

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Başkan: Prof.Dr.Reha Uzel

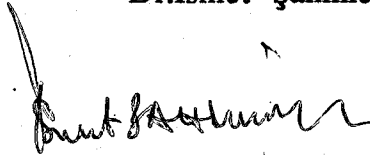
16227

**METASTATİK KEMİK TÜMÖRLERİNDE  
YARI VÜCUT IŞINLAMASI**

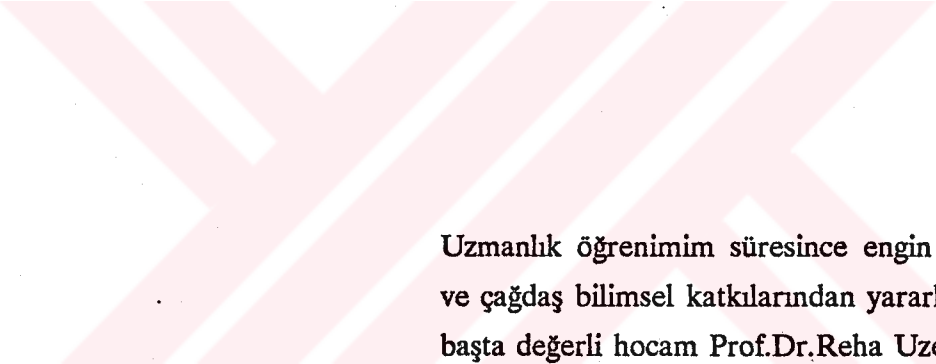
(Uzmanlık Tezi)

T.C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

Dr.İsmet Şahinler



İstanbul - 1991



Uzmanlık öğrenimim süresince engin tecrübe ve çağdaş bilimsel katkılarından yararlandığım başta değerli hocam Prof.Dr.Reha Uzel olmak üzere, hocalarım Prof.Dr.Ömer Baki Sübütay, Prof.Dr.Sait Okkan, uzmanlık tezimin hazırlanmasında titiz katkılarından dolayı Doç.Dr.Ahmet Öber, Doç.Dr.Sedat Turkan, Doç.Dr.Gülyüz Atkovar, Doç.Dr.Sedat Sadık Koca ve birlikte çalışmaktan gurur duyduğum asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>TARİHÇE</b> .....	<b>2</b>
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>4</b>
<b>BULGULAR</b> .....	<b>13</b>
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>23</b>
<b>SONUÇ</b> .....	<b>30</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>31</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>32</b>

## G İ R İ Ő

Malign tümörlerin en önemli özelliği metastaz yapma potansiyeline sahip olmalarıdır. Hastalık, ilk tanı anında, hastaların % 79'unda lokal olmasına rağmen, % 21'inde yaygındır(29). Multipl myelomada yaygın kemik lezyonları vardır.

Metastazın sıklıkla görüldüğü organlar; akciğer, karaciğer ve kemiklerdir. En sık kemik metastazı yapan tümörler; meme karsinomu, prostat karsinomu ve akciğer karsinomudur(1).

Yalnız kemik metastazı olan hastalar diğer organ metastazı olan hastalara oranla daha uzun yaşarlar. Kemik metastazı diğer organ metastazlarından farklı olarak değerlendirilmelidir.

Radyoterapinin kemik metastazlarında lokal palyatif etkinliği gösterilmiŐtir(1,4,16,19,40). Yaygın kemik metastazı olan hastalarda sistemik tedavi gereklidir.

Yaygın hastalığa rağmen patolojik fraktüre gidiŐ veya sinir basısı bulguları yoksa, prostat ve meme karsinomu gibi duyarlı tümörlerde hormonal tedavi denenmektedir. Sistemik tedaviye cevap vermeyen veya başvuru anında lokal ışınlama ile sınırlandırılmayacak derecede yaygın kemik metastazı olan semptomlu bazı olgularda geniş alan ışınlaması palyatif amaçla yapılır.

Tüm vücut ışınlaması (TVI) ve yarı vücut ışınlaması (YVI) geniş alan ışınlamasının en çarpıcı örneklerini oluştururlar.

### TARİHÇE

Geniş alan ışınlamasının başlangıcı 20. yüzyılın ilk yıllarına kadar uzanır. 1907'de Dessauer tüm vücut ışınlamasını tanımladı(6). Chaoul ve Lange, 1923'de lenfogranulomatozlu hastalarda tüm vücut ışınlaması ile elde edilen etkin palyatif sonuçları yayınladılar. Bu çalışma literatüdeki ilk tedavi sonuçlarını bildirir(5). Arthur C. Heublein ise geniş alan ışınlamasının öncülerindendir. Başlatmış olduğu çalışmanın sonuçları, ölümü üzerine, Medinger ve Craver tarafından yayınlandı(25). Yaklaşık 300 hastaya tüm vücut ışınlaması uygulandı. Doz hiçbir hastada toplam 300 cGy'in üzerinde değildi. Işın duyarlı olan lenfoma ve myeloproliferatif hastalıklarda etkin palyasyon elde edildi. Yaygın karsinomlu ve sarkomlu hastalarda ise bu dozlar ile etkin palyatif sonuçlar gösterilemedi. Solid tümörlü hastalarda yüksek dozlara erişilmesinin gerekliliği saptandı.

Loeffler ve arkadaşları terminal kanser hastalarında radyoterapi (TVI, 150 cGy, tek fraksiyon) ile kemoterapinin (nitrojen mustard ve triethylene) karşılaştırmalı etkilerini ve sonuçlarını yayınladılar. Hematolojik toksisite her iki grupta da farklı değildi. Hastalar radyoterapiyi daha iyi tolere ettiler ve subjektif düzelme yalnız radyoterapi grubunda elde edildi(22).

Atom bombasının kullanılması ve nükleer reaktör kazaları sonucunda radyasyonun geniş alan üzerine etkileri çözümlenmeye başladı.

Radyobiolojinin henüz gelişme çağında olması, kemoterapinin sistemik tedavi yöntemi olarak kullanılmasına bağlı olarak geniş alan ışınlaması ile ilgili çalışmalar bir dönem ilginçliğini kaybetti. Bu nedenle 1970'li yıllara kadar solid tümörlerle ilgili yayına rastlanmamaktadır. 1970'li yıllarda deneysel olarak yüksek doz kullanımlı çalışmalar başladı.

Yarı vücut ışınlamasının tüm vücut ışınlamasına göre üstünlüğü, daha yüksek dozlara rağmen radyasyon toksisitesinin düşük olmasıdır. Bu çalışmaların ışığında yarı vücut ışınlamasının ilkeleri oluşmağa başladı.

1976'da, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), ağrı pal-  
yasyonu, radyoterapi toksisitesi, kemik iliği ve akciğer radyopatofizyolojisi-  
ni anlamak, yarı vücut ışınlaması tekniğini standart hale getirmek için  
çalışmalara başladı. 1981'de erken sonuçlar, 1986'da son rapor bildiril-  
di(35,36).

Eş zamanlı olarak birçok merkezde yarı vücut ışınlaması çalışma-  
ları başlamış olup bu konuda birçok bildiri yayınlanmıştır(2, 3, 7, 8, 10,  
11, 12, 13, 14, 15, 18, 21, 23, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42).

