

Çocukluk Çağı Malign Tümörlerinde Proton Işınları ile Radyoterapi

Selim FIRAT¹, Sachin JOGAL²

¹ Medical College of Wisconsin, Department of Radiation Oncology

² Medical College of Wisconsin, Department of Pediatric Oncology, Wisconsin, USA

ÖZET

Proton beam radyoterapisi özellikle pediatrik tümörlerin tedavisinde yeni bir tedavi modalitesidir. Bu tedavide kullanılan proton beam'leri yapısı gereği belirlenmiş hedefe yüksek doz tedavi verirken konvansiyonel foton tedavilerindeki gibi "exit doz"a neden olmaz ve böylece doz dağılımında ciddi iyileşme sağlarken çevre dokulara minimal zarar verir. Proton beam tedavisinin pediatrik tümörlerin tedavisindeki en önemli başarısı, çocuklarda uzun süreli radyoterapiye bağlı oluşabilecek yan etkileri azaltıp tedaviye bağlı morbiditeyi iyileştirmesidir. Tedavideki bu anlamlı avantaj gelecekte pediatrik radyasyon onkolojisinde proton tedavisinin foton tedavisinin yerini alabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Proton tedavisi, Pediatrik malign tümörler

ABSTRACT

Proton Therapy in the Management of Pediatric Malignant Tumors

Proton beam radiotherapy is an emerging treatment modality, particularly in pediatric tumors. This is related to physical characteristics of proton beams which help to confine high dose to a defined target volume without "exit dose" observed with conventional photon therapy, thus offering significant improvement in dose distribution while minimizing radiation exposure to surrounding structures. The biggest potential gain in improvement of therapeutic ratio would be possible in treatment of pediatric tumors since the long term effects of radiation in children can potentially be reduced, improving treatment related morbidity. This substantial gain in therapeutic ratio is very promising which could result in replacement of photons with proton therapy in pediatric radiation oncology in the future.

Key Words: Proton therapy, Pediatric malignant tumors

GİRİŞ

Fiziksel karakterlerinden ötürü, proton ışınları ile radyasyon tedavisi, foton ışınları kullanılarak yapılan konvansiyonel radyasyon tedavilerinden daha avantajlı bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Proton ışınlarının derinlik doz dağılımı, ışının sonlarına doğru gittikçe artan “Bragg Peak” adı verilen bir enerji depolanmasına neden olmaktadır. Bu mesafeden sonra ışın dozu hemen hemen sifıra yaklaştığından, yüksek doz tedavinin belirlenen hedef hacimle sınırlandırılmasına yardımcı olmaktadır. En yüksek derinlik dozu (Bragg Peak), uygun proton enerjisinin seçilmesi ile ayarlanabildiğinden, konvansiyonel foton ışınları ile tedavide gözlenen çıkış dozu (exit dose) proton tedavilerinde görülmemektedir. Proton ışınlarının bu fiziksel avantajları, çevre dokuların radyasyonunu en aza indiren bir doz dağılımı sağlanmasında yardımcı olmaktadır. Böylece hedef doku dışındaki, kritik dokularda oluşabilecek yan etkileri azaltarak sağıtım oranında bir düzelmeye sağlanabilmektedir.

Proton tedavisinin sağladığı doz dağılımındaki iyileşme, hemen her bölgedeki kanserde yararlı olabilirse de, tedavi oranında olası en büyük kazanç çocukluk çağı tümörlerinde mümkün olabilir. Böylece çocuklarda radyasyonun uzun dönemdeki yan etkileri ve dolayısı ile radyasyona bağlı morbidite azalacağından, pediatrik tümörlerin multi modal tedavilerinde radyoterapinin rolü de daha artacaktır.

