



TRANSPLANT PROTOKOLÜNDE TBI KULLANIMI

Sibel Çiftçi

Erciyes Üniversitesi

Ş.D.Kemik İliği ve Kök Hücre Tedavi Merkezi

28 Ekim 2017

12. AFEREZ KONGRESİ
3. Aferez Kullanıcı Eğitim Programı

Sunum planı

2

- ❑ **RADYASYON**
- ❑ **RADYOTERAPİ (RT)**
- ❑ **TÜM VÜCUT IŞINLAMASI (TBI)**



RADYASYON

3

1895 yılında Wilhelm Conrad Röntgen tarafından X-ışınlarının keşfi



**Wilhelm Conrad
Röntgen
1845-1923**



**İlk Klinik
Görüntü**



RADYOTERAPİ (RT)

4

Tıbbi alandaki radyasyon uygulamaları;

- ❑ Radyasyonla **görüntü elde edebilme**
- ❑ Radyasyonun **hücre veya tümörleri yok edebilme**

yeteneğine sahip olması temeline dayanır



RADYOTERAPİ (RT)

5

1. Hastalığı tedavi etmek amacı ile **küratif** olarak

2. Hastalığı tümden yok etmenin mümkün olmadığı durumlarda, hastanın şikayetlerini hafifletmek amacıyla **palyatif** olarak kullanılır



KÜRATİF RT

6

- ❑ Küçük hacimli baş-boyun, serviks ve deri kanserlerinde
- ❑ Işına çok duyarlı tümörlerde
- ❑ İnoperabl kanserlerde
- ❑ Lokal nüksün veya olası metastazın önlenmesi amacıyla uygulanır