Bugün artık yarı vücut ışınlaması, yaygın kemik metastazı olan  
hastalarda uygulanabilir tedavi yöntemlerinden biri olarak görülmekte-  
dir(7).

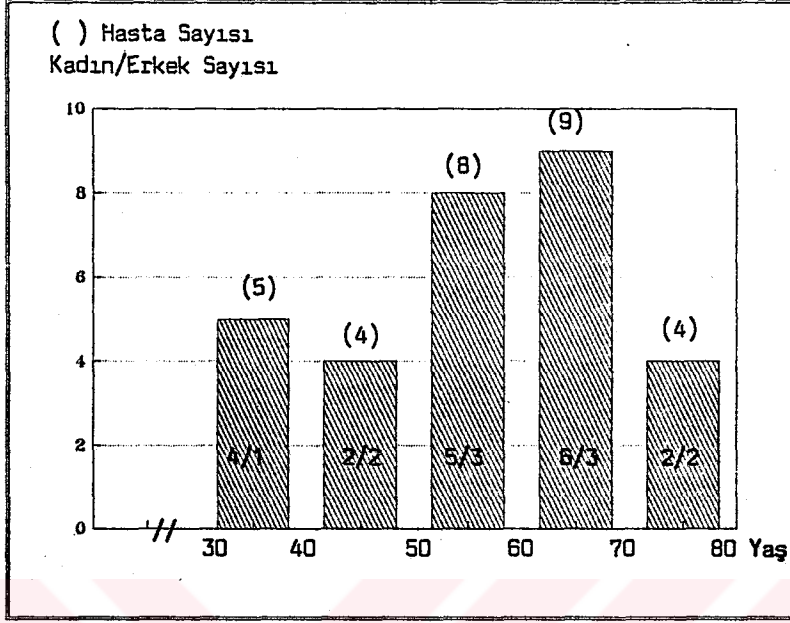
## GEREÇ VE YÖNTEM

Çoğu daha önce çeşitli yöntemlerle tedavi edilmiş yaygın kemik metastazı ve ağrı yakınması olan hastalar yarı vücut ışınlaması endikasyonu ile çalışmaya alındılar.

Tedavisine başlanılan 1 hasta tedaviyi terk etti. 2 hasta ise progresyon nedeniyle genel durumun bozulması üzerine tedaviye alınmadılar. Çalışmaya alınan hasta sayısı 30'dur. Hastaların 19 tanesi kadın, 11 tanesi erkektir. En genç hasta 34 yaşında, en yaşlı hasta 77 yaşındadır.

Hastaların yaşa göre dökümü:

Hastalarımızın çoğunluğunu ileri yaştaki hastalar oluşturmuştur. Hastalar çalışmanın tamamlandığı 31.8.1991 tarihine kadar takip edildiler. Bu tarihte 30 hastanın 23'ü ölü, 5 tanesi yaşamakta ve 2 tane hasta ise kayıptı. Kayıp olan hastaların son kontrol muayene tarihi ve bulguları değerlendirilmedi kullanıldı.



Şekil 1 Hasta yaş grupları

Yarı vücut ışınlaması endikasyonu konulan hastalar önce ağrı semptomu yönünden değerlendirildiler. Ağrı semptomu değerlendirmesi için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ağrı değerlendirme formu kullanıldı.

Bu form:

Tablo 1

0	Analjezik gereksinimi yok
1	Bazan non-narkotik analjezik gereksinimi var
2	Düzenli olarak non-narkotik analjezik gereksinimi var.
3	Bazan oral veya parenteral narkotik analjezik gereksinimi var.
4	Düzenli olarak oral veya parenteral narkotik analjezik gereksinimi var



Genel durumun değerlendirilmesinde Karnofsky Performans Skalası kullanıldı(20). Bu skala:

**Tablo 2**

100	semptom yok, gezebilir
80-90	semptomlu, gezebilen hasta
60-70	semptomlu, gününün % 50'den azını yatarak geçiren hasta
40-50	semptomlu, gününün % 50'den fazlasını yatarak geçiren hasta, fakat yatalak değil
20-30	yatalak hasta
0	ölü

Bu çalışmadaki hastaların seçiminde aşağıdaki kriterler kullanıldı:

- Yaygın kemik metastazı ve yaygın ağrı yakınmasının olması,
  - Beklenen yaşam süresinin iki aydan uzun olması,
  - Kemoterapi veya hormonoterapiye yanıt veren tümörlerde kontrendikasyon yoksa uygun tedavi uygulanmış olmalı
  - Hormonoterapiye veya kemoterapiye duyarlı olsa dahi şiddetli ağrı nedeniyle hızlı palyasyona ihtiyaç olması
  - Üst yarı vücut ışınlanması için aktif kalp hastalığı ve akciğer hastalığı olmamalı,
  - Aynı bölgeye daha önce yarı vücut ışınlanması uygulanmamış olmalıdır.
  - Daha önce lokal ışınlama yapılmış olması YVI endikasyonunu etkilemeyecektir.
- Ayrıca,
- Performans durumu bozuk olan ileri yaştaki hastalar çalışmaya alınmamıştır.
  - Semptomun fazla olduğu yarı vücut önce tedaviye alınmıştır.

- Ardışık yarı vücut ışınlanması uygulanan durumda, ikinci ışınla-  
ma hematolojik tablonun düzelmesi için 4-8 hafta beklenilerek uygulanmış-  
tır.

- Ağrı yanıtı için süre 4 hafta olarak belirlendi.

Olguların primer tümör odağına göre dağılımı tablo 3'de gösteril-  
miştir.

**Tablo 3**

<u>Primer tümör odağı</u>	<u>Hasta sayısı</u>
Meme karsinomu	16
Akciğer karsinomu	6
Multipl myeloma	3
Prostat karsinomu	1
Erkek meme karsinomu	1
Kronik lenfositik lösemi	1
Primer odağı bilinmeyen	1
	<hr/> 30

Direkt radyografiler, tüm vücut kemik sintigrafisi veya kompüte-  
rize tomografilerle saptanan kemik metastazları:

Tablo 4

<u>Tutulan Bölge</u>	<u>%</u>
Kranium	40
Kostalar	91
Kolumna vertebralis	100
Pelvis	100
Femur	100
Humerus	47
Diğer kemikler	69.5

Kolumna vertebralis, pelvis ve femur kemikleri hastaların hepsinde tutulmuş olarak saptandı. Primer odağa bağımlı olarak spesifik metastaz alanları gözlenmedi.

Tedavi öncesi hastaların performans durumları:

Tablo 5

<u>Karnofsky Skalası</u>	<u>Hasta Sayısı</u>
100	—
80-90	4
60-70	7
40-50	10
20-30	10
	31 (toplam)

Prostat kansinömlü bir hastaya önce alt sonra üst YVI uygulandı. 30 hastaya toplam 31 YVI uygulandığı için olgu sayısı 31 üzerinden değerlendirildi.

Tedavi öncesi hastaların ağrı durumları:

Tablo 6

<u>Ağrı Skalası</u>	<u>Hasta Sayısı</u>
0	-
1	-
2	21
3	2
4	8
	31 (toplam)

Hastaların tamamı düzenli olarak analjezik kullanır durumda idi. Ağrı skalası 2 olan hastalar düzenli olarak oral+parenteral non-narkotik analjezik kombinasyonu kullanırlarken, ağrı skalası 3 ve 4 olan hastalar narkotik analjezik olarak morfin sulfat tb. almakta idiler.