Medülloblastoma, göz ve görme yolları tümörleri, astrositoma gibi diğer merkezi sinir sistemi tümörleri, nöroblastoma ve pelvik bölgenin yumuşak doku tümörleri gibi birçok sık görülen çocukluk çağı tümörlerinde, proton tedavisinin avantajları önceki yayınlarda belirtilmiştir. Bu bölgelerde proton tedavisi özellikle önemlidir. Çünkü büyüme ve gelişme bozuklukları hipofiz, görme ve işitme fonksiyon bozuklukları, uzun dönemde görülen pülminoner toksisite, hipotiroidizm veya diğer birçok muhtemel yan etkiler, azaltılabilmektedir. Ayrıca, proton tedavilerinde, normal dokuların radyasyon alışı azalacağından, ikincil malign tümörlerin oluşumu da muhtelemelen azalacaktır.¹

Çocukluk çağı tümörlerinde, proton tedavilerinin konvansiyonel foton ışınlarına göre özel avantajları, birçok yayında belirtilmiştir. Bu yayınlarda çoğunlukla, medülloblastoma, retinoblastoma astrositoma orbital tümörler ve yumuşak doku tümörleri tartışılmaktadır.

Medülloblastoma

Medülloblastoma, sıklıkla posterior fossayı tutan en sık görülen çocukluk çağı tümörlerindedir. Subaraknoidal tutulum riskinin yüksek oluşu nedeni ile, tedavide kraniospinal aksın tamamının radyasyonu gerekir. Bu grup hastalarda, nörokognitif kusurlar, gelişme gerilikleri, gastrointestinal bozukluklar, pulmoner komplikasyonlar, işitme bozuklukları, hormonal yetersizlikler, infertilite ve ikincil malign tümörler gibi radyasyonun uzun dönem zararlı etkileri çok iyi araştırılmıştır. Radyasyonun uzun dönemdeki bu etkileri özellikle önemlidir ve tedavi-deki yenilikler ve ilerlemelerle, şifa oranları artarak uzun dönem sağlıklı yaşamda daha çok sayıya ulaşma sağlanabilmektedir.

Posterior fossa ve kraniospinal aksın ışınlanmasında foton ışınları kullanıldığında, bu bölgedeki hedef dışı dokular, özellikle spinal kolonun önü ve kranial fossanın önü ve yukarısı önemli ölçüde radyasyon dozu almaktadır. Bu hedef dışı bölgeler arasında, iç kulak yapıları hipofiz-hipotalamus, supratentorial beyin dokusu (özellikle temporal lob), optik sinir ve optik kiazma, tiroid bezi, özefagus, akciğerlerin medial bölümleri gastrointestinal sistem (mide, ince bağırsak ve karaciğerin bir bölümü dahil) ve overleri sayabiliriz. Üç boyutlu konformal radyasyon (3DCTR) ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) gibi yeni ve ileri teknolojilerde, foton ışınlarının doz dağılımında bir iyileşme sağlanabilse de, foton ışınlarının çıkış dozu (exit dose) nedeni ile hedef dışı dokuların ışınlanması kaçınılmazdır. Bu ileri teknik foton ışınlamaları ile proton ışınları doz ölçümleri kıyaslandığında medülloblastomaların tedavisinde proton doz dağılımının üstünlükleri gösterilmiştir.²

Bir medülloblastoma tedavisinde yapılan araştırmada, 3 DCRT, IMRT ve PRT (Proton radyasyon tedavisi) nin doz dağılımı karşılaştırıldığında, kranial ve spinal bölge dokularında, proton ışınları lehine önemli ölçüde radyasyon dozunda azalma gözlemlendi.⁴ Özellikle posterior fossa'ya yapılan ek doz (boost) tedavisinde, koklea, 3 DCRT de verilen dozun %90'ını, IMRT tekniğinde %33'ünü alırken, PRT de sadece %2'sini aldı. Aynı şekilde foton ışınlaması tekniklerinde hipofiz verilen dozunu %63 ve %19'unu alırken, bu oran proton ışınlanmasında %0 olarak belirlendi. Radyasyon dozundaki bu önemli azalma sonucu, işitme fonksiyon bozukluklarında ve hormonal denge bozukluklarında gözlenen uzun

dönem radyasyon toksisitesinde önemli ölçüde azalma beklenmektedir. Hipotalamus, temporomandibüler eklem, parotis bezi ve farenks dozunda da azalma rapor edilmiştir. Proton ışınları ile tedavide bu bölgeler hemen hiç radyasyon almazken, foton ışınlama tekniklerinde bu oran %4 ile %63 arasında değişmektedir.

