

Çocuk onkolojik cerrahi hastalıklarda radyoterapi

Melis GÜLTEKİN, Ferah YILDIZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Öz

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi karmaşık ve multidisipliner bir süreçtir. Radyoterapi (RT), multimodal tedavinin en önemli parçalarından biridir. Modern tedavi yaklaşımları ile kür oranları giderek artmakta ve uzun yaşam beklentisi olan çocuk hastalarda tedaviye bağlı morbidite daha da önem kazanmaktadır. Günümüzde çocukluk çağı tümörlerinde riske dayalı yaklaşım benimsenmiştir. Bu yaklaşımda RT genellikle orta-yüksek riskli olgularda, tedavi alanı ve dozları kemoterapi yanıtına göre belirlenerek uygulanmaktadır. Bu derlemede Wilms tümörü, nöroblastom, rabdomyosarkom ve desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörlerde RT'nin yeri, alan ve dozları özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Radyoterapi, Wilms tümörü, nöroblastom, rabdomyosarkom, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör

Abstract

Radiotherapy in pediatric oncological surgical diseases

The treatment of childhood cancer is a complex and a multidisciplinary process. Radiotherapy (RT) is one of the most important parts of multimodal treatment. Cure rates are increasing with modern treatment approaches and treatment-related morbidity in pediatric patients with long-life expectancy is gaining more importance. Today, pediatric tumors are treated based on risk-adapted treatment protocols. RT is frequently applied to intermediate and high risk patients in consideration of the treatment site, and doses which are determined based on the response to chemotherapy. In this review article, the place, treatment site, and doses of RT in Wilms' tumor, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma and desmoplastic small round cell tumor are summarized.

Keywords: Radiotherapy, Wilms' tumor, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, desmoplastic small round cell tumor

Giriş

Çocuklarda en sık görülen kanserler lösemi ve merkezi sinir sistemi tümörleridir. Lösemilerde ender olarak radyoterapi (RT) gerekirken, günümüzde çocukluk çağında RT gerektiren tümörlerin başında merkezi sinir sistemi tümörleri gelmektedir. RT'nin sıklıkla kullanıldığı diğer tümörler ise lenfomalar, Wilms tümörü, nöroblastom, yumuşak doku sarkomları ve kemik tümörleridir.

Çocukluk çağında en sık görülen tümörler akut lösemilerdir. Bunu santral sinir sistemi tümörleri ve lenfomalar izlemektedir. Geçmişte çocukluk çağı tümörlerinde mortalite oranları yüksek iken, son yıllarda başta kemoterapi olmak üzere cerrahi ve RT gibi tedavi modalitelerinin etkin kullanımı ile kansere bağlı ölüm oranları giderek azalmıştır⁽¹⁾. Bu başarı özellikle lösemi, osteosarkom, Ewing sarkomu, lenfomalar, yumuşak doku sarkomları ve Wilms tümöründe elde edilmiştir.

Günümüzde, modern tedavi yöntemleri ile daha fazla sayıda hastada remisyon ve kür sağlanmaktadır (~%80)⁽²⁾. Buna bağlı olarak birçok çocuk tedavi sonrası uzun yaşam şansına kavuşmuştur. Yüksek kür oranları ve uzun yaşam beklentisi çocukluk çağı kanser tedavisinde etkin ancak yan etkisi az tedavi modalitelerinin de önemini ortaya koymuştur. Tıpta kür genel anlamda başarılı medikal tedavi ile hasta kişinin iyileşmesi ve sağlığın yine kazanılması anlamına gelmektedir. Pediatrik onkolojide ise kür, hastalığın iyileşmesi anlamına gelen biyolojik kür yanında majör engel olmadan fonksiyonun sağlanabildiği ve destek gereksiniminin minimum olduğu fonksiyonel kür de içermelidir.

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi karmaşık ve multidisipliner bir süreçtir. RT, multimodal tedavinin en önemli parçalarından biridir. Günümüzde tedavideki ana amaç uzun süreli hastalık kontrolünü sağlamak, morbidite ve mortalite oranlarını en düşük düzeyde tutmaktır. Bu nedenle RT endikasyonlarını belirlerken radyasyona bağlı geç morbidite ve ikincil kanser olasılığı dikkate alınmalı, tedavi planlama ve uygulamasında en yüksek düzeyde özen gösterilmelidir⁽³⁾. Pediatrik olguların radyasyona duyarlılıklarının yüksek olduğu ve kalıtsal kanserli çocuklarda radyas-

