

Klinik uygulamada proton tedavisi

Role of proton therapy in the treatment of cancer

Ayşe HİÇSÖNMEZ,¹ Yıldız GÜNEY²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara;

²Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

Standart foton radyoterapisi ile çevre normal dokular korunurken tümörün yok edilmesi amaçlanır. Yinede sağlıklı doku yan etki ve ikincil kanser riski belli bir oranda bulunmaktadır. Parçacık tedavisinin bir çeşidi olan proton tedavisi ile çıkış dozunu sıfırlayarak homojen bir doz dağılımı sağlanabilir. Bu da proton tedavisinin özellikle kritik yapılara yakın yerleşimli tümör tiplerinde iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Her ne kadar foton tedavisine karşın daha iyi bir doz dağılımı sağlansada; Hangi hasta fayda görecek? Proton tedavisi ile doz artışı olabilir mi? Tedavi süresi kısaltılabilir mi? Fiyat analizleri etkinlikle uygun mu? gibi cevaplanması gereken birtakım sorular bulunmaktadır. Proton tedavisinin kullanımı klinikte daha iyi lokal kontrol, daha iyi sağkalım ve daha az toksisiteye neden olabilir. Şu anki veriler proton için kısıtlı endikasyon sunmaktadır. Doğruluğu kanıtlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede proton tedavisinin özellikleri ve çeşitli endikasyonlarda klinik uygulanabilirliği özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Klinik uygulamalar; proton tedavisi; radyoterapi.

Conventional radiation therapy directs photons (X-rays) and electrons at tumours with the intent of eradicating the neoplastic tissue while preserving adjacent normal tissue. Radiation-induced damage to healthy tissue and second malignancies are always a concern. Proton beam radiotherapy, one form of charged particle therapy, allows for excellent dose distributions, with the added benefit of no exit dose. These characteristics make this form of radiotherapy an excellent choice for the treatment of tumours located next to critical structures. Although proton therapy is clearly capable of providing superior dose distributions as compared with photons, there are still some questions remain unanswered. Current evidence provides a limited indication for PBT. Actual clinical studies are needed to validate the virtual clinical data. This review focuses specifically on the clinical outcomes and adverse events with charged particle radiation therapy compared with other treatments in patients with cancer.

Key words: Clinical practice; proton therapy; radiotherapy.

Konvansiyonel foton radyasyon tedavisinin lokal bölgesel kanser tedavisinde önemli bir yeri bulunmaktadır. Tedavide tümöre maksimum dozu verirken çevre sağlam doku ve organların en az etkilenmesi amaçlanmaktadır. Klinik kanıtlar radyoterapide (RT) hem genel sağkalım hem de lokal kontrol için doz cevap ilişkisi olduğunu bildirmektedir. Bu amaçla tedavide doz artırımı ya da kemoterapi ile beraber uygulama yaparak doz etkinliğinin artırılması yapılmaktadır. Bu da toksisitenin artışına neden olmaktadır. Günümüze kadar foton radyoterapi tekniklerinde ve cihazlarında be-

lirgin gelişmeler olmuştur. Bu gelişmelerle hedef tümör volümüne yüksek doz radyasyon uygulanırken çevre normal dokuların daha az doz alması sağlanır. Her ne kadar konformal RT ve yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) ile normal doku toksisitesi azaltılmaya çalışılsa da foton ışınının rölatif yüksek çıkış dozu tedavi doz artışını ve toksisite azaltma etkisini sınırlamaktadır.

Proton tedavisi eksternal radyoterapi yöntemlerinden biridir. Foton radyoterapisi ile karşılaştırıldığında doz dağılımındaki üstünlüğe bağlı bazı

İletişim (Correspondence): Dr. Ayşe HİÇSÖNMEZ. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Turkey.
Tel: +90 - 312 - 595 72 25 e-posta (e-mail): hicsonmez@ankara.edu.tr

avantajlar sağlamaktadır. Hızlandırılmış iyonize partiküllerin hedef tümör üzerinde öldürücü etkisi vardır ve büyük kitle özelliğinden dolayı doku içinde çok fazla saçılıma neden olmadan, yine belli bir mesafede enerjisini sonlandırarak etkisini göstermektedir.^[1,2]

Bu derlemenin amacı proton ışınının fiziksel ve biyolojik özelliklerini, teknolojik olarak üstünlüklerini anlatmak, aynı zamanda şimdiye kadar yapılan ve planlanan klinik çalışmaları özetlemektir.