YVI öncesinde her hastaya ayrıntılı sistemik fizik muayene yapıldı. 6 hastada patolojik femur fraktürü vardı. 5 hastaya internal fiksasyon uygulanmıştı. İnternal fiksasyon uygulanmış olan 1 hastada aynı zamanda humerusta patolojik fraktür vardı. Bir diğer olguda humerusta patolojik fraktür, 2 olguda kolumna vertebralisde çökme fraktürü mevcuttu. Ayrıca 1 olguda tedavi sırasında, 1 olguda tedaviyi izleyen 3. haftada çökme fraktürü meydana geldi.

Radyoterapi toksisitesini azaltmak için her hastaya premedikasyon uygulandı. Hidratasyon sağlandı, analjezik tedavi ve kortikosteroid kullanımını düzenli hale getirildi, gerektiğinde antidiaretik tedavi de eklendi.

**Premedikasyon Şeması**

saat		
-6	% 5 Dektroz + % 0.9 NaCl 1000 cc.	1x1
-4	Metoclopramide tb.	1x2 tb. P.O.
-2	Methylprednisolone 20 mg. ampul	1x1 amp. I.V.
-1	Metoclopramide 10 mg. ampul	1x2 amp. I.V.
0	<b>TEDAVİ</b>	
+1	Tedavi bitiminde, Metoclopramide amp.	1x2 amp. I.V.
+3	Metoclopramide tb. veya amp. lüzum halinde tekrar verilecek	

**Şema 1**

Anemi veya enfeksiyon varsa tedaviye başlamadan önce etkin bir şekilde tedavi edildi.

Hematolojik toksisitenin izlenilmesinde; hematokrit değeri, lökosit ve trombosit sayımı tedavi öncesi, tedavi boyunca haftada 2 kez ve tedavi sonrasında her 15 günde bir tekrar edilmek şartıyla izleme kriterleri olarak kullanıldı. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapıldı. Gerektiğinde diğer testler istenildi.

Kemik dokusunun tedaviye yanıtı olarak alkalen fosfataz (ALP) seviyesi değerlendirildi.

Olguların tamamı Picker C<sub>9</sub> modeli, 1,5 cm. çaplı kaynağa sahip Co-60 teleterapi aygıtı ile tedavi edildiler.

### Kullanılan Tedavi Tekniđi

Tedavi aygıtı	Co-60 teleterapi aygıtı
Alan	Antero-posterior bilateral
Pozisyon	Yan yatar durumda
Uzaklık (Median SSD)	200 cm
ÜYV-AYV ALAN Sınırı	L-4 vertebra
Doz:	
Tek fraksiyon için,	
ÜYVI	maksimum 600 cGy tümör dozu
AYVI	maksimum 800 cGy tümör dozu
Fraksiyone tedavi için	
ÜYVI	150 cGy x 10 fraksiyon
AYVI	150 cGy x 10 fraksiyon
Toplam Doz	750 cGy - 1500 cGy
Boost Dozu	200 cGy x 20 fraksiyon tümör dozu eşdeğerine tamamlanacak şekilde

Hastalar çıplak olarak antero-posterior iki alandan, haftada 5 fraksiyonda, yan yatar pozisyonda ışınlandı. Hastanın orta planındaki doz AYV için (mid-pelvik) ÜYV için (mid-torakal) olarak hesaplandı.

Set-up tüm olgularda santral ışın vücuda dik olacak şekilde yapıldı.

Homojen doz dağılımının sağlanabilmesi için antero-posterior alanlar tercih edildi. Tedavi sırasında koruma yapılmadı.

Doz homojenitesinin değerlendirilmesi için çeşitli referans noktaları saptandı. Referans noktaları üst yarı vücutta frontal bölge ve izdüşümü, larenks ve izdüşümü, aksilla orta nokta, sternum ve izdüşümü, umbilikus ve izdüşümüdür. Alt yarı vücutta; umbilikus ve izdüşümü, symphysis pubis ve izdüşümü, perine diz ön ve izdüşümü, ayak bileği ön ve izdüşümü olarak belirlendi.

Bu noktalarda giren ve çıkan ışın Thermoluminescence dozimetre (TLD) kullanılarak ölçüldü. Referans noktalarında, giren ışın ölçümünde kullanılan lityum fluorur (LIF) çiplerinin üzerine mum bolus konuldu. Değerlendirme thermoluminescence okuyucuda (2800-VIVTOREER') yapıldı. Doz dağılımı 15 hastada TLD yöntemiyle, 16 hastada hesaplama ile saptandı.

YVI tamamlandıktan sonra, yakınmaya neden olan spesifik odak veya patolojik fraktür riski varsa, zaman-doz faktörü (TDF) hesabı yapılarak, doz 200 cGy günlük fraksiyondan toplam 40 Gy tümör dozuna tamamlandı.

YVI öncesinde 26 hasta çeşitli yöntemlerle (kemoterapi, hormonoterapi, lokal ışınlama) tedavi edilmişti. Meme karsinomu olan 1 hastaya modifiye radikal mastektomi ve cerrahi kastrasyon uygulanmıştı. Akciğer karsinomu olan 3 hastada tanı konulduğu anda yaygın kemik metastazı vardı ve bu hastalara tedavi uygulanmamıştı.

Alan dışı progresyonun engellenebilmesi amacıyla, YVI öncesinde hormonoterapi başlanan 9 hastanın hormonoterapisi kesilmedi.

YVI'dan sonra 10 olguya çeşitli nedenlerle kemoterapi uygulandı.

## B U L G U L A R

Yarı vücut ışınlaması endikasyonu konulan 30 hastaya 31 YVI uygulandı. Bu uygulamaların 23 tanesi alt yarı vücut ışınlaması (AYVI), 8 tanesi üst yarı vücut ışınlamasıdır (ÜYVI)'dir. Prostat kansinomu tanısı olan 1 hastaya önce alt sonra üst YVI uygulandı.

Toplam doz / fraksiyonasyon ve YVI tipi dağılımı aşağıdaki tabloda gösterildi.

Tablo 7

<u>Toplam doz/fraksiyon</u>	<u>AYVI</u>	<u>ÜYVI</u>	<u>Toplam hasta sayısı</u>
600/4	1	1	2
750/5	-	2	2
900/6	1	-	1
800/1	3	-	3
1000/10	1	-	1
1050/7	1	1	2
1200/8	1	1	2
1500/10	15	3	18
<u>Toplam</u>	<u>23</u>	<u>8</u>	<u>31</u>



Toplam doza göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Toksikite nedeniyle toplam dozun 1000 cGy'in altında olduğu 5 hasta 1. grubu oluşturdu. Tek fraksiyonda 800 cGy tümör dozu verilen 3 hasta ve diğer olgular 2. grubu oluşturdu.

YVI ile elde edilen ağrı palyasyonunun dökümü tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8

<u>Ağrı Palyasyonu</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>(%)</u>
Tam	20	(64,5)
Kısmi	4	(13)
Yok	7	(22,5)
	<hr/>	<hr/>
	31	100

Olgularımızda % 77,5 oranında tam ve kısmi ağrı palyasyonu elde edildi. Bu tabloda YVI tipine, toplam doza, primer tümör odağına, yaş ve performans durumuna bakılmaksızın elde edilen palyasyon sonuçları verilmiştir.