PALYATİF RT

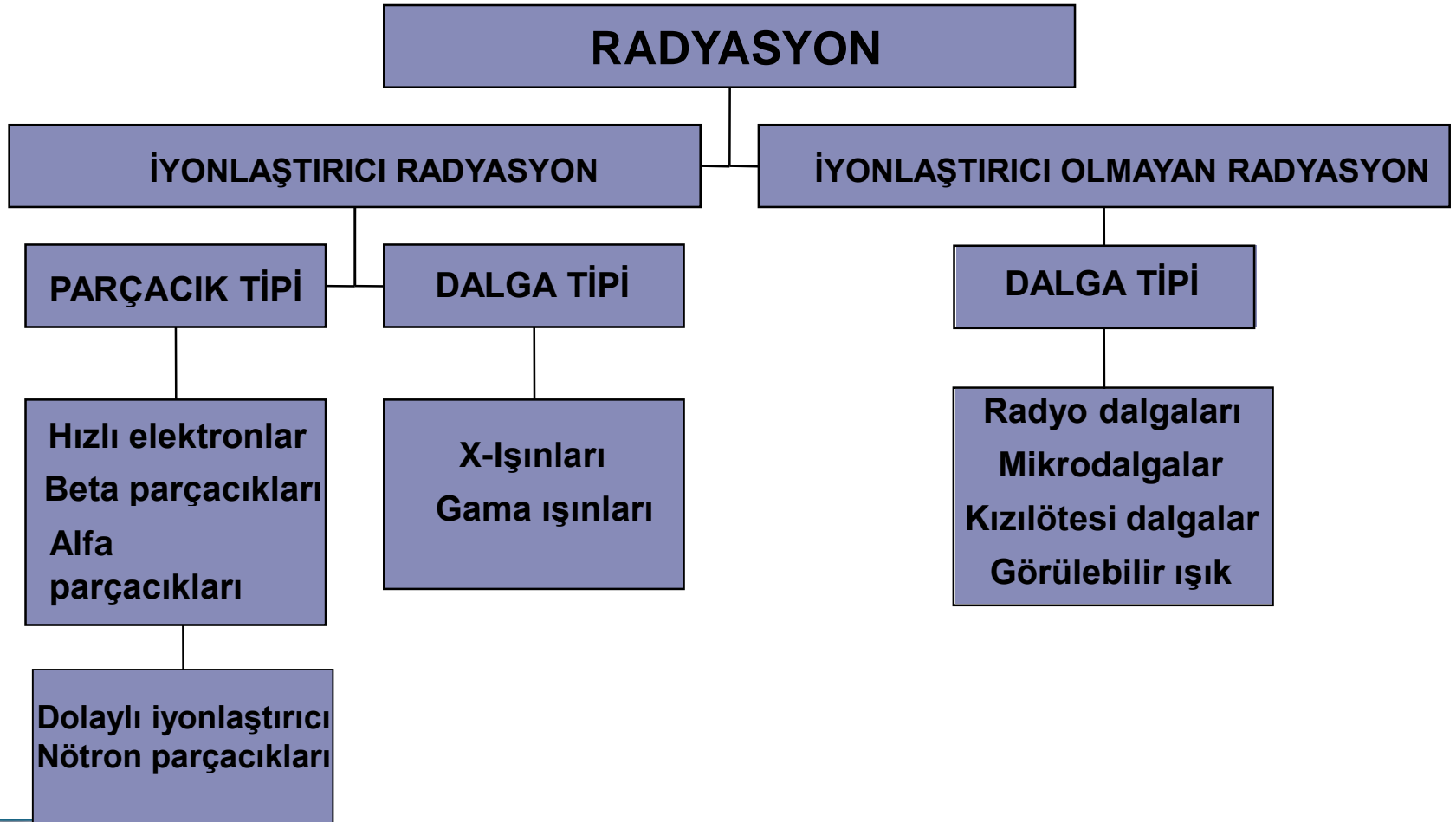
7

- ❑ Ağrı giderici (kemik-KC metastazları)
- ❑ Bası azaltıcı (beyin-omurilik metastazları..)
- ❑ Kanamaya karşı (hematüri, menoraji, hemoptizi)
- ❑ İleri yaşta, performansı düşük hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmek ve tümörlerin küçülmesini sağlamak amacıyla uygulanır



RADYASYON ÇEŞİTLERİ

8



**Radyoterapide iyonizan radyasyonlar
kullanılmaktadır**



RADYASYONUN HÜCRELERE ETKİSİ

10

İyonize radyasyon bir maddeye girdiğinde iyon çiftleri oluşturmaktadır

Oluşan bu serbest radikaller canlı dokuları tahrip eder

Bu tahrip edici özellik kullanılarak kanserli hücreler yok edilmektedir



RADYASYON VERİLİŞ ŞEKİLLERİ

11

1. External Radyoterapi
 - Lokal
 - Total Vücut Işınlaması (TBI)**
2. Internal Radyoterapi
 - Brakiterapi



EXTERNAL RADYOTERAPİ

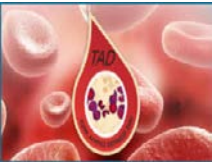
12

Co-60 External Tedavi Cihazı:

Co-60, 1.17 ve 1.33 MeV 'l gamma yayınlar. Co-60 'ın ortalama gamma enerjisi 1.25 MeV 'dur

Linner Hızlandırıcı (LINAC):

Lineer hızlandırıcılarda x ve elektron hüzmeleri elde edilmektedir. Kullanılan x-ışınlarının enerjileri 4, 6, 10, 15, 25 MV, elektronların enerjileri 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18 MeV 'dur



TÜM VÜCUT IŞINLAMASI (TBI)

13

Total Body Irradiation (TBI)

Toplam Vücut Işınlaması (TBI/TVI)

Tüm vücudun “tedavi amacıyla” radyasyona maruz bırakılmasına toplam vücut ışınlaması (TBI/TVI) denir



Yüksek doz kemoterapi ile birlikte total vücut ışınlaması (TBI), kemik iliğindeki lösemi, lenfoma veya miyeloma hücrelerini öldürmeye yardımcı olur

TBI'nın MSS ve gonadlar gibi bazı ilaçların giremediği yerlere ulaşabilme gibi özgül bir avantajı vardır



Genellikle 3-4 gün boyunca günde iki kez TBI tedavisi ya da sadece 1 veya 2 radyoterapi tedavisi olabilir

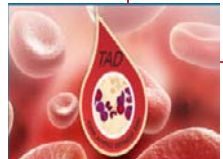
TBI özel bilgi birikimi gerektirir ve yalnızca deneyimli bir kurumda bir radyasyon onkoloğunun veya uzman bir radyofizikçinin gözetiminde uygulanmalıdır