Alındığı tarih: 21.06.2016

Kabul tarihi: 21.07.2016

Yazışma adresi: Prof. Dr. Ferah Yıldız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara
e-mail: fyildiz@hacettepe.edu.tr

Yona bağlı morbiditenin daha yüksek oranda gözleneceği akılda tutulmalıdır⁽⁴⁾. Özellikle bebek ve küçük çocuklar RT etkisine kemoterapinin etkilerinden çok daha fazla duyarlıdır^(5,6). RT'ye bağlı somatik (kas-iskelet sistemindeki büyüme ve gelişim kusurları) ve fonksiyonel (nörokognitif, işitsel ve endokrin) geç etkiler çocuklarda daha sık gözlenir^(7,8). Ayrıca kombine tedavi yaklaşımlarının sık kullanılması nedeniyle kalp, akciğerler, karaciğer ve böbrekler açısından da dikkatli olunmalıdır^(9,10). Işınlanan hacimdeki her doku toksisite açısından risk taşır. Boyun ve pelvis bölgesine uygulanan düşük doz RT bile hipotiroidizm ve testosteron ya da östrojen düzeylerinde azalmaya neden olabilir^(11,12).

Günümüzde RT planlama ve tedavi uygulamaları ile ilişkili olarak çok önemli gelişmeler olmuştur. Konformal RT, yoğunluk ayarlı RT (YART) ve proton demet tedavileri ile özellikle çocuk hastalarda kritik yapıların aldığı dozlar belirgin olarak azalmakta ve hedef hacimler daha homojen bir şekilde ışınlanabilmektedir. Proton demet tedavisinin özellikle nörokognitif yapıları koruyabilmek açısından SSS tümörleri ve sarkomlarda önemli rolü bulunmaktadır⁽¹³⁾. Radyasyona duyarlılığın arttığı ve kritik organların aldığı dozların çok önemli olduğu çok küçük çocuklarda, atipik teratoid rabdoid tümör ya da genitoüriner rabdomyosarkom gibi tümörlerin tedavisinde yeni RT teknikleri önemli rol oynamaktadır^(14,15). Ancak tüm bu yeni teknikleri kullanırken akılda tutulması gereken şey, uzun dönemde oluşabilecek ikincil malignensi riskidir. Bu nedenle geniş vücut bölgelerinin düşük doz radyasyona maruz kalmasına yol açacak tekniklerden olabildiğince kaçınmak gerekmektedir. Günümüzde çocukluk çağı tümörlerinde RT sıklıkla kemoterapi ile birlikte uygulanmakta ve mümkün olduğunca küçük alanlarda, etkin minimal dozlarda verilmektedir^(16,17).

Bazı yapıların korunması çocukluk çağı RT'sinde özellikle önemlidir. Örneğin, çocuklarda 18 Gy'in üzerindeki dozlarda kemik gelişimi durur, over ve testislere uygulanan 5-10 Gy'in üzerindeki dozlarda infertilite gelişebilir ya da hipofiz bezinin 20 Gy'in üzerindeki dozlara maruz kalması ile büyüme hormonu eksikliği ortaya çıkabilir⁽¹⁸⁾.

Pediyatrik hastalarda RT planı yapılırken öncelikle hedef hacimlerin en iyi nasıl tedavi edileceği, nor-

mal yapıların tolerans sınırlarını aşmadan en iyi nasıl korunabileceği, tedavide ileri teknoloji gerekip gerekmediği değerlendirilmelidir. YART gibi birçok demetin kullanıldığı modern tedavi yöntemlerinde hedef hacimlere yüksek doz verilirken çevre normal dokuların en üst düzeyde korunması olası olmaktadır. Ancak bu teknikte normal dokuların aldığı düşük radyasyon dozları artmakta bu da sekonder malignensi açısından risk taşımaktadır⁽¹⁹⁾. Ayrıca uzun tedavi süreleri (MU) nedeniyle sızıntı radyasyona bağlı olarak total vücut dozu artmakta bu da sekonder kanserler açısından risk oluşturmaktadır. Bu nedenle RT planlanması yapılırken tüm bu noktalara dikkat edilmelidir.

Aşağıda çocuk cerrahisi ile ilişkili kanser tiplerinde RT'nin rolü değerlendirilecektir.