Proton ışınlanması ile, kalp, akciğerler, özefagus, mide, böbrekler ve transfers kolonunun aldığı doz dağılımında da önemli ölçüde azalma sağlanmıştır. Özellikle spinal aksın ışınlanmasında, kalbin yarısının almış olduğu radyasyon foton ışınları ile %72 iken, proton ışınlarında %0.5 bulundu. Aynı şekilde midenin almış olduğu doz da %61'den %0.5'e inmiştir. Yukarıda radyasyon riski altında olduğu sayılan diğer organlarda da benzer gözlemler yapıldı. Normal dokuların radyasyon alışındaki bu azalma sonucu, pulmoner ve kardiyak komplikasyonlarda ve ikincil malign tümörlerin oluşmasında önemli ölçüde azalmanın gözlenmesi beklenir.

Aynı şekildeki diğer bir kıyaslamalı çalışmada da proton ışınlarının foton ışınları tekniklerine (3DCRT ve IMRT) üstünlüğü doğrulandı.³ Bu sonuçlar, kraniospinal ışınlamayı gerektiren, pineoblastoma, primitif nöroektodermal tümörler, bazı ependimoma, dissemine gliomalar için de geçerlidir.

Retinoblastoma ve Diğer Orbital Tümörler

Retinoblastomalar, radyasyon tedavisinin etkili olduğu, çocukluk çağının en sık görülen göz içi malign tümördür. 3DCRT, IMRT ve PRT dozimetrik karşılaştırmasında, PRT ile tümör hacminin daha iyi kapsandığı ve normal dokuların daha iyi korunduğu gösterildi.³ Diğer göz lensinin, orbital sinir ve kemiklerin almış olduğu radyasyon da önemli ölçüde azalmıştır. Hedefin önemli ölçüde kapsanması ve normal dokuların korunması, tümör kontrolünü artırırken, orbital kemik büyüme kusurlarının ve ikincil malign tümörlerin azalması sonucunu doğuracaktır. Orbital rabdomyosarkomlar, çocuklarda en sık görülen orbital tümörlerdir. Bu hastaların %90 gibi bir çoğunluğunun uzun süre yaşadığı dikkate alındığında, radyasyonun uzun dönem yan etkilerinin azaltılması önem kazanmaktadır.

Rabdomyosarkoma Intergroup araştırmasında orbital radyasyonun geç etkileri kapsamlı olarak incelenmiş ve yayınlanmıştır.⁶ En sık görülen komplikasyonların, görme kusurları, keratokonjonktivit,

fotofobi, göz kuruluğu, katarakt oluşumu, kemik hipoplazisi, gelişme geriliği ve lakrimal kanal tıkanıklığı olduğu bildirilmiştir. Benzer bulgular, daha geniş uluslararası bir çalışmada da dile getirilmiştir.⁷ Bir araştırmada, lens, lakrimal doz, optik, kiazma, hipofiz ve hipotalamusun aldığı dozun proton tedavisi ile %2'den az olduğu belirtilmektedir.⁸ Kemik orbitanın da aldığı dozda da bir azalma saptanmıştır. Bu teknikle tedavi edilmiş ve takip edilen iki hastada ne endokrin bozukluk, ne de katarakt veya görme problemleri gözlenmiştir. Göz kemiğine verilmiş olan düşük radyasyon dozu nedeni ile bu hastalarda kemik büyüme kusurlarının azalması beklenmektedir.