Tablo 9

<u>Tedavi sonrası</u> <u>Ağrı Skoru</u>	<u>Hasta sayısı</u>
0	20
1	2
2	3
3	1
4	5
	<hr/>
	31

Tedavi sonrasında analjezik gereksinimi olmayan hasta sayısı 20'dir.

Tam ağrı palyasyonu olduğu halde 4 haftadan önce ağrısı nüks eden hastalarda tedavi yanıtı yok kabul edildi.

Tam ağrı palyasyonu elde edilen 20 hastanın 13'ünde ağrı nüksü olmadı. Çalışma tamamlandığında 13 hastanın 4 tanesi yaşamakta idi. Tam ağrı palyasyonu en kısa 3 hafta en uzun 66 hafta, median 16 haftadır. Tam ağrı palyasyonu elde edilen multipl myeloma tanısı olan 1 hasta 3. hafta içerisinde myelom böbreği nedeniyle öldü. 7 olguda tam ağrı palyasyonu elde edilmesine rağmen ağrı nüksü oldu. Bu 7 olguda ağrısız süre en kısa 5 hafta en uzun 92 hafta, median 17 haftadır. Yaşam süresi 7-99 hafta, median 33 haftadır.

Kısmi ağrı palyasyonu 4 olguda elde edildi. Kısmi ağrı palyasyonu süresi 5-19 hafta, median 10 haftadır. Yaşam süresi 12-24 hafta, median 20 haftadır. Çalışma tamamlandığında 1 hasta yaşamakta idi.

Ağrı palyasyonu elde edilemeyen veya progresyon olan 7 olguda yaşam süresi 2-30 hafta, median 3 haftadır.

**Tablo 10**

<u>Doz</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>Tam Ağrı Palyasyonu</u>	<u>(%)</u>
Düşük doz	5	2	(40)
Yeterli Doz	26	18	(69)

Tablo 10'da Tablo 7'ye göre oluşturulan 2 grupta elde edilen palyatif sonuçlar özetlendi. Düşük doz verilen 1. gruptaki 5 olgunun 2 tanesinde (% 40) tam ağrı palyasyonu, yeterli doz verilen 2. gruptaki 26 olgunun 18 tanesinde (% 69) tam ağrı palyasyonu elde edildi. Sonuçlar tek yöntü

Fisher testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel bakımdan anlamlılık saptanmadı ( $p = 0.23$ ).

Tablo 11

<u>Primer odak</u>	<u>Hasta sayısı</u>	<u>Tam Ağrı Palyasyonu</u>	<u>(%)</u>
Meme karsinomu	16	13	(81)
Diğerleri	15	17	(47)

Olgularımızın çoğunluğunu oluşturan meme karsinomlu hastalar ve diğer hastalar tam ağrı palyasyonu yönünden karşılaştırıldılar. 1. grubu oluşturan 16 meme karsinomlu hastanın 13'ünde (% 81) tam ağrı palyasyonu elde edildi. Homojen olmayan 2. grupta ise 15 hastanın 7 tanesinde tam ağrı palyasyonu (% 47) elde edildi. Sonuçlar istatistiksel bakımdan anlamlıdır ( $p = 0.05$ ).

Tablo 12

<u>Tedavi öncesi Ağrı Skoru</u>	<u>Hasta sayısı</u>	<u>Tam Ağrı Palyasyonu</u>	<u>(%)</u>
2	21	18	(86)
3+4	10	2	(20)

Tedavi öncesi ağrı skoru 2 olan 21 hastanın 18'inde (% 86) tam ağrı palyasyonu elde edildi. 3 ve 4 olan 10 hastanın 2 tanesinde (% 20) tam ağrı palyasyonu elde edildi. Sonuçlar istatistiksel bakımdan anlamlıdır ( $p = 0.0007$ ) tedavi öncesi ağrı skoru 2 olan grupta etkin ağrı palyasyonu elde edildi.

Yaş ile tam ağrı palyasyonu 2 değişik grupta değerlendirildi. 1. tabloda (tablo 13) 50 yaş üzeri ve aşağısındaki hastalardaki ağrı palyasyonu sonuçları, tablo 14'de ise 60 yaş üzeri ve aşağısındaki hastalarda ağrı palyasyonu sonuçları özetlendi.

Tablo 13

<u>Yaş</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>Tam Ağrı Palyasyonu</u>	<u>(%)</u>
50≤	22	14	(63.6)
50>	9	6	(66.6)
	<hr/>	<hr/>	
	31	20	

30 hastaya 31 YVI uygulandığı için sonuçlar 31 olgu üzerinden değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel bakımdan anlamsızdır ( $p = 0.61$ ).

Tablo 14

<u>Yaş</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>Tam Ağrı Palyasyonu</u>	<u>(%)</u>
60≤	14	8	(57)
60>	17	12	(70.5)
	<hr/>	<hr/>	
	31	20	

31 YVI uygulaması ile 60 yaş üzeri ve aşağısındaki hastalar tam ağrı bakımından karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel bakımdan anlamsızdır ( $p: 0.34$ ).

Tedavi sonrası olgularımızın performans durumlarındaki bulgular aşağıdaki tablo 15'de özetlendi.

Tablo 15

<u>Karnofsky skalası</u>	<u>Hasta sayısı</u>
100	5
80-90	7
60-70	5
40-50	10
20-30	4
	<hr/>
	31

Tedavi sonunda 5 hasta semptomsuz gezebilir duruma geldi.

Tablo 16

<u>Performans Durumu</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>(%)</u>
Düzelme var	19	61.3
Düzelme yok	12	38.7
	<hr/>	<hr/>
	31	100

31 olgumuzun 19 tanesinde (% 61.3) performans durumunda düzelme elde edildi.

Tablo 17

<u>Karnofsky</u> <u>Skalası</u>	<u>Hasta Sayısı</u>	<u>Tam Ağrı</u> <u>Halyasyonu</u>	<u>(%)</u>
60 ≤	11	7	(63.6)
50 ≥	20	13	(65)
	<u>31</u>	<u>20</u>	

Tablo 5’de bildirilen tedavi öncesi performans durumu ve YVI ile elde edilen tam ağrı palyasyonu sonuçları karşılaştırıldı. Sonuçlar istatistiksel bakımdan anlamsızdır (p= 0.62).

Doz inhomojenitesi % 15 seviyesinde tutulmaya çalışıldı. Bu dağılımı aşan olgularda bolus kullanıldı.

#### **Radyoterapi Toksisitesi**

30 hastanın 26’sına YVI’dan önce kemoterapi, hormoneterapi almış ve/veya lokal ışınlama uygulanmış idi.

31 YVI uygulamasının 23’ünde radyoterapi toksisitesi oluştu. Toplam toksisite oranı % 74 olarak bulundu.

10 tedavi durduruldu, 6 tedavi ara verilerek tamamlanabildi, 4 tedavi de ise toksisite tedavi protokolunu etkileyecek şiddette değildi. Toksisitelerin 5 tanesi tedavi bitiminden sonra gelişti.