Wilms tümörü tedavisinde RT

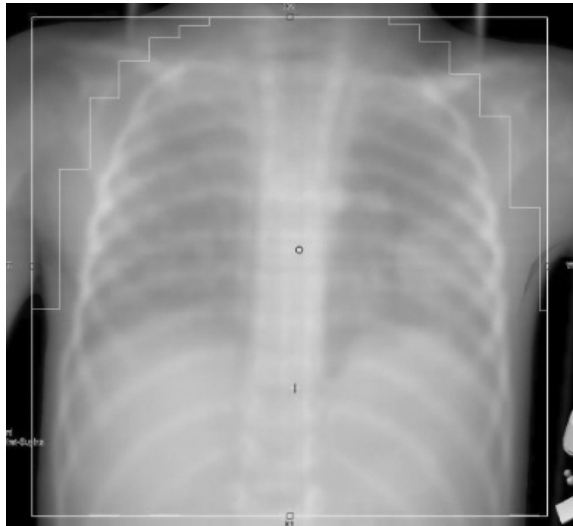
Wilms tümörü çocukluk çağında en sık görülen renal tümördür⁽²⁰⁾. Tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve RT'yi içeren multidisipliner yaklaşım uygulanır. Multimodal tedavi ile 5-yıllık sağkalım oranları belirgin olarak iyileşmiştir ve %90'lara yaklaşmaktadır.

Tedavi, prognostik faktörlere göre belirlenen risk gruplarına göre planlanır. Tümör rekürrensi ve sağkalım ile ilişkili en önemli prognostik faktörler; yaş, tümör histolojisi (anaplazi varlığı, rabdoid ya da berrak hücreli tip), evre ve moleküler/genetik belirteçlerdir. İki yaş altında ve küçük tümörü (<550 g) olan olgular en iyi prognoza sahiptir. Anaplastik histoloji, evre III-IV hastalık, heterozigosite kaybı (LOH 1p ve 16q) ve >2 yaş kötü prognostik faktörlerdir⁽²¹⁻²³⁾.

Dünyada Wilms tümörü ile ilgili çalışmaları yürüten iki büyük grup bulunmaktadır: Amerika ve Kanada kaynaklı "National Wilms' Tumor Study (NWTS)/Children's Oncology Group (COG)" ve Avrupa kaynaklı "International Society of Pediatric Oncology (SIOP)". Bu iki grup arasındaki temel fark kemoterapi zamanlamasıdır. NWTS/COG primer cerrahi sonrası kemoterapi uygulanmasını, SIOP protokolleri ise primer kemoterapi sonrası cerrahi uygulanmasını önermektedir. Her iki rejimde de sağkalım oranları benzerdir.

NWTS/COG protokollerinde anaplazi olmayan, evre I-II hastalıkta RT'nin rolü yoktur. Anaplazi varlığında

ise evre I-II ve tüm evre III olgularda karın bölgesine RT uygulanırken, akciğer metastazı varlığında tüm akciğer RT'si rutin olarak önerilmektedir (Resim 1). Cerrahi sonrası gözle görülebilen kalıntı hastalık varlığında veya diffüz anaplazi olan evre III olgularda veya malign rabdoid tümör gibi kötü histolojilerde doz daha da artırılmaktadır. COG protokollerinde risk gruplarına göre önerilen RT alan ve dozları Tablo 1'de sunulmuştur. RT'nin, cerrahi sonrası ≥ 10 gün içinde uygulanması artmış yineleme oranları ile ilişkilidir^(24,25). COG protokollerinde, RT'nin ilk 14 gün içinde uygulanması önerilmektedir. SIOP protokollerinde ise evre I hastalıkta RT'ye gerek yoktur. Evre II yüksek riskli, evre III orta-yüksek riskli ve evre IV olgulara RT önerilir.



Resim 1. Tüm akciğer RT'si planlanan evre IV Wilms tümürlü bir olguda tedavi alanının görüntüsü.

Bilateral Wilms tümörlerinde ise tedavi yaklaşımı her iki protokolde de benzerdir ve öncelikle preoperatif kemoterapi uygulanır. Cerrahi sonrası evre III, olumlu histolojili ve evre I-III olumsuz histolojili olgulara adjuvan RT önerilir.

Nöroblastom tedavisinde RT

Nöroblastomlar 1 yaş altında en sık görülen tümörlerdir ve çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur⁽²⁷⁾. Lokalizasyon, histolojik görünüm ve biyolojik özellikleri farklılık gösteren oldukça heterojen tümörlerdir.