Düşük Grade'li Gliomalar

Klinik deneyimler, bu tür tümörlerde, PRT ile, 3 DCRT tekniği ile alınanlara benzer oranda tümör kontrolü sağlandığını göstermiştir.⁹ IMRT ve PRT'yi mukayese eden bir çalışmada, PRT lehine daha iyi bir doz dağılımı gözlenmiştir. IMRT tedavi planı uygulandığında iç kulak önemli ölçüde radyasyon aldığı halde, PRT uygulanan hastalarda iç kulağın tamamen korunabildiği gösterilmiştir.¹⁰ Tümör kontrol oranını artırabilecek ek doz (boost) tedavisine rağmen, normal beyin dokusunun aldığı doz önemli ölçüde azalırken, IMRT tekniğinde uzun dönemde gözlenen nörokognitif bozukluklarda da bir azalma gözlenmiştir.¹⁰ Önceki araştırmalarda da, PRT ile tedavi gören hastalarda normal beyin dokusunun daha az radyasyon dozu aldığı bildirilmiştir.^{11,12}

Görme yolları gliomaları, radyoterapi ile kontrol edilebilen ve uzun süreli yaşam sağlanan nadir tümörlerdir. Bu hastalarda geç ve uzun dönemde ortaya çıkabilme riski olan kalıcı bozukluklar büyük bir kaygı kaynağıdır; bunlar arasında, orbita ve kafa kaidesinde hipoplazi, hipofiz disfonksiyonları, intellektüel ve psikososyal sorunlara neden olabilecek nörokognitif yetersizlikleri sayabiliriz. Bu özel durumlarda, 3 DCRT ve PRT'yi karşılaştıran ve her tedavi şekline ait doz dağılımını analiz eden yayınlar yapıldı.¹³ PRT normal dokuların en az radyasyon almasını sağladığı saptanmıştır. Tümör dokusu hacmi arttıkça, 3DCRT ve PRT'nin normal dokulara verdiği radyasyon dozu arasındaki fark da PRT lehine büyümekte idi. Risk altındaki organlar ince-

lendiğinde, PRT'nin karşı taraf görme sinirine, optik kiazmaya, hipofiz bezine, beynin temporal ve frontal loblarına ulaşan radyasyon dozunu azalttığı anlaşıldı. İyileştirilen bu dozimetri sayesinde yukarıda sayılanlar olasılıkla azalacaktır. Ayrıca, normal dokuların daha az radyasyon alması nedeni ile ikincil malign tümör oluşma riski de daha düşük olacaktır.

Kafa Kaidesi Tümörleri

PRT, bir kısmı radyorezistan olarak bilinen, kafa kaidesinin agresif selim ve habis tümörlerinde yaygın olarak kullanılmıştır. Kafa kaidesi ve servikal vertebralara tutan kordomalarda PRT ile %63 hastaliksız yaşam sağladığı bildirilmiştir.¹⁴ Daha yeni bir araştırmada, kafa kaidesi kordoma, kondrosarkoma, rabdomiyosarkoma, diğer sarkomalar, dev hücreli tümörler, anjiyofibroma ve kontroblastomalarda kabul edilebilir bir yan etki ile lokal kontrolün iyi bir şekilde sağlandığı bildirildi.¹⁵ Bu araştırma proton ışın tedavisinin Bragg Peak etki yararı nedeni ile, çevredeki kritik dokular önemli ölçüde radyasyondan korunurken tümöre yüksek dozda radyasyon verilebildiğini göstermiştir. Böylece, bu agresif ve radyorezistan tümörlerde, geç olumsuz etkilere neden olmadan, lokal tümör kontrolünü artırmak olasılığı ortaya çıkmaktadır.