Toksisitelerin değerlendirilmesinde WHO toksisite derecelendirilmesi kullanıldı(27).

23 olguda oluşan toksisiteler toplamı 32’dir. Bu toksisitelerin dağılımı aşağıdaki tablo 18’de gösterildi.

Tablo 18

<u>Sistem veya organ toksisitesi</u>	<u>Olgu sayısı</u>	<u>(%)</u>
Hematolojik	22	(70,9)
Gastrointestinal	8	(25,8)
Deri	1	(3,2)
Saç	1	(3,2)

23 toksisite olgusunun 22'sinde hematolojik toksisite vardı. 1 olguda yalnız gastrointestinal toksisite saptandı. 22 olguda hematolojik toksisite esas olmakla birlikte 7 tane gastrointestinal, 1 tane deri toksisitesi, 1 tane saç toksisitesi vardı.

Toksisitelerin YVI'na göre dağılımı; 8 tane uygulanan ÜYVI'nin 7 tanesinde (% 87,5), 26 tane uygulanan AYYVI'nin 18 tanesinde (% 69,2) oluştu.

Tablo 19

<u>YVI tipi</u>	<u>Toksisite</u>			
	<u>Hematolojik</u>	<u>Gastrointestinal</u>	<u>Deri</u>	<u>Saç</u>
Üst	7	4	-	1
Alt	15	4	1	-
<u>Toplam</u>	<u>22</u>	<u>8</u>	<u>1</u>	<u>1</u>

Hematolojik toksisite irdelendiğinde;

Tablo 20

<u>Toksosite derecesi</u>	<u>Olgu Sayısı</u>
<u>Hemoglobin</u>	
Grade I	7
Grade II	4
<u>Lökosit</u>	
Grade I	5
Grade II	6
Grade III	6
Grade IV	5
<u>Trombosit</u>	
Grade I	1
Grade II	2
Grade III	2



Gastrointestinal toksisite irdelendiğinde,

**Tablo 21**

<u>Toksisite derecesi</u>	<u>Olgu Sayısı</u>
<u>Bulantı/kusma</u>	
Grade I	1
Grade II	1
<u>Ağız</u>	
Grade III	1
Grade IV	1
<u>Diare</u>	
Grade I	2
Grade II	1

Ayrıca, 1 olguda Grade III deri toksisitesi, 1 olguda grade III saç toksisitesi oluştu.

## T A R T I Ő M A

Metastatik hastalıklar günlük uğraşının büyük bir bölümünü oluşturur. Kemik metastazları kemoterapiye dirençlidir. Ağrı palyasyonunun uzun süreli olmasının yanı sıra palyasyonun hızlı olması gerekir(3,8).

Kemik metastazı oluşmuş hastaların % 80'inden fazlasında primer odak meme, akciğer ve prostattır. Başka bir deyişle; meme, akciğer veya prostat karsinomlu hastaların yaklaşık % 50'sinde kemik metastazı oluşacaktır. Böbrek, mesane, serviks, endometrium, pankreas ve diğer tümörlü hastalarda da kemik metastazı oluşur. Fakat bunlar, kemik metastazlı hastaların % 20'sinden daha azını oluştururlar(24). Çocuklarda en sık nöroblastom kemik metastazı yapar.

İskelet sisteminde en sık vertebralar (özellikle lomber vertebralar) ve pelvis kemikleri tutulurlar(11,24). Bu tip metastazın oluşmasında en önemli yol Batson venöz pleksusudur. Metastazların % 70'i aksiyel iskelet sistemindedir(24).

Kemik metastazı diğer organ metastazlarına göre nadiren yaşamı tehdit eder. Hastalar kemik metastazının saptanmasından itibaren uzun süre yaşarlar. Kemik metastazı ile birlikte olan en sık semptom ağrıdır(24). Karakteristik olarak derece derece artarak haftalar ve aylar sonunda şiddetli hale gelir(24). Direkt tümör ekspansiyonu veya mekanik baskı

sonucunda periostun gerilmesi ağrı oluşumunun nedenidir. Ağrı pozisyona ve harekete bağlıdır. Yaygın kemik metastazı olan hastalarda ağrı, yük taşıyan kemiklerde fazladır. Kemik tutulumu sinir tutulumu ile birlikte olabilir ki bu tümör ekspansiyonu veya kemiğin kollabe olması sonucundadır. Bu tipte ağrı kolumna vertebralisin tutulmasında görülür. Ağrı kök basısı şeklindedir.

Ağrının yanı sıra patolojik fraktür oluşumu, nörolojik defisit, hareket kısıtlılığı ve zorunlu yatağa bağımlılık hastanın yaşam kalitesini azaltır(1). Özellikle pleji, mesane ve anüs sfinkter kontrolunun yitimi hasta psikolojisi üzerinde depresif etki yaratır.

Kemik metastazı olan hastalarda hareketi kısıtlayan ağrılar olabilir. Ağrı, değişik türde analjezik kullanımı, cerrahi girişimler, hormonoterapi, kemoterapi ve radyoterapi ile giderilir. Özellikle radyoterapi yaygın olarak kullanılır.

Radyoterapi ile etkin ağrı palyasyonunun elde edildiği bilinmektedir. Fakat doz-fraksiyon şemaları hakkında görüşler farklıdır(26).

Bazı yazarlar yaşam süresi uzun beklenen hastalarda tedavi toksisitesini azaltmak için fraksiyone tedavinin tercih edilmesi gerektiğini savunurlar(4,11,14). Diğer grup ise tek fraksiyonlu şemalar ile de aynı palyatif sonuçların elde edildiğini ve uzun süren tedavinin hasta için bıktırıcı olduğunu öne sürmektedirler(1,7,10).

Etkin tedaviler sonucunda yaşama süresinin uzaması, çözülmesi gereken yeni problemleri de beraberinde getirmiştir. Yaygın kemik metastazı olan hastalarda küratif yaklaşım gerçekçi değildir. Uygulanacak tedavide amaç; özellikle ağrı palyasyonunun sağlanması, patolojik fraktür oluşumunun engellenmesi, hastanın performans durumunun düzeltilmesi, parapleji ve quadrolejinin önlenmesidir. Bununla birlikte tedavinin yararlılığından söz edebilmek için toksisitenin kabul edilebilir seviyede olması gerekir(32,47,49).

Tong ve arkadaşları, ağrılı kemik metastazlarında palyatif radyoterapinin etkisini değerlendirdiler. Tek metastatik odağı ve multipl kemik metastazı olanların ağrı yakınması en şiddetli olan lezyonu palyatif amaçla ışınlandı. % 54 oranında tam ağrı düzelmesi ve % 90 oranında çeşitli oranlarda ağrı düzelmesi elde edildi. Çeşitli doz-fraksiyon şemaları kullanıldı. Palyatif etki bakımından her iki grupta farklılık oluşmadı. Primer odak ve ağrı skoru prognostik faktörler olarak saptandı. Ağrı skoru düşük meme ve prostat karsinomlu hastalarda palyatif etki üstündü. Pelvis metastazları dışında metastaz odağının ağrı düzelmesi açısından prognostik faktör olmadığı saptandı. Pelvis kemik metastazlarında ağrı düzelmesi daha geç ortaya çıktı. Hastaların % 70'inden fazlasından ek tedavi gerekmedi. Median tam ağrı düzelmesi süresi 12 hafta idi. Tedavi şemaları incelendiğinde düşük doz kısa süreli şemalarında etkin olduğu bildirildi(40). Daha sonra Peter H.Blitzer bu randomize çalışmayı tekrar analiz etti. Yüksek doz ve fazla fraksiyonlu tedavilerin daha etkin sonuçlar verdiğini savundu(4).