TBI'DA AŞAMALAR

16

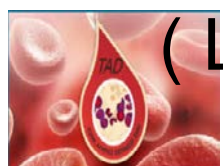
1. Klinik Değerlendirme
2. Tedavi Kararı
3. Hedef Volüm Belirlenmesi
4. Tedavi Planlanması
5. Simülasyon / Verifikasyon
6. Tedavi
7. Periyodik İzlem



AMAÇ

17

- ❑ **Lösemi ve tümör hücrelerini yok etmek**
(Kemoterapi ile remisyona girmiş hastada olası rezidüel hücrelerin yok edilmesi hedeflenir)
- ❑ **Alıcının kemik iliğinde verici kemik iliği hücreleri için yer açmak**
(Alıcının kemik iliği destek yapısı verici hücreleri için bir yatak gibi davranır)
- ❑ **İmmünsupresyon yaratıp rejeksiyona engel olmak**
(Lenfositlerin baskılanması)



HEDEF VOLÜM

18

- ❑ Hedef hücreler: Tüm selüler immün sistemi dolaşan hücreleri de içeren belli veya belirsiz malign hücre klonlarıdır
- ❑ Böylece cilt dahil tüm vücut hedef volüm olarak kabul edilir
- ❑ Yüksek nüks riski taşıyan ve meninks, testis ve abdominal lenf nodları gibi bulky tümör bölgeleri

ek

lokal RT gerektirebilir



TBI Kemik iliği transplantasyon programlarının bir parçasıdır

- Otolog kemik iliği transplantasyonu
- Allojenik kemik iliği transplantasyonu



ENDİKASYONLAR-1

20

Kesin endikasyonlar: Çocukluk ve yetişkin lösemileri

- **ALL** (Acute lymphoblastic leukaemia)
- **AML** (Acute myleoid leukaemia)
- **KML** (Chronic myleoid leukaemia)
- **MDS** (Myelodysplastic syndrom)



ENDİKASYONLAR-2

21

Opsiyonel endikasyonlar: Çocukluk çağı solid tümörleri

- Nöroblastom
- Ewing sarkomu
- Plasmositom/multiple myelom
- Aplastik anemi, Fanconi



ENDİKASYONLAR-3

22

Klinik araştırma düzeyinde:

- Hodgkin's hastalığı (HD)
- Non-Hodgkin lenfoma (NHL)



KONTRENDİKASYONLAR

23

- ☐ Daha önceki TBI
- ☐ Daha önceki lokal radyoterapi (radyoterapistin önerisiyle kabul edilebilir)
- ☐ Şiddetli respiratuar yetmezlik
- ☐ Şiddetli kardiyak bozukluk
- ☐ Prosedür sırasında hareketsiz kalamama



UYGUN TBI TEKNİĞİ/1

24

- ❑ **İyi doz homojenitesi**
 - Tüm vücutta doz dağılımı olabildiğince homojen olmalı

- ❑ **Organ korumaları**
 - Akciğerler için koruma sağlanmalı
 - Gerektiğinde karaciğer ve böbrek korumaları yapılabilirmeli



UYGUN TBI TEKNİĞİ/2

25

- ❑ **Tekrar edilebilir**
 - Fraksiyonasyona uygun olmalı
 - Hasta ve ekip için konforlu olmalı
 - Kısa sürmeli
- ❑ **Tedavi merkezine uyabilmeli**
 - Hasta yükü
 - Tedavi odasının geometrisi
 - Tedavi cihazının megavoltajı
 - Doz hızı



TBI'NIN UYGULANMASI

26

Hastalar bir ışınlama alanına yerleştirildikten sonra radyasyon kaynağından belirli bir uzaklıkta yan yatar veya lateral pozisyonda konumlandırılırlar

Işın yatay huzmeler halinde ve anterior-posterior veya lateral-lateral tekniği kullanılarak verilir