Pelvik ve Retroperitoneal Tümörler (Sarkoma ve Nöroblastomalar)

Erken yaştaki çocuklarda, kemik gelişimi, doğurganlık ve hormonal işlevlere uzun dönemde verilebilecek zararlar nedeni ile, pelvik bölge sarkomlarının tedavisi güçlükler arz eder. Yeni bir araştırmada, 3DCRT veya IMRT'ye kıyasla, proton ışın tedavisinin overleri tamamen koruduğu dolayısı ile normal hormonal ve doğurganlık işlevlerinin etkilenmesini önlediği bildirilmiştir.² Ayrıca pelvik kemik ve vertebralara verilen dozu düşürerek ileride olası kas-iskelet sistemi gelişimine zararlı etkileri azaltacağı öne sürülmüştür. Yapılan diğer bir araştırmada, bir retroperitoneal nöroblastoma vakasında, proton ışın tedavisi ile spinal kord dahil normal doku radyasyon duyarlılık sınırlarını aşmadan, tümör dokusunun kapsanabildiği gösterilmiştir.¹⁶

SONUÇ

Güncel tedaviler sonucu, çocukluk çağı tümörlerinde yaşam oranlarının artışı nedeni ile, bu grup hastaların tedavisinde, tedavilerin etkinlikleri ile uzun dönemde ortaya çıkabilecek zararlı etkileri arasında hassas bir dengenin sağlanması gerekmektedir. Yukarıda belirtilen olası faydaları nedeniyle, proton tedavisi, pediatrik onkolojide, ikincil tümörlerde azalma dahil, uzun dönem kalıcı zararlı etkilerde de önemli bir düşüşe yol açma olanağını sunmaktadır. Tedavi başarı oranındaki bu önemli artış çok ümit vericidir ve gelecekte, çocukluk çağı tümörlerinde foton tedavilerinin yerini proton tedavilerine bırakması sonucunu doğurabilir.

KAYNAKLAR

1. Mirabell R, Lomaw A, Cella L, et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54; 824-829, 2002.
2. St. Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-Ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38;727-734, 2004.
3. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63;362-372, 2005.
4. Lin R, Hug EB, Schaefer BS, et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: A study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48;1219-1226, 2000.
5. Mirabell R, Lomax A, Russo M. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuron-ectodermal tumors: spinal theca irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38;805-811, 1997.
6. Heyn R, Ragab A, Raney R, et al. Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children: A report from the intergroup rhabdomyosarcoma study. *Cancer* 57:1738-1743, 1986.

7. Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: Survival and late effects of treatment- results of an international workshop. *J Clin Oncol* 19;197-204, 2001.
8. Hug EB, Adams J, Fitzek M, et al. Fractionated three-dimensional planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: A novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47;979-984, 2000.
9. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, et al. Conformal proton therapy for pediatric low grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 178;10-17, 2002.
10. Archambeau JO, Slater JD, JM, et al. Role of proton beam irradiation in treatment of pediatric CNS malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22;287-294, 1992.
11. Baumert BG, Norton IA, Lomax AJ, et al. Dose conformation of intensity-modulated stereotactic photon beams, proton beams for intracranial lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60;1314-1324, 2004.
12. Tatsuzaki H, Urie MM, Linggood R. Comparative treatment planning: proton vs. x-ray beams against glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22;265-273, 1992.
13. Fuss M, Hug EB, Schaefer BS, et al. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas;comparison with 3D planned conventional photons and a Standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45;1117-1126, 1999.
14. Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, et al. Base of skull and cervical chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31;577-581, 1995.
15. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, et al. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52;1017-1024, 2002.
16. Hug EB, Nevinny-Stickel M, Fuss M, et al. Conformal proton radiation treatment for retroperitoneal neuroblastoma: Introduction of a novel technique. *Med Pediatr Oncol* 37;36-41, 2001.

Correspondence

Selim Fırat, MD

Medical College of Wisconsin

Department of Radiation Oncology

Milwaukee WI, USA

E-mail: sfirat@radonc.mcw.edu