Epstein ve arkadaşları prostat karsinomlu 10 hastaya önce alt yarı vücut ışınlaması uyguladılar. Bu hastalardan 5 tanesine daha sonra (4 hafta sonra) üst yarı vücut ışınlaması uyguladılar. 15 tedavinin 11 tanesinde sonuçlar çok iyi idi. YVI'nın en önemli etkisinin ağrı düzelmesi olduğu saptandı. Agresif kemoterapi ve yüksek doz narkotik analjezik kullanan hastalar için YVI'nın alternatif tedavi yöntemi olabileceği savunuldu(7).

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), semptomlu yaygın kemik metastazı olan 129 hastaya tek fraksiyonda (600-1000 cGy) YVI ile elde edilen sonuçları açıkladılar. Toplam ağrı düzelmesi % 73 olarak bulundu. % 20 hastada tam ağrı palyasyonu, hastaların üçte ikisinde ise % 50'den fazla ağrı düzelmesi elde edildi. Ağrı düzelmesi hastaların % 50'sinde ilk 48 saat içerisinde başladı. Birinci haftanın sonunda bu oran % 80 idi. Tedavi alanı içerisinde tekrar ağrı oluşumu konyansiyonel tedaviye oranla düşüktü. Etkili dozlar UYVI için 600 cGy, AYVI için 800 cGy olarak saptandı. Yüksek doza çıkınca etkinin artmamasına karşılık komplikasyonda artış gözlemlendi. Özellikle meme ve prostat karsinomlu hastalarda sonuçlar yüz güldürücü idi. Bu iki grup hastanın % 80'inden fazlasında ağrı düzelme-

si elde edildi. Tam ağrı palyasyonu oran ise % 30 idi. Tek doz YVI'nın ağrı palyasyonu için etkin tedavi yöntemi olduğu vurgulandı(35,36).

Fitzpatrick ve arkadaşları metastatik meme karsinomlu 34 hastaya AYVI uyguladılar. Tek fraksiyonda 1000 cGy tümör dozu verildi. 24-48 saat içerisinde hastaların % 80'inde ağrı düzelmesi elde edildi. Kastrasyon sonucunda 28 hastanın 9'unda indirekt yanıtta elde edildi. Yanıt süresi ortalama 17 ay idi. Tek fraksiyon YVI'nın yaygın kemik metastazı olan hastalarda konyansiyonel tedavi kadar etkin olduğu öne sürüldü. Bu tedavinin hastalar tarafınca iyi tolere edilmesi, toksisitenin minimal olması ve ağrı düzelmesinin üstün, süresinin uzun olması nedeni ile, seçilmiş meme karsinomlu hastalarda kemoterapiyle birlikte uygulanabileceği öne sürülmüştür(11).

Jullien ve arkadaşları, 1980 ile 1985 yılları arasında Curie Enstitüsünde, YVI uygulanan 92 meme karsinomlu hastaya ait sonuçları bildirdiler. 34 hastada yalnız kemik metastazı olmasına karşılık 58 hastada diğer organ metastazları da vardır. 92 hastaya 136 YVI (AYVI 33 tane, ÜYVI 15 tane, üst ve alt YVI 44 tane) uygulandı. Ardışık YVI'da semptomu fazla olan yarı vücut önce tedavi edildi. İki ayrı tedavi protokolu uygulandı. 111 tedavide, toplam 1500 cGy tümör dozu 10 fraksiyonda verildi, 25 tedavide ise toplam 800 cGy tümör dozu 48 saat ara ile iki fraksiyonda verildi. 92 hastanın 87'sinde ışınlama öncesi ağrı yakınması vardı. % 69 tam ağrı düzelmesi, % 18.5 tam olmayan ağrı düzelmesi ve toplam % 87.5 oranında palyatif etki elde edildi. Narkotik analjezik kullanan hastaların % 82'sinde analjezik gereksinimi ortadan kalktı. Tam ağrı düzelmesi elde edilen hastaların % 75'inde 6 ay sonra da ağrı yoktu. Yürüme sorunu olan 50 hastanın 43'ünde normal fonksiyonlar geri geldi. Bu hastaların 10 tanesi yatalak idi. Fonksiyonel yanıt % 86 olarak bulundu. Tolerans mükemmeldi ve komplikasyonlar minimumdu(18).

Subir Nag ve Vinod Shah, 19 hastaya 1 hafta ara ile 800 cGy'lik tümör dozunu (toplam 16 Gy) AYVI'nda kullandılar. Bütün hastaların performans durumunda düzelme oldu. 10 hastada (% 53) tam yanıt, 9 hastada

(% 47) kısmi ağrı palyasyonu elde edildi. Median ağrı düzelmesi süresi 5 ay olarak saptandı. Ölüm anında 15 hastanın 10'unda ağrı yoktu. AYVI ile uzun etkili ağrı palyasyonu elde edildi. Hastalar tedaviyi iyi tolere ettiler, komplikasyonlar minimum seviyede idi. Yaşam süresinin uzamasına katkı gözlenmedi. Yaşlı hastalar için bu tedavi şemasının kullanılabilceği önerildi(28).

Zelevsky ve arkadaşları hormonoterapiye dirençli 26 prostat kansinomu hastayı 29 yarı vücut ışınlaması ile tedavi ettiler. 15 tedavide fraksiyone rejim (2500-3000 cGy 9 ve 10 fraksiyon) 14 tedavide 600 veya 800 cGy'lik tek doz kullanıldı. Her iki gruptaki hastaların performans durumları benzerdi. Tek fraksiyonlu gruptaki 1 hastanın dışında bütün hastalarda ağrı düzelmesi oldu. Fraksiyone grupta % 86, diğer grupta % 78 tam ağrı düzelmesi elde edildi. İstatistiksel bakımdan anlamlı değildi. Tek doz ile tedavi edilen grupta lokal ışınlama gereği % 71, fraksiyone grupta % 13 idi. İstatistiksel bakımdan anlamlı idi. Ortalama yaşam her iki grupta 10 ve 11 ay olarak yakındı. Palyasyon süresi fraksiyone grupta 8.5 ay, diğer grupta 2.8 ay idi. Komplikasyonlar her iki grupta da eşitti. Fraksiyone YVI'nın tek doz YVI'na oranla daha etkin ağrı palyasyonu sağladığı öne sürülmüştür(42).

Singer ve arkadaşları kemoterapiye dirençli 41 multipl myeloma olgusunu prognostik sınıflamaya göre 3 gruba ayırarak YVI uyguladılar. 1. ve 2. grup hastalarda etkin palyatif sonuçların elde edilmesiyle birlikte yaşam 2 yıldan fazla idi. 3. gruptaki hastaların yaşam süresinin uzun olmasına karşılık palyatif etki diğer gruplara yakındı. Melphalana dirençli multipl myelomalı hastalar için kombine kemoterapiye karşılık YVI'nın alternatif tedavi yöntemi olabileceği savunulmuştur(38).