Bu tümörlerin biyolojik davranışını belirleyen tanı yaşı, tümör evresi, histoloji, moleküler ve sitogenetik özellikler gibi hastaya ve tümöre ait çeşitli prognostik faktörler mevcuttur. Hastalar COG tarafından klinik ve biyolojik özelliklerine göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır ve tedavi bu risk gruplarına göre farklılık gösterir (Tablo 2). Kemoterapi ve RT'ye oldukça duyarlı tümörlerdir.

Düşük riskli grupta standart tedavi modalitesi cerrahidir. Bazı infantlarda ve çocuklarda ek kemoterapi gerekebilir. Özellikle evre IV hastalıkta regresyon oranlarının yüksek olması nedeniyle izlem de bir seçenek olabilir⁽²⁹⁾. Genel olarak bu olgularda prognozun kusursuz olması ve RT'nin uzun dönemdeki komplikasyonları nedeniyle RT önerilmez. Yalnızca çıkartılmayacak tümörlerde, kemoterapiye yanıt vermeyen ilerleyici tümürlü olgularda ve hayatı tehdit eden komplikasyonların varlığında RT gündeme gelebilir.

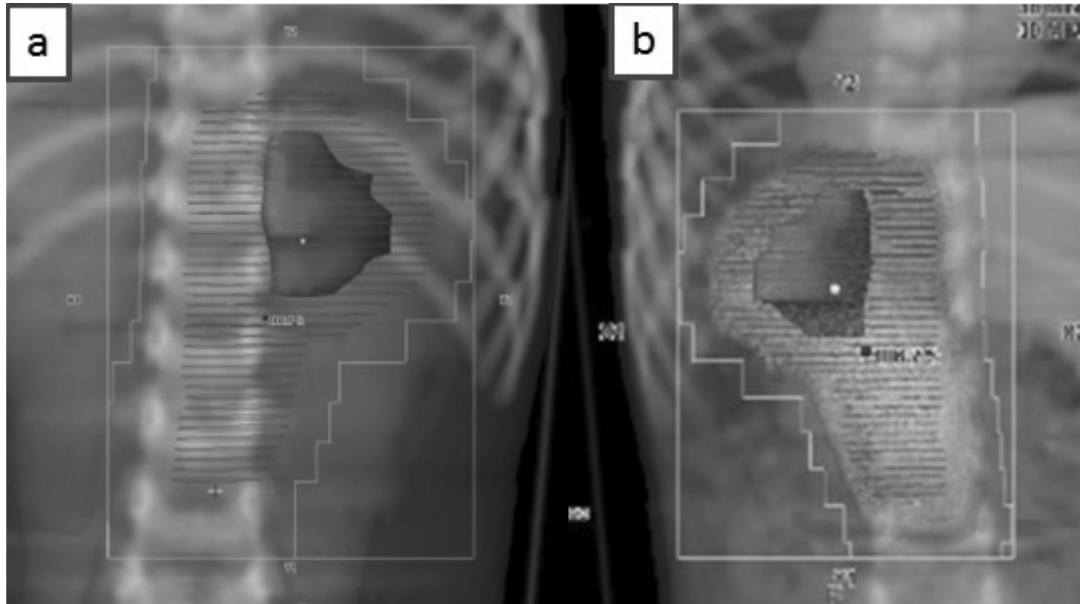
Tablo 1. Wilms tümöründe risk gruplarına göre RT alan ve dozları (COG protokolleri)⁽²⁶⁾.

Risk Grupları	RT
Evre I-II olumlu histoloji	RT yok
Evre III olumlu histoloji, evre I-III fokal anaplazi	Flank* 10,8 Gy
Evre I-II diffüz anaplazi, evre I-III berrak hücreli sarkom	Flank* 10,8 Gy
Evre III diffüz anaplazi, evre I-III rabdoid tümör	Flank 19,8 Gy (≤ 12 ay 10,8 Gy)
Rekürren abdominal Wilms tümörü	12,6-18 Gy (< 12 ay) 21,6 Gy (daha büyük çocuklar, önceki RT dozu $\leq 10,8$ Gy)
Akciğer metastazı	Gros rezidü tümöre 9 Gy boost Tüm akciğer 1,5 Gy/12 Gy
Beyin metastazı	Tüm beyin 1,8 Gy/30,6 Gy ya da Tüm beyin 21,6 Gy + 10,8 Gy boost
Karaciğer metastazı	Tüm karaciğer 1,8 Gy/19,8 Gy
Kemik metastazı	Lezyon + 3 cm emniyet 25,2 Gy
Anrezektabl lenf nodu	19,8 Gy

*Diffüz tümör yayılımı, preoperatif ya da intraperitoneal tümör parçalanması, peritoneal tümör ekimi ya da asit sitolojisi pozitif ya da hemorajik olan olgulara tüm abdominal ışınlama önerilir.