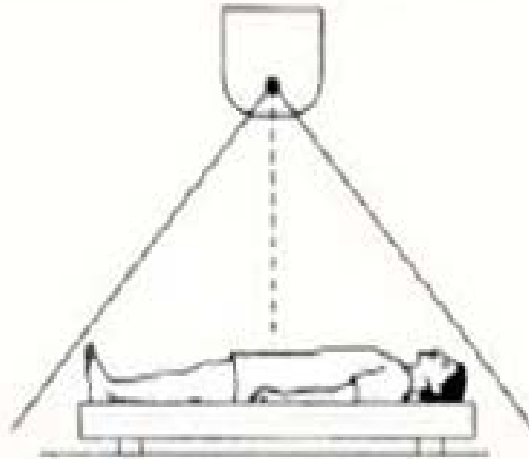


TBI TEKNİKLERİ

27

Kobalt ile TBI

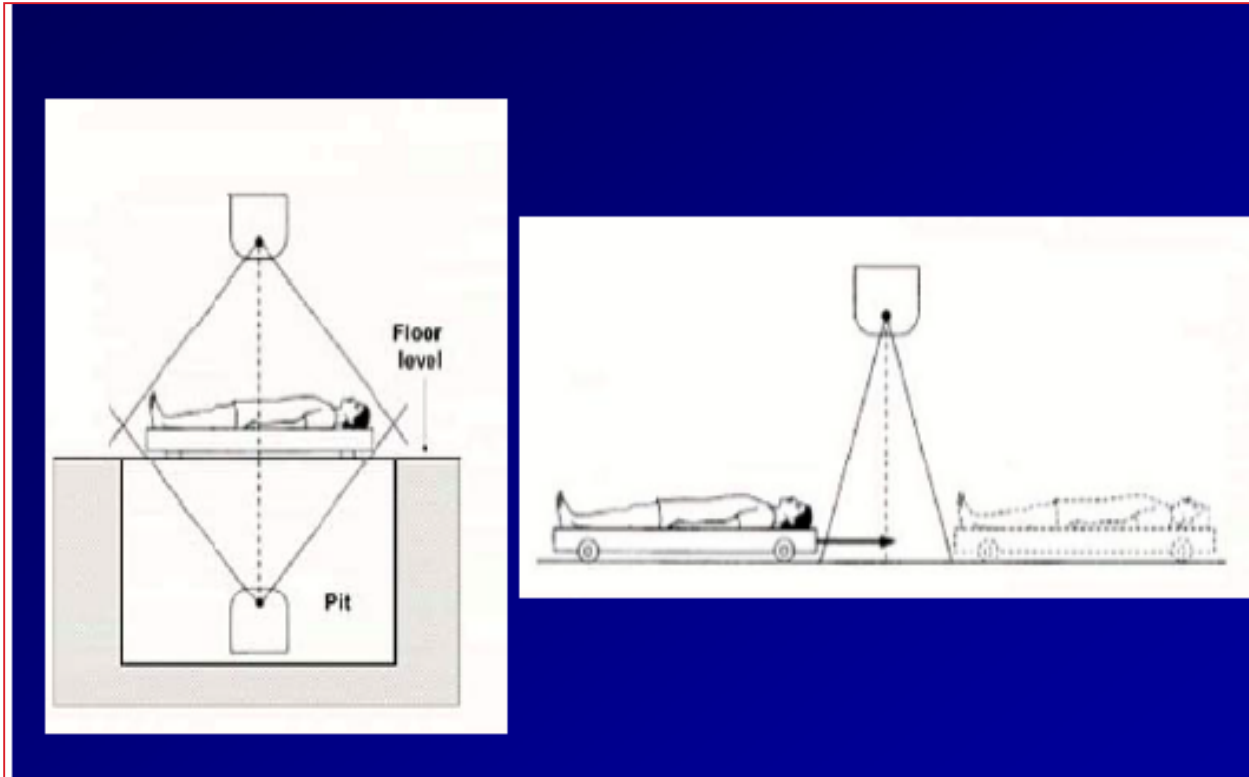
A cobalt-60 machine dedicated for TBI.
The machine collimator has been removed to obtain a large field for TBI irradiation at an SSD of 230 cm.



