdilerde en sık kullanılan miyeloablatif TVI rejimi pulmoner toksisitenin daha az görüldüğü 12 - 15 Gy'in üç ya da dört gün içinde günde iki ya da üç defada fraksiyonlar arası en az altı saat aralarla verildiği fraksiyone şemalardır¹.

Kaynaklar

1. Roberts KB, Chen Z, Seropian S. Total-Body and Hemibody Irradiation. In Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th ed (Eds EC Halperin, CA. Perez, LW Brady):364-377. Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins. 2008.
2. Young JYC, Schultheiss T. Radiotherapeutic principles of hematopoietic cell transplantation. In Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th ed (Eds FR Appelbaum, SJ Forman, RS Negrin, KG Blume):333-350. West Sussex, UK, Wiley-Blackwell. 2009.
3. Hartman AR, Williams SF, Dillon JJ. Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation: a meta-analysis. Bone Marrow Transplant. 1998;22:439-43.
4. Nevill TJ, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Shepherd JD, Phillips GL. Regimen-related toxicity of a busulfan-cyclophosphamide conditioning regimen in 70 patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 1991;9:1224-32.
5. Cosset JM, Socie G, Dubray B, Girinsky T, Fourquet A, Gluckman E. Single dose versus fractionated total body irradiation before bone marrow transplantation: radiobiological and clinical considerations. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;30:477-92.
6. Devergie A, Blaise D, Attal M, Tigaud JD, Jouet JP, Vernant JP et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase: a randomized trial of busulfan-cytoxan versus cytoxan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the French Society of Bone Marrow Graft (SFGM). Blood. 1995;85:2263-68.
7. Socie G, Devergie A, Girinsky T, Reiffers J, Vernant JP, Le Bourgeois JP et al. Influence of the fractionation of total body irradiation on complications and relapse rate for chronic myelogenous leukemia. The Groupe d'Etude des greffes de moelle osseuse (GEGMO). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;20:397-404.
8. Keane TJ, Van Dyk J. TBI schedules prior to bone marrow transplantation: requirements for comparison. Radiother Oncol. 1989;15:207-12.
9. Scarpati D, Frassoni F, Vitale V, Corvo R, Franzone P, Barra S, et al. Total body irradiation in acute myeloid leukemia and chronic myelogenous leukemia: influence of dose and dose-rate on leukemia relapse. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;17:547-52.

10. Penney DP, Siemann DW, Rubin P, Maltby K. Morphological correlates of fractionated radiation of the mouse lung: early and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29:789-804.
11. Barrett A, Depledge MH, Powles RL. Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:1029-33.
12. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292:832-43.
13. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bearman SI, Petersen FB, Fisher LD et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood.* 1990;76:1867-71.
14. Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:1981-97.
15. Dale RG. The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions, and possible implications for treatments involving multiple fractions per day. *Br J Radiol.* 1986;59:919-27.
16. O'Donoghue JA. Fractionated versus low dose-rate total body irradiation. Radiobiological considerations in the selection of regimens. *Radiother Oncol.* 1986;7:241-47.
17. Khan FM. *The Physics of Radiation Therapy*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
18. Van Dyk J, Galvin CM, Glasgow GP, Podgorsak EB. The physical aspects of total and half body photon irradiation. AAPM Report 17. New York, American Institute of Physics, 1986.
19. Essers M, Mijnheer BJ. In vivo dosimetry during external photon beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43:245-59.
20. Bearman SI, Appelbaum FR, Back A, Petersen FB, Buckner CD, Sullivan KM, et al. Regimen-related toxicity and early posttransplant survival in patients undergoing marrow transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol.* 1989;7:1288-94.
21. Buchali A, Feyer P, Groll J, Massenkeil G, Arnold R, Budach V. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol.* 2000;54:157-62.
22. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:832-43.
23. Thomas ED, Clift RA, Hersman J, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemic in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:817-21.
24. Deeg HJ. Acute and delayed toxicities of total body irradiation. Seattle Marrow Transplant Team. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:1933-39.

25. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, Storb R, Appelbaum FR, Clift RA et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* 1986;1:151-57.
26. Phillips GL, Herzig RH, Lazarus HM, Fay JW, Wolff SN, Mill WB et al. Treatment of resistant malignant lymphoma with cyclophosphamide, total body irradiation, and transplantation of cryopreserved autologous marrow. *N Engl J Med.* 1984;310:1557-61.
27. Shank B. Techniques of magna-field irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:1925-31.
28. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, Bryant E, Bearman SI, Petersen FB et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood.* 1991;77:1660-65.
29. Van Der Jagt RH, Appelbaum FR, Petersen FB, Bigelow CL, Fisher LD, Schoch GH et al. Busulfan and cyclophosphamide as a preparative regimen for bone marrow transplantation in patients with prior chest radiotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 1991;8:211-15.
30. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis.* 2002;22:27-42.
31. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Veno-occlusive disease of the liver after marrow transplantation: histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology.* 1994;19:1171-81.
32. Barrett A. Total body irradiation (TBI) before bone marrow transplantation in leukaemia: a cooperative study from the European Group for Bone Marrow Transplantation. *Br J Radiol.* 1982;55:562-67.
33. Ozsahin M, Belkacemi Y, Pene F, Dominique C, Schwartz LH, Uzal C et al. Total-body irradiation and cataract incidence: a randomized comparison of two instantaneous dose rates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28:343-47.
34. Bray LC, Carey PJ, Proctor SJ, Evans RG, Hamilton PJ. Ocular complications of bone marrow transplantation. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:611-14.
35. Tichelli A, Gratwohl A, Egger T, Roth J, Prünste A, Nissen C et al. Cataract formation after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1993;119:1175-80.
36. Benyunes MC, Sullivan KM, Deeg HJ, Mori M, Meyer W, Fisher L et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:661-70.
37. Tarbell NJ, Guinan EC, Niemeyer C, Mauch P, Sallan SE, Weinstein HJ. Late onset of renal dysfunction in survivors of bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15:99-104.

38. Guinan EC, Tarbell NJ, Niemeier CM, Sallan SE, Weinstein HJ. Intravascular hemolysis and renal insufficiency after bone marrow transplantation. *Blood*. 1988;72:451-55.
39. Helenglass G, Powles RL, McElwain TJ, Lakhani A, Milan S, Gore M, et al. Melphalan and total body irradiation (TBI) versus cyclophosphamide and TBI as conditioning for allogeneic matched sibling bone marrow transplants for acute myeloblastic leukaemia in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 1988;3:21-9.
40. Lawton CA, Cohen EP, Murray KJ, Derus SW, Casper JT, Drobyski WR, 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;20:1069-74.
41. Keilholz U, Korbling M, Fehrentz D, Bauer H, Hunstein W. Long-term endocrine toxicity of myeloablative treatment followed by autologous bone marrow/blood derived stem cell transplantation in patients with malignant lymphohematopoietic disorders. *Cancer*. 1989;64:641-45.
42. Sanders JE, Buckner CD, Leonard JM, Sullivan KM, Witherspoon RP, Deeg HJ et al. Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation. *Transplantation*. 1983;36:252-55.
43. Sklar CA, Kim TH, Ramsay NK. Thyroid dysfunction among long-term survivors of bone marrow transplantation. *Am J Med*. 1982;73:688-94.
44. Boulad F, Bromley M, Black P, Heller G, Sarafoglou K, Gillio A, et al. Thyroid dysfunction following bone marrow transplantation using hyperfractionated radiation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:71-6.
45. Goodman S. *Cancer In Children*. In *Practical Clinic Oncology* (Eds L Hanna, T Crosby, F Macbeth): 426-441. Cambridge, Cambridge University Press, 2008
46. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1997;336:897-904.
47. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*. 1994;12:2527-34.
48. Deeg HJ, Witherspoon RP. Risk factors for the development of secondary malignancies after marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7:417-29.
49. Deeg HJ. Delayed complications and long-term effects after bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1990;4:641-57.
50. Lowsky R, Lipton J, Fyles G, Minden M, Meharchand J, Tejpar I et al. Secondary malignancies after bone marrow transplantation in adults. *J Clin Oncol*. 1994;12:2187-92.

51. Stone RM, Neuberg D, Soiffer R, Takvorian T, Whelan M, Rabinowe SN et al. Myelodysplastic syndrome as a late complication following autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1994;12:2535-42.
52. Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, Martin P, Sullivan KM, Sanders J et al. Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med.* 1989;321:784-89.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Fundagül Andiç
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı.
Adana, Turkey
e-mail: fgandic@gmail.com