Tablo 2. Nöroblastomlarda hasta ve tümör özelliklerine göre risk grupları (COG protokolleri) ⁽²⁸⁾.

Risk Grupları	Özellikler
Düşük Risk	Evre I tüm olgular Evre IIA-IIB: <18 ay ya da >18 ay, nmyc (-) Evre IVS (< 1 yaş): olumlu histoloji, nmyc (-), DI >1
Orta Risk	Evre III: <18 ay, nmyc (-) ya da >18 ay, olumlu histoloji, nmyc (-) Evre IV: <18 ay, nmyc (-) Evre IVS (< 1 yaş): nmyc (-), DI=1 ve/veya olumsuz histoloji
Yüksek Risk	Evre IIA-IIB: >18 ay, olumsuz histoloji, nmyc (+) Evre III: >18 ay, olumsuz histoloji ya da nmyc (+) Evre IV: >18 ay ya da nmyc (+) ya da olumsuz histoloji, nmyc (+), DI=1 Evre IVS (< 1 yaş): nmyc (+)

**Resim 2. Sol adrenal nöroblastom tanılı bir olguda primer tümör yatağı ve para-aortik lenf nodlarını içeren RT alanının a) önden ve b) arkadan görüntüsü (%95'lik izodoz).**

Orta riskli olgularda standart tedavi kemoterapi ve cerrahidir. RT'nin orta riskli gruptaki yeri net değildir, düşük riskli grup ile benzer şekilde tümörün ilerlemesi ya da kemoterapiye yanıt vermeyen tümöre bağlı ciddi komplikasyonları olan olgularda uygulanabilir ⁽³⁰⁾.

Yüksek riskli olgularda yoğun indüksiyon kemoterapisi, cerrahi, yüksek doz kemoterapi ile hematopoetik kök hücre nakli, RT, 13-cis retinoik asiti içeren biyolojik tedavi ve anti-GD2 immünoterapiyi içeren agresif multimodal tedaviler uygulanmaktadır ⁽³¹⁾. Cerrahi rezeksiyon boyutundan bağımsız olarak primer tümör yatağı ve tutulu lenfatik bölgelerine uygulanan RT'nin lokal tümör kontrolüne katkısı olmaktadır

^(32,33). Ayrıca I-131 metaiodobenzilguanidin (MIBG) tutulumu devam eden metastatik hastalık bölgelerine de RT uygulanmaktadır. Tüm bu yoğun tedavilere karşın sağkalım oranları düşüktür ve tedavilere ikincil ciddi erken ve geç toksisite gözlenir.

Ülkemizde nöroblastom tanılı olguların Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) tarafından 2003 yılında oluşturulan ve 2009 yılında güncellenen "TPOG Nöroblastom 2009" tedavi protokolüne göre tedavi edilmesi önerilmektedir. Bu protokole göre düşük riskli olgularda RT önerilmez. Orta riskli olgularda üçüncül cerrahi sonrası canlı tümör hücresi varlığında primer tümör bölgesine adjuvan RT uygulaması önerilir. Yüksek riskli olgularda ise 1 yaş altı ve mikroskobik

kalıntısı olan alt grup dışında, cerrahi sonrası MIBG pozitif ya da canlı tümör hücresi varlığında primer tümör bölgesine RT önerilmektedir.

RT uygulanan olgularda omurga ve iskelet şekil bozukluklarının engellenebilmesi için kemiğin simetrik olarak ışınlanması önerilmektedir. Primer tümör bölgesi cerrahi öncesi, kemoterapi sonrası gros rezidü hastalık en az 2 cm emniyet ile kapsanacak şekilde ışınlanmalıdır. Radyolojik ya da patolojik olarak lenf nodu metastazı olan olgularda bölgesel lenf nodları da tedavi alanına dahil edilmelidir (Resim 2). Günümüzdeki COG çalışmalarında rezeksiyon sonrası primer tümör bölgesine 21,6 Gy ve gros rezidü hastalık bölgelerine ise ek 14,4 Gy ile toplam 36 Gy RT uygulanmaktadır. Metastatik olgularda RT palyasyon amaçlı da uygulanabilir ve sıklıkla 21,6 Gy önerilir. TPOG Nöroblastom 2009 tedavi protokolünde önerilen RT dozları ise Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. TPOG Nöroblastom 2009 tedavi protokolünde önerilen RT dozları.