TBI TEKNİKLERİ

28

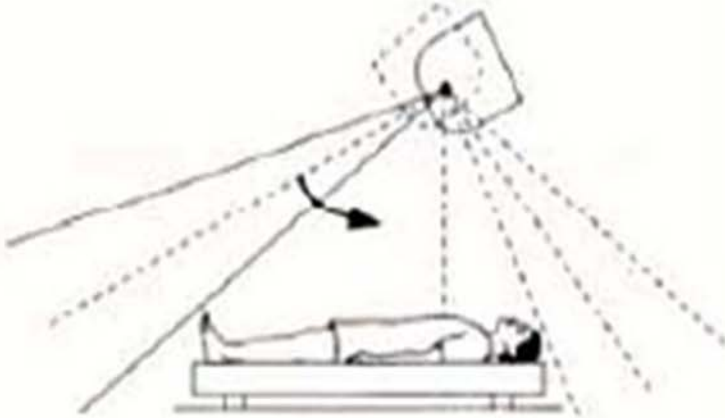
AP/PA



TBI TEKNİKLERİ

29

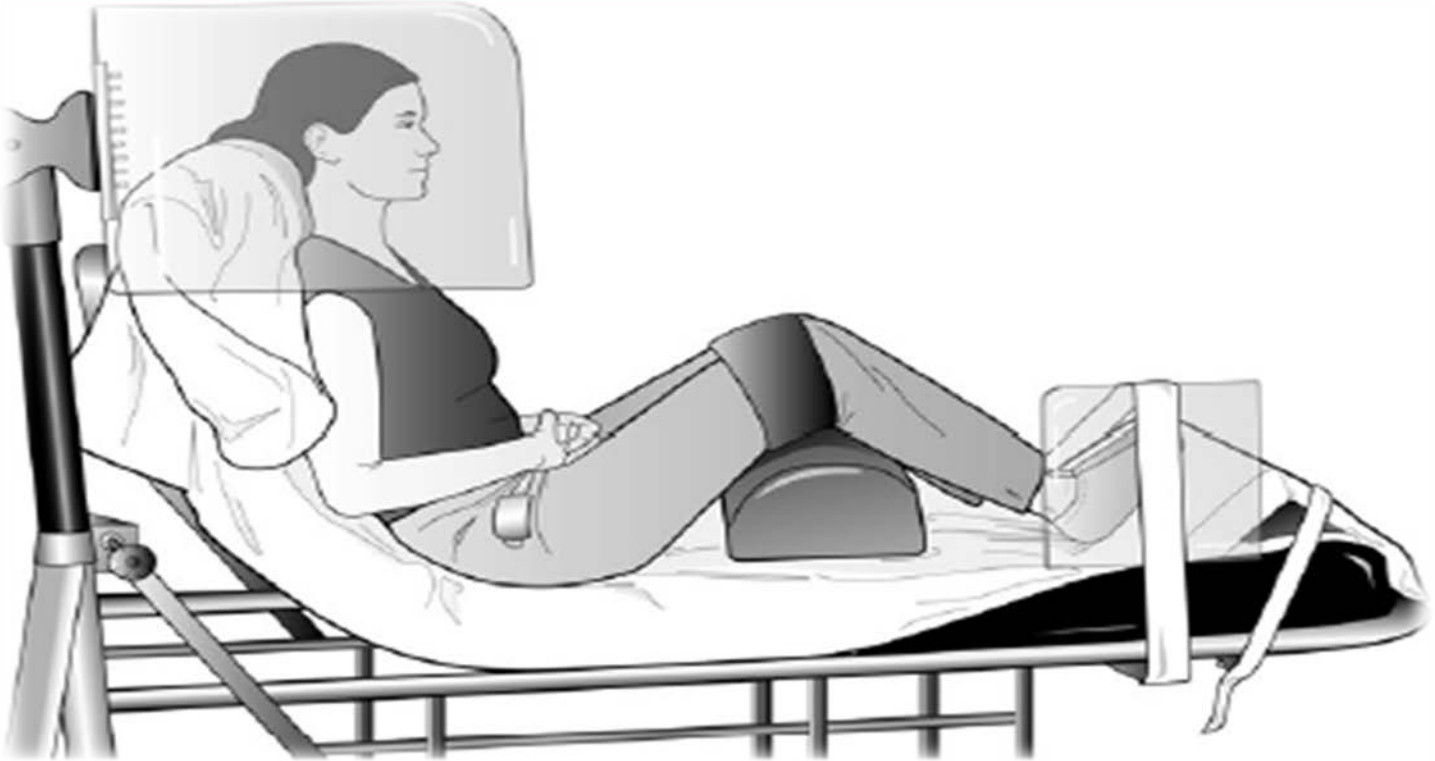
Gantri Rotasyonu



TBI TEKNİKLERİ

30

Lateral



TBI TEKNİKLERİ

31

Lateral



- ❑ Akciğer dozunu tolere edilebilir bir değere indirmek için akciğer blokları kullanılır
- ❑ Blokların altında kalan toraks duvarı ve kostalara elektronlar uygulanarak kayıp doz tamamlanabilir