Tarihi

Proton ilk defa 1946'da Robert Wilson tarafından tedavide kullanımı önerilmiştir.^[3] İlk hasta uygulamaları 1954'de Lawrence ve ark. tarafından bildirilmiştir.^[4] Bunu takiben İsveç Uppsala Üniversitesi ve USA Harvard Üniversitesi MGH'de (Massachusetts General Hospital) klinik tedavi uygulamaları başlamıştır. Bu zamanda proton ışın kaynağı üreten akseleratörler istenilen her derinliğe ulaşabilecek enerji seviyelerine sahip olmadıkları için uygulamalar ancak vücudun belirli bölgelerinde sınırlı kalmıştır. Bu uygulamalar arasında glioblastoma, hipofiz adenomları, serebral arterio-venöz anevrizmalar, kafa tabanı sarkomları ve uveal melanomlar bulunmaktadır.^[5] Hastane temelli proton tedavisi 1990'da Loma Linda Üniversitesinde başlamış ve 2008 yılı sonuna kadar yaklaşık 13 bin hasta tedavi edilmiştir.^[6] 2001'de MGH'de, 2006'da MD Anderson kanser merkezinde proton tedavi merkezleri faaliyete geçmiştir. 1980'lerden 2000'li yıllara kadar araştırma enstitüleri içinde veya hastane temelli olmak üzere geniş bir yelpazede büyük bir coğrafik bölgede proton tedavisi yayılmıştır. Şu anda dünyada yaklaşık 40 merkez faaliyettedir, 1954'den bu yana tedavi edilen hasta sayısı (proton+ağır iyon) 100.000'e ulaşmıştır.^[7]

Fiziksel ve Biyolojik Yönü

Proton pozitif yüklü ağır bir parçacık olduğu için madde içinde daha küçük açılarla saçılarak ilerler ve tedavi alanı yan kenarlarında daha keskin sınırlı ışın demeti sağlar.^[8,9] Ortamda ilerlerken neden olduğu iyonizasyon ve eksitasyonla oluşan enerji kaybı hızı partikül yükünün karesi ile doğru, hızının karesi ile ters orantılıdır. Partikül enerjisini kaybettikçe yavaşlar ve yol boyunca enerji kaybı

hızı artar. Partikülün hızı, hedef sınırın sonunda sıfıra ulaştığında enerji kaybı maksimumdur. Derin doz dağılımı ortamdaki enerji kaybı hızıyla ilişkilidir. Monoenerjitik proton ışını için başlangıç derinliğinde yavaş bir artış vardır, hedef sınırın sonunda keskin bir artış takip eder. Bu partikülün sınırının sonundaki keskin doz artışı "bragg peak" olarak adlandırılır. Bu özellik proton tedavisinde hedef doku yakınındaki komşu sağlam dokuların korunmasını ve hedefde homojen doz dağılımını sağlar.^[8,9] Monoenerjitik proton ışını hedef volümü kapsamaması için oldukça dardır. Daha geniş bir ışın kaplama alanı sağlamak için çeşitli enerjilerdeki çeşitli ışınların çakıştırılması ile dar "Bragg peak" alanı genişletilebilir. Bu da "spread-out Bragg peak" SOBP (genişletilmiş Bragg-peak) olarak adlandırılır.^[8,9]

Partikülün kütlesine bağlı olarak girdiği ortamda belli bir hızda enerji kaybı olur, bu da lineer enerji transferi (LET) olarak ölçülebilir. Aynı zamanda rölatif biyolojik efektif (RBE) doz ile yakından ilişkilidir. RBE 250 kV X-ışını ile elde edilen spesifik etki yapan dozun herhangi bir radyasyonun aynı etkiyi elde eden doza oranıdır. LET arttıkça RBE doz artar. Protonun LET'i fotonlara göre yüksek olmasına rağmen RBE doz hemen hemen aynıdır ve 1.0 olarak kabul edilir.^[8,10,11] Protonun RBE dozu dokunun tipine, doza, doz hızına, enerjiye ve penetrasyon derinliğine bağlıdır. Bu yüzden Proton RBE dozu Bragg peak sonunda 2.05'e yükselebilir.^[8,12] Standart foton radyasyonla proton arasında OER (oksijen artırma oranı) (2.5-3) açısından bir fark bulunmadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.^[13,14]