Yaş (ay)	GTV toplam doz /fx dozu	CTV toplam doz /fx dozu
0-12	15 Gy / 1,5 Gy	-
13-24	30 Gy / 1,5 Gy	25,5 Gy / 1,5 Gy
25-48 tüm batın	30 Gy / 1,5 Gy	25,5 Gy / 1,5 Gy
diğer	30,6 Gy / 1,8 Gy	25,2 Gy / 1,8 Gy
> 48 tüm batın	36 Gy / 1,5 Gy	30 Gy / 1,5 Gy
diğer	36 Gy / 1,8 Gy	30,6 Gy / 1,8 Gy

Geçmişte evre 4 hastalıkta kemik iliği transplantasyonu öncesi hazırlama rejimi olarak tüm vücut RT'si (TBI) yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak transplantasyon öncesi tek başına yüksek doz kemoterapi ile hazırlama rejimlerine göre büyüme geriliği, ikincil

kanserler, pnömoni, katarakt ve endokrin disfonksiyonlar gibi yan etkileri artırması ve sağkalıma katkısı olmaması nedeniyle günümüzde hazırlama rejimi olarak TBI tercih edilmemektedir⁽³⁴⁾.

Rabdomyosarkom tedavisinde radyoterapi

Rabdomyosarkomlar (RMS) mezenkimden köken alan malign yumuşak doku tümörleridir. Tedavisinde klinikopatolojik risk faktörleri dikkate alınarak "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)" ve COG protokollerinde belirlenen prognostik faktörlere göre riske dayalı yaklaşım uygulanmaktadır. Günümüzde sistemik kemoterapi, cerrahi ve RT'yi içeren modern kombine tedavi şemaları ile kür oranları belirgin olarak artmıştır^(35,36).

RT tedavinin ön önemli bileşenlerinden biridir ve sıklıkla 4 kür kemoterapi sonrası uygulanır. Parameningeal tümör, intrakraniyal uzanım ya da kraniyal sinir tutulumu olan olgularda ise klasik olarak RT'nin 0. günde başlanması önerilmektedir. Ancak günümüzdeki veriler ışığında yoğun kemoterapi şemaları uygulandığında erken RT'nin ek katkısı yoktur ve sağkalım oranları 4 kür kemoterapi sonrası elde edilen sonuçlar ile benzerdir⁽³⁷⁾.

RMS'lu olgularda klinik gruplara göre tedavi önerileri Tablo 4'te verilmiştir. Grup I embriyonal RMS'lu olgularda adjuvan RT önerilmezken alveolar RMS'lu tüm olgularda RT önerilir⁽³⁸⁾. Cerrahi sonrası rezidü mikroskopik hastalığı olan grup II olgularda 41,4-45 Gy RT önerilir⁽³⁹⁾. Lenf nodu metastazı olmayan grup II olgularda ise sistemik kemoterapi ile kombine düşük doz RT'nin (36 Gy) etkin olduğu gösterilmiştir

Tablo 4. RMS'larda klinik gruplara göre RT dozları (COG protokolleri)⁽⁴²⁾.

Klinik Grup	Tedavi
Grup I	
Embriyonal	RT yok
Alveolar	Kemoterapi öncesi tutulu bölge 36 Gy
Grup II	
N0 (Cerrahi sonrası mikroskopik rezidü hastalık)	Kemoterapi öncesi tutulu bölge 36 Gy
N1 (Bölgesel lenf nodu metastazı varlığı)	Kemoterapi öncesi tutulu bölge ve lenf nodları 41,4 Gy
Grup III	
Orbital ve non-orbital tümörler	50,4 Gy; kemoterapiye yanıt çok iyi ve noninvaziv tümör ise 36 Gy'de alan küçültülür, invaziv tümörlerde alan küçültülmez
Grup IV	
	Metastazlar ve primer bölge RT'si
	Tüm akciğer RT'si
	≥6 yaş 15 Gy
	<6 yaş 12 Gy

(15). Lenf nodu metastazı varlığında ise doz 41,4 Gy olmalıdır. Gros rezidü hastalığı olan tüm grup III olgulara 50,4 Gy adjuvan RT önerilmektedir. D9802 protokolünde klasik 50,4 Gy ile ikinci-bakı sonrası patolojik tam yanıt alınan olgularda 36 Gy ve cerrahi sınır pozitifliği olan olgularda 41,4 Gy RT karşılaştırıldığında benzer lokal kontrol ve sağkalım sonuçları elde edilmiştir (40). Patolojik tam yanıt alınan olgularda RT uygulanmadığı zaman lokal rekürrens oranlarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Grup III orbital tümörlü olgulardaki RT dozu tartışmalıdır ve siklofosamid varlığında RT dozunun 45 Gy'e düşürülebileceği belirtilmektedir (15).