TBI'nin etkileri; **-toplam doz**
-doz oranı
-fraksiyonlamaya bağlıdır

TBI;

- Tek doz (toplam doz 1-12 Gy);
- Fraksiyonlanmış doz (toplam doz 10-14 Gy; 3 gün

boyunca 5-6 fraksiyona bölünerek);

- Hiperfraksiyonlanmış TBI (toplam doz 14-15 Gy; 4 gün

boyunca 10-12 fraksiyona bölünerek) olarak uygulanır



TBI - FRAKSİYONASYON

34

❑ Tek fraksiyon tedaviler

- 1x 6 Gy
- 1x 10 Gy
- 1x 12 Gy

❑ Fraksiyone tedaviler

- 6x 2 Gy
- 3x 3.3 Gy
- 4x 3 Gy
- 11x 1.8 Gy



Düşük toplam dozlar (örn. 6Gy) toksisitenin azalmasını

sağlayabilir, fakat greft yetersizliği ve hastalık reküransı risklerini arttırır

Çok yüksek dozlar (örn. 15.75 Gy) greft reddi ve hastalık nüksü insidanslarını azaltabilirler, fakat bu morbidite ve mortalitede artış pahasına yapılır



Fraksiyone TBI daha iyi tolere edilir

Total doz yeterince artırılırsa fraksinasyon ile antitümör etki değişmez

Fraksiyone TBI ile IPS (idiyopatik interstisyel pnömoni sendromu) ve katarakt azalır



Doz oranları makineler arasında dikkate değer farklılıklar gösterebilirler ve farklı radyobiyojik etkilere sahiptirler

Yüksek doz oranları kullanıldığı zaman daha düşük toplam dozlar uygulanmalıdır

Fraksiyonlama normal dokulardaki akut ve geç komplikasyonların insidansını ve şiddetini azlatır



KLASİK REJİM

CY/TBI(ALLO-OTO)

- ❑ SİKLOFOSFAMİD(mg/kg) 120(-6,-5)
- ❑ TOTAL VÜCUT IŞINLAMASI(Gy)12-14(-3'ten -1'e)



YOĞUNLAŞTIRILMIŞ REJİMLER/I

CY/VP/TBI(ALLO)

- ❑ SİKLOFOSFAMİD(mg/kg) 120(-6,-5)
- ❑ ETOPOSİDE (mg/kg)30-60 (-4)
- ❑ TOTAL VÜCUT IŞINLAMASI(Gy)12-13.8(-3'ten -1'e)



YOĞUNLAŞTIRILMIŞ REJİMLER/II

TBI/TT/CY

- ❑ TOTAL VÜCUT IŞINLAMASI(Gy)13.8 (-9'dan-6'ya
- ❑ THİOTEPA) (mg/kg)10(-5,-4)
- ❑ SİKLOFOSFAMİD(mg/kg) 120(-3,-2)



STANDART REJİMLER/I

TBI/VP(ALLO)

- ❑ TOTAL VÜCUT IŞINLAMASI(Gy)12-13.2(-7'den, -4'e)
- ❑ ETOPOSİDE (mg/kg)60(-3)



STANDART REJİMLER/II

AC/TBI(ALLO)

- ❑ ARA-C (g/m^2)36 (-9'dan, -4'e)
- ❑ TOTAL VÜCUT IŞINLAMASI(Gy) 12(-3'den, -1'e)



STANDART REJİMLER/III

MEL/TBI(ALLO-OTO)

- ❑ MELFALAN (mg/m²)110-140
- ❑ TOTAL VÜCUT IŞINLAMASI(Gy)10-14



MYELOABLATİF OLMAYAN REJİMLER/I

FLU/TBI

- ❑ FLUDARABİN(mg/m²)90(-4'den, -2'ye)
- ❑ TOTAL VÜCUT IŞINLAMASI(Gy) 2(0)



MYELOABLATİF OLMAYAN REJİMLER/II

TLI/ATG

- ❑ TOTAL LENFOİD İŞINLAMA(Gy)8(-11'den-1'e)
- ❑ ATG 7 (-11'den-7'ye)

TBI

TOTAL VÜCUT İŞINLAMASI(Gy) 1-2 (0)