Klinikte kullanılmak için elde edilen proton ışınının enerji sınırı 250 MeV'a kadar ulaşmaktadır. Proton lineer akseleratör, siklotron veya sinkrotron kullanılarak yüksek enerjiye hızlandırılabilir. Konvansiyonel lineer akseleratörler proton ve ağır parçacıkların klinikte kullanılabilir yüksek enerjiye ulaşmalarını sağlayabilmek için çok geniş bir alan gerektirirler bu yüzden çok uygun değildir. Bu nedenle siklotron ve sinkrotron proton tedavisi için esas hızlandırıcılar olarak kullanılırlar.^[8] Siklotron da sabit bir enerjide sürekli ve yüksek enerjili ışın elde edilirken,^[15] sinkrotronda farklı manyetik ve elektrik alanlarla farklı enerjilerde ışın elde edilir.

[16] Siklotronda enerji azaltıcılarla ışının sınırı ve yoğunluğu modifiye edilerek herhangi bir derinlikteki tümör tedavi edilebilir. Enerji azaltıcılarında nötron kontaminasyonu problemi vardır ve çevrede daha fazla koruma gerektirir. Sinkrotronda ise istenilen enerjide proton üretilebilir.[8] Günümüzde teknolojik ilerlemelerle “yüksek eğimli elektrostatik akseleratörler (DWA)” ve “lazer plazma partikül akseleratörler” ile farklı konfigürasyonlarda ve boyutlarda yeni arayışlar devam etmektedir.[17]

Elde edilen ışın magnetik yollarla tedavi odasına ulaştırılır. Işın dağılım yolları tek bir hızlandırıcıdan birçok tedavi odasına ulaşabilir. Tedavi odasına ulaştıktan sonra radyasyonun verilmesi için iki yol vardır. Birinci yol hasta etrafında 360 derece dönebilen oldukça geniş kafa- Gantry ile olur. Diğer bir yolda fiks beam olarak adlandırılan tek bir yönde radyasyonun verilmesidir. Bu yöntemde hasta koltuğu hareketleri ile çeşitli açılardan tedavi sağlanabilir.[18]

Proton tedavisi dikkatli tedavi planlaması gerektirir. Konvansiyonel foton radyoterapisinde kullanılan ileri planlama teknikler proton tedavisine adapte edilerek geliştirilmeye çalışılmaktadır. Kullanılan ve gelişme aşamasındaki bazı teknikler şunlardır. Yamalı alan radyasyon,[19] solunum ayarlı radyasyon,[20] IMPT (yoğunluk ayarlı proton tedavisi).

Proton Foton Karşılaştırmalı Özellikleri

Proton tedavisinin foton radyasyona göre en büyük avantajı derin doz dağılımındaki farka dayanır. Modüle edilmemiş proton radyasyonu nispeten daha küçük ama belli bir derinlik sınırına ulaşınca kadar sabit dozda gider ve enerjisinin büyük bir çoğunluğunu 0.5-1 cm gibi bir mesafede boşaltır (Bragg peak) bu alanın gerisinde kalan normal doku korunmuş olur.[21] Modüle edilmemiş proton demeti ile tümör volümünü kapsamak zor olduğu için modülasyon ile SOBP (genişletilmiş Bragg-peak) oluşturularak istenilen tümör volümü kapsanması sağlanabilir. Demetin modülasyonu foton demetinden daha yüksek cilt dozu oluşmasına neden olan giriş dozu ile sonuçlanır. Buna karşın doz hedefin proksimalinde daha düşük, distalinde ise sifıra ulaşmaktadır. Foton tedavisinde nispeten dü-

şük yüzey dozu, hızla yükselen ve çabuk ulaşılan build-up noktası olarak tanımlanan