Jones ve arkadaşları, 44 hastanın YVI ile elde edilen sonuçlarını yayınladılar. % 86 oranında tam veya etkin ağrı düzelmesi saptandı. Başlangıçtaki performans durumunun ağrı düzelmesi açısından önemli faktör olduğu bildirildi. YVI ile optimum yararlılığın tedavi endikasyonunun erken konulması ile artacağı bildirildi(15).

Yaygın kemik metastazı olan hastalarda YVI tercih edilen tedavi yöntemi olarak benimsenmektedir. YVI ile ilgili bildirimler artış göstermektedir(26,30,39).

Radyoterapinin etkinliği normal dokuların yanıtı ile sınırlıdır(9). YVI uygulamalarında radyoterapi toksisitesi de değerlendirilmiştir. Akut ve subakut toksik etkiler ön plandadır(30). Toksikite birçok faktöre bağlıdır.

Radyoterapi toksisitenin patogenezi vasküler ve parenkimal hasardır(33).

Yaygın kemik metastazı olan hastalarda yaşam süresi kısa olduğu için akut toksit etkiler ön plandadır.

Hematolojik toksisite majör toksisitedir(7,21,23,24). Risk faktörleri; doz, tedavi alanı içerisindeki aktif kemik iliği volümü, kemik iliğinde gizli tümör metastazının varlığı, immünolojik konum, eklenen kemoterapi, enfeksiyonun varlığıdır.

Düşük dozlarda kemik iliğinde supresyon, orta derece dozlarda depresyon, yüksek dozlarda ise aplazi oluşur. YVI'da akut hematolojik toksik etkiler, doza, alan büyüklüğüne, fraksiyona bağlı olarak ilk 24 saat ile 7.gün arasında oluşur.

Pulmoner toksisitede majör toksisitedir. Doz, fraksiyon, tedavi alanı içerisindeki akciğer volümü, akciğerlerin histopatolojik durumuna bağlıdır(9,12,13,31,33). YVI öncesinde mediasten ışınlanması yapılmış ise risk artar. ÜYVI'da oluşabilecek en ciddi toksisite akut radyasyon pneumonitisidir(10,12,13,31). Genellikle tedaviden 2-3 hafta sonra oluşan ölümcül bir komplikasyondur. Akciğer hastalığı varsa veya eklem kemoterapi riski artırır(13). Özellikle tek fraksiyonda 600 cGy'in üzerine çıktığında insidens artar(12,13).

YVI uygulanan hastaların yaşam süresi kısa olduğu için diğer sistem ve organların akut toksisitelerinin bilinmesi de gerekir. Gastrointestinal toksisite AYVI da önemlidir. Bulantı, kusma, geniş alan ışınlamasında ilk 12 saatte oluşur. Semptomatik tedavi veya premedikasyon ile kontrol altına alınır. Letal böbrek hasarı için 12 Gy ve 1 yıl gereklidir(17).

Çalışmamızın sonuçları ile literatürdeki sonuçlar birlikte değerlendirildiği zaman bulgular aşağıdadır.

% 64 tam ağrı, % 13.5 kısmi ağrı palyasyonu ve toplam % 77.5 ağrı düzelmesi elde ettik. Bu oranlar literatüre bakıldığında yaklaşıktır. Hastalık grubumuzun homojen olmaması etkin bir faktördür. Bir diğer faktör ise radyoterapi toksisitesidir. 30 hastanın 26 tanesinde daha önce uygulanan tedavilerin eklenen toksisitesi vardır. 31 uygulamamızın 11 tanesini planladığımız şekilde tamamlayamadık. Bu sayı % 38'e eşittir. Ayrıca tedavi toksisitesi oranının % 74 gibi yüksek bir değerde olmasının etkenidir.

Meme karsinomu, prostat karsinomu ve multipl myeloma tanısı olan hastalardaki palyatif sonuçlar akciğer karsinomlu hastalara göre üstündür. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur.

Ağrı skoru düşük ve performans durumu iyi olan hastalardaki etkin palyatif sonuçlarımız, YVI endikasyonunun erken konulmasının yararlılığını göstermektedir.

Sistemik tedavinin gerekli olduğu kemoterapi veya Hormonoterapiye duyarlı tümörlerde kombine tedavinin daha etkin sonuçlar oluşturması beklenmektedir.

Hastalarımızın tamamında doz ölçümü yapılamadı. Doz ölçümü sonuçlarımızda belirgin inhomojenite saptandı. Bununla birlikte her hasta için doz homojenitesinin oluşturulmasının önemi ortaya çıkmıştır.

Hematolojik toksisite çalışmamızın ana toksisite grubudur.

Çalışmamızın ışığı altında, minimum toksisite ile birlikte daha etkin palyatif sonuçlara ulaşılabileceği kanısına vardık.



## S O N U Ç

Yarı vücut ışınlamasıyla yaygın kemik metastazı olan hastalarda etkin ağrı palyasyonu elde edilmektedir. Tedavinin başarısında birçok faktör etkindir.

Yarı vücut ışınlaması endikasyonu seçilmiş hastalara, uygun zamanda konulmalıdır. Doz homojenitesinin sağlanması, radyoterapi toksisitesini azaltmakla birlikte yüksek oranda palyasyonun elde edilmesini sağlar. Ayrıca geniş alan ışınlamasında majör toksisiteler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bugün artık yarı vücut ışınlaması, yaygın kemik metastazlı hastalar için uygun tedavi yöntemi olarak görülmektedir.

## Ö Z E T

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, saptanan kriterlere göre, 30 hastaya 31 yarı vücut ışınlaması uygulandı.

Hastaların 19'u kadın, 11'i erkektir. Çalışma tamamlandığında, 30 hastanın 23'ü ölü, 5 tanesi sağ ve 2 hasta kayıp idi.

31 YVI öncesinde 21 olgu düzenli non-narkotik analjezik, 10 olgu düzenli narkotik analjezik kullanır durumda idi.

31 uygulamanın 20'si planlanan şekilde tamamlandı.

YVI ile, % 64,5 tam ağrı palyasyonu, % 13 kısmi ağrı palyasyonu elde edildi.

Tedavi sonunda 20 hastada analjezik kullanım gerekliliği yoktu.

% 61.3 oranında performans durumunda düzelme elde edildi.

31 YVI uygulamasının 23 tanesinde radyoterapi toksisitesi (% 74) oldu. Ana toksisiteler, hematolojik ve gastrointestinal toksisiteler idi.

Doz dağılımında inhomojenite saptandı.

**K A Y N A K L A R**

- 1- Arcangeli G., Micheli A. et al: The responsiveness of bone metastases to radiotherapy: The effect of side, histology and radiation dose on pain relief. *Radiotherapy and Oncology* 14:95-101, 1989.
- 2- Atkinson C.H., Davis A.L. et al: Sequential half-body irradiation in lymphomatoid granulomatosis. Report of a case and an immunohistologic study. *Cancer* 63:652-656, 1989.
- 3- Bartelink H., Batterman J. and Harf G.H.: Half Body Irradiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 6:87-90, 1980.
- 4- Blitzer P.H.: Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 55:1468-1472, 1985.
- 5- Chaoul H. and Lange K.: Ueber Lymphogranulomatose und Ihre Behandlung mit Röntgenstrahlen. *München. Med. Wohnschr.* 70:725-727, 1923 (kaynak 37'den alıntı).
- 6- Del Regato J.A.: Total body irradiation in the treatment of chronic lymphogenous leukemia. *Janeway Lecture 1973, Am.J.Roent. Rad. & Nuc.Med.* 120:504-520, 1974.