AKUT YAN ETKİLER

46

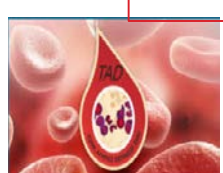
- ❑ Bulantı – kusma
- ❑ Ağız – boğaz ağrısı
- ❑ Diare
- ❑ Çene ağrısı
- ❑ Tükrük bezlerinde ödem
- ❑ Ağız kuruluğu
- ❑ Eritem
- ❑ Saç dökülmesi
- ❑ Yorgunluk
- ❑ Kİ depleasyonu



GEÇ YAN ETKİLER

47

- Endokrin ve reproduktif gonadal yetersizlik
- Büyüme bozuklukları (çocukluk çağında)
- Kemik-diş gelişiminde bozukluklar
- Akciğer fibrozu
- Karaciğer harabiyeti
- Renal yetmezlik
- Kardiyak sorunlar
- Katarakt
- Sekonder maligniteler



İnterstisyel Pnömonitis

- ❑ Ortaya çıkış 30-60 gün
- ❑ Atipik pnömoni
- ❑ P. Carini
- ❑ H. Simplex
- ❑ İdiopatik
- ❑ Risk Faktörleri
- ❑ Yaş (>21 yaş)
- ❑ GVH e karşı metotreksat kullanımı
- ❑ Ciddi GVH geliştiren olgular
- ❑ Transplant öncesi performansı düşük olgular
- ❑ Tanı ve transplant arası 6 aydan uzun



Karaciğer *Veno Okluzif Hastalık*

- ❑ Terminal hepatik venlerde subendotelyal fibrozis sonucu karaciğerde yaygın venöz obstrüksiyon
- ❑ Hepatik irradiasyon, sitotoksik ilaçlar ve toksik alkaloid içeren bitkilerin yenmesi (Jamaika ve Afrika da bitkisel çayların içildiği bölgelerde) sık nedenlerindendir
- ❑ TBI sonrası haftalar içinde ortaya çıkar
- ❑ Ölüme neden olabilir, hepatik siroz ile sonlanabilir
- ❑ Tedavide defibrotid deneniyor, çoğunlukla destek tedavi uygulanıyor



Katarakt

- ❑ Tek fraksiyon uygulamalarda 5 yılda %75 olguda gelişmesi beklenmektedir
- ❑ Fraksiyone uygulamalarda %15-35
- ❑ Yaş ile ilişkili değil



Böbrekler

- ❑ Böbrek dozları tolerans dozlarının altında olması

nedeni ile renal yetmezlik beklentisi daha az

- ❑ Geç dönemde renal disfonksiyon %35'e varan

oranlarda bildiriliyor



Fertilite-hamilelik

- ❑ Primer gonadal yetmezlik cinsiyetten bağımsız tüm olgularda beklenir
- ❑ Kızlarda 3 Ay içinde amenore
- ❑ Erkeklerde RT den 5-60 ay sonra oligospermia / azospermia
- ❑ Yaş ile değişkenlik gösterir



Kardiovasküler

- ❑ 63 olgunun %41 de 3 yıl sonra kardiyak yan etkiler mevcut
- ❑ Antrasiklinlere bağlı ?



Endokrin

- ❑ Tiroid yetmezliği
- ❑ Kalıcı gonadal yetmezlik
- ❑ Büyümede azalma yavaşlama
- ❑ Fraksiyonasyonla ilişkili
- ❑ Tek fraksiyon rejimlerde tiroid fonksiyon yetmezlik %73, fraksiyone grupta %25
- ❑ Gonadotropin konsantrasyonu %50 vs %30.



- ❑ TBI, kemoterapinin etkimeediği organları etkiler (testis,beyin..)
- ❑ TBI, diğerkemoterapik ajanlar ile çarpraz direnç oluşturmaz
- ❑ TBI, KT ajanları gibi metabolizasyona gereksinim duymaz



- ❑ Transplantasyon olguları, daha önceden bir çok KT ajanı almaları ve genellikle radyasyona maruz kalmamaları sebebi ile, tümöral hücreler radyoterapiye daha sensitiftir



- ❑ Radyasyona geç yanıt veren normal doku hücreleri, fraksiyonlar arasında optimal bir süre bırakılırsa (6-12 saat) tümör hücrelerine göre daha hızlı bir tamir süresine sahiptirler



TEŞEKKÜRLER