RT alanı belirlenirken tanı anındaki tümör hacmi ve tutulu lenf nodlarına 2 cm emniyet sınırı verilmelidir (38). Elektif nodal ışınlamanın rolü yoktur. Farklı tedavi şemaları karşılaştırıldığında hiperfraksiyone tedavinin üstünlüğü gösterilememiştir ve standart tedavi 1,8-2 Gy fraksiyon dozlarında uygulanan konvansiyonel RT'dir (41). Prostat, vajen ve vulva gibi kritik bölge yerleşimli, küçük tümörü olan olgularda çevre yapıları daha iyi koruyabilmek için brakiterapi de bir seçenek olabilir. Ayrıca metastatik hastalarda hem primer tümör hem de metastatik lezyonların tedavisi önerilmektedir. Tartışmalı olmakla beraber, akciğer metastazı olan olgulara tüm akciğer RT'si önerilir.

Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör tedavisinde RT

Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörler oldukça ender görülen visseral organları ve vücut boşluklarını döşeyen serozadan kaynaklanan, sıklıkla yaygın abdominal hastalık ile karakterize agresif tümörlerdir.

Standart bir tedavisi olmamakla birlikte genel olarak tedaviye biyopsi sonrası neoadjuvan kemoterapi ile başlanır. Bunu agresif cerrahi debulking, tüm abdomen RT'si ve yüksek riskli bölgelere ek doz RT ve otolog kök hücre transplantasyonu takip eder. Kemoterapiye çok duyarlı olmalarına karşın, prognoz kötüdür ve ortalama sağkalım yalnızca 19 aydır (43).

Hastalığın sıklıkla yaygın abdominal hastalık ve serozal yayılım yapması nedeni ile önerilen RT yaklaşımı tüm abdomen RT'dir. Normal dokuların tolerans dozları dikkate alınarak tüm abdomene 30 Gy uygulanır.

Sonrasında konformal ya da YART tekniği ile gros hastalık bölgesine 45 Gy uygulanması önerilmektedir (44). Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezinin serisinde kemoterapi, cerrahi ve RT uygulanan olgularda 3 yıllık sağkalım %55 iken, üç tedavi modalitesinden daha azı uygulanan olgularda %27 olarak bulunmuştur (45).

Kaynaklar

1. Smith MA, Altekruze SF, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014;120:2497-2506. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28748>
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:83-103. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21219>
3. Robison LL, Hudson MM. Survivors of childhood and adolescent cancer: Life-Long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer* 2014;14:61-70. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc3634>
4. Strahm B, Malkin D. Hereditary cancer predisposition in children: Genetic basis and clinical implications. *Int J Cancer* 2006;119:2001-2006. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21962>
5. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol* 2001;19:1926-1934.
6. Krull KR, Zhang N, Santucci A, et al. Long-term decline in intelligence among adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated with cranial radiation. *Blood* 2013;122:550-553. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-03-487744>
7. Greenberger BA, Pulsifer MB, Ebb DH, et al. Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive, and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:1060-1068. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.04.053>
8. Merchant TE, Schreiber JE, Wu S, et al. Critical combinations of radiation dose and volume predict intelligence quotient and academic achievement scores after craniospinal irradiation in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90:554-561. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.058>
9. Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al. Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2002;95:2431-2441. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10978>
10. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: Report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DALHD studies. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:1145-1152. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.22664>
11. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of