- 7- Epstein L.M., Stewart B.H. et al: Half and total body radiation for carcinoma of the prostate. *The Journal of Urology*, 122:330-332, 1979.
- 8- Evans R.G., Burgert E.O. et al: Sequential half-body irradiation (SH-BI) and combination chemotherapy as salvage treatment for failed Ewing's Sarcoma. A Pilot Study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 10:2363-2368, 1984.
- 9- Field S.B. and Michalowski A.: Endpoints for damage to normal tissues. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 5:1185-1196, 1979.
- 10- Fitzpatrick P.J. and Rider W.D.: Halfbody radiotherapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 1:197-207, 1976.
- 11- Fitzpatrick P.J. and Garret P.G.: Metastatic breast cancer: Ovarian ablation with lower half-body irradiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 7:1523-1526, 1981.
- 12- Fowler J.F. and Travis E.L.: The radiation pneumonitis syndrome in half-body radiation therapy. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 4:1111-1113, 1978.
- 13- Fryer C.J.H., Fitzpatrick P.J. et al: Radiation Pneumonitis: Experience following a large single dose of radiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 4:931-936, 1978.
- 14- Helson L., Jereb B. and Vogel R.: Sequential hemi-body irradiation (HBI) in treatment of advanced neuroblastoma: A pilot study. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 7:531-534, 1981.
- 15- Jones P.W., Bogardus C.R. and Anderson D.W.: Significance of initial "Performans Status" in patients receiving halfbody irradiation. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 10:1947-1950, 1984.

- 16- Jong J.M.A.: Radiotherapy for bone metastases, comparison of two schemes. *J.Eur.Radiother.* T.2, n° 2:123-126, 1981.
- 17- Jordan S.W., Brayer J.M. et al: Quantitative morphology of late renal radiation injury. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 16:101-106, 1989.
- 18- Jullien D., Vilcoq J.R., Campana F.: Resultat's d'irradiations hémicorporelles chez 92 patients porteuses de cancer du sein polymétastatique traitées a L'institut Curie. Radiotherapy in Developing Countries Proceedings of a Symposium, Vienna, 1-5 September 1986. Organized by IAEA in cooperation with WHO: International Atomic Energy Agency, Vienna, 1987. Printed by IAEA in Austria, March 1987; s.79-85.
- 19- Kagan A.R.: Radiotherapeutic Management of the Patient for Palliation (ed.): C.A.Perez, L.W.Brady et al: Principles and Practice of Radiation Oncology, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1987, s.1271-1282.
- 20- Karnofsky D.A., Burchenal J.H.: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents. In: Evaluation of chemotherapeutic agents, ed. by McLeod, Columbia University Press, New York, 1949, s.191-205.
- 21- Livingston R.B., Schulman S. et al: Combination chemotherapy and systemic irradiation consolidation for poor prognosis breast cancer. *Cancer* 59:1249-1254, 1987.
- 22- Loeffler R.K., Collins V.P. and Hyman G.: Comparative effects of total body irradiation, nitrogen mustard and triethylene-melamine on hematopoietics system of terminal cancer patients. *Science* 118:161-163, 1953 (kaynak 37'den alıntı).

- 23- Maclennan I., Selim H.M. and Rubin P.: Sequential hemibody radiotherapy in poor prognosis localized adenocarcinoma of the prostate gland: A preliminary study of the RTOG. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 16:215-218, 1989.
- 24- Mauch P.M., Drew M.A.: Treatment of Metastatic Cancer to Bone. (ed.): V. T.De Yita, Jr., S.Hellman, S.A.Rosenberg: *Cancer Principles & Practice of Oncology*, J.B.Lippincot Company, Philadelphia, 1985, s.2132-2144.
- 25- Medinger F.G. and Craver L.F.: Total body irradiation with review of cases. *Am.J.Roentgenol. & Rad.Therapy.* 48:651-671, 1942 (Kaynak 37'den alıntı).
- 26- Mill W.B. and Glasgow G.G.: Half-body irradiation in disseminated metastatic carcinoma. *Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 8:Sup 1, 128, 1982.
- 27- Miller A.B., Hoogstraten B. et al: Reporting Results of Cancer Treatment, *Cancer* 47:207-214, 1981.
- 28- Nag S. and Shah V.: Once-a-week lower hemibody irradiation (HBI) for metastatic cancers. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 12:1003-1005, 1986.
- 29- Perez C.A., Brady L.W.: Preface (ed), C.A.Perez, L.W.Brady et al: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1987, s.XI.
- 30- Poussin-Posillo H., Salazar O.M. et al: Systemic halfbody irradiation, achievements and perspectives. *Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 8; sup.1, 129, 1982.

- 31- Prato F.S., Kurdyak R. et al: The incidence of radiation pneumonitis as a result of single fraction upper half body irradiation. *Cancer* 39:71-78, 1976.
- 32- Reed R.C., Lowery G.S. and Nordstrom D.G.: Single high dose large field irradiation for palliation of advanced malignancies. *Int.J.-Rad.Oncol.Biol.Phys.* 15:1243-1246, 1988.
- 33- Rubin P.: Radiation Toxicology. Quantitative Radiation Pathology for Predicting Effects. *Cancer* 39:729-736, 1977.
- 34- Salazar O.M., Rubin P. et al: Half-body and local chest irradiation as consolidation following response to standard induction chemotherapy for disseminated small cell lung cancer. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 6:1093-1102, 1980.
- 35- Salazar O.M., Rubin P. et al: Single-dose half-body irradiation for the palliation of multiple bone metastases from solid tumors: A Preliminary Report. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 7:773-781, 1981.
- 36- Salazar O.M., Rubin P. et al: Single-dose half-body irradiation for the palliation of multiple bone metastases from solid tumors: Final Radiation Therapy Oncology Group Report. *Cancer* 58:29-36, 1986.
- 37- Saenger E.L., Silberstein E.B. et al: Whole body and partial body radiotherapy of advanced cancer. *Am.J.Roentgenol.* 117:670-685, 1973.
- 38- Singer C.R.J., Tobias J.S. et al: Hemibody Irradiation. *Cancer* 63:2446-2451, 1989.
- 39- Tochner Z., Weshler Z. et al: Fractionated hemiskeletal irradiation for multifocal skeletal pain in patients with widespread carcinomatous metastases to bone. *Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 8: Sup.1, 128, 1982.

- 40- Tong D., Gillick L. and Hendrickson F.R.: The Palliation of Symptomatic Osseous Metastases. Final Results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 50:893-899, 1982.
- 41- Torpie R.J.: Palliation of the Patient with Cancer: Treatment of Mind and Body (ed.): C.A.Perez, L.W.Brady et al: Principles and Practice of Radiation Oncology, J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1987, 1283-1286.
- 42- Zelefsky M.J., Scher H.I. et al: Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: A comparison of single dose and fractionated regimens. *Int.J.Rad.Oncol.Biol.Phys.* 17:1281-1285, 1989.