- childhood cancer: Results from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010;174:840-850.
<http://dx.doi.org/10.1667/RR1903.1>
12. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87-94.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199301143280203>
 13. Merchant TE. Clinical controversies: Proton therapy for pediatric tumors. *Semin Radiat Oncol* 2013;23:97-108.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.11.008>
 14. Seeringer A, Bartelheim K, Kerl K, et al. Feasibility of intensive multimodal therapy in infants affected by rhabdoid tumors - Experience of the EU-RHAB registry. *Klin Padiatr* 2014;226:143-148.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1368719>
 15. Breneman J, Meza J, Donaldson SS, et al. Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group D9602 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:720-726.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.2011>
 16. Denbo JW, Shannon Orr W, Wu Y, et al. Timing of surgery and the role of adjuvant radiotherapy in Ewing sarcoma of the chest wall: A single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3809-3815.
<http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2449-5>
 17. Stucky CC, Wasif N, Ashman JB, et al. Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intra-operative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2014;109:798-803.
<http://dx.doi.org/10.1002/jso.23576>
 18. Olch AJ. Pediatric Radiotherapy. Planning and Treatment. Florida, Taylor & Francis Group, 2013, pp:11-14.
 19. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.027>
 20. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015.
 21. Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW. Anaplasia in unilateral Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1988;19:1199-1209.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177\(88\)80152-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0046-8177(88)80152-7)
 22. Breslow N, Churchill G, Beckwith JB, et al. Prognosis for Wilms' tumor patients with nonmetastatic disease at diagnosis--results of the second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1985;3:521-531.
 23. Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms' tumors predicts an adverse outcome. *Cancer Res* 1994;54:2331-2333.
 24. D'Angio GJ, Tefft M, Breslow NE, et al. Radiation therapy of Wilms' tumor: results according to dose, field, postoperative timing and histology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:769-780.
[http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(78\)90035-4](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(78)90035-4)
 25. Thomas PRM, Tefft M, Compaan PJ, et al. Results of two radiation therapy randomizations in the third National Wilms' Tumor Study (NWTS-3). *Cancer* 1991;68:1703-1707.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19911015\)68:8<1703::AID-CNCR2820680809>3.0.CO;2-K](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1703::AID-CNCR2820680809>3.0.CO;2-K)
 26. Kalapurakal JA, Thomas PRM. Wilms Tumor, in Halperin EC, Wazer DE (eds): Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013, pp:1655-1664.
 27. Matthay KK, Haas-Kogan D, Constine LS. Neuroblastoma, in Halperin EC (ed): Pediatric Radiation Oncology, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp:108-136.
 28. Mansur DB, Michalski JM. Neuroblastoma, in Halperin EC, Wazer DE (eds): Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2016, pp:1665-1675.
 29. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg* 2012;256:573-580.
<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826cbbbd>
 30. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Children's Oncology Group. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363:1313-1323.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001527>
 31. Laprie A, Michon J, Hartmann O, et al. Neuroblastoma Study Group of the French Society of Pediatric Oncology. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification. *Cancer* 2004;101:1081-1089.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20453>
 32. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:28-39.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)04506-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(02)04506-6)
 33. Marcus KJ, Shamberger R, Litman H, et al. Primary tumor control in patients with stage 3/4 unfavorable neuroblastoma treated with tandem double autologous stem cell transplants. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:934-940.
<http://dx.doi.org/10.1097/00043426-200312000-00005>
 34. Flandin I, Hartmann O, Michon J, et al. Impact of TBI on late effects in children treated by megatherapy for Stage IV neuroblastoma: A study of the French Society of Pediatric oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1424-1431.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.10.020>
 35. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13:610-630.
 36. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with non-metastatic disease. *J Clin Oncol* 2001;19:3091-3102.
 37. Spalding AC, Hawkins DS, Donaldson SS, et al. The effect of radiation timing on patients with high-risk features of parameningeal rhabdomyosarcoma: an analysis of IRS-IV and D9803. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:512-516.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.07.003>
 38. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indicati-

- ons for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol* 1999;17:3468-3475.
39. Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, et al. Group II rhabdomyosarcoma and rhabdomyosarcoma like tumors: is radiotherapy necessary? *J Clin Oncol* 2004;22:143-149.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.04.180>
40. Rodeberg DA, Wharam MD, Lyden ER, et al. Delayed primary excision with subsequent modification of radiotherapy dose for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Int J Cancer* 2015;137:204-211.
<http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29351>
41. Donaldson SS, Meza J, Breneman JC, et al; Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee (formerly Intergroup Rhabdomyosarcoma Group) representing the Children's Oncology Group and the Quality Assurance Review Center. Results from the IRS-IV randomized trial of hyper fractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma--a report from the IRSG. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:718-728.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01709-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01709-6)
42. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2015.
43. Kushner BH, La Quaglia MP, Wollner N, et al. Desmoplastic small round cell tumor. Prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:1526-1531.
44. Luke E, Breneman P, Breneman J. Rare Pediatric Tumors, in Gunderson LL, Tepper JE (eds): *Clinical Radiation Oncology*, Philadelphia, Elsevier, 2016, pp:1486-1500.
45. Lal DR, Su WT, Wolden SL, et al. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Surg* 2005;40:251-255.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.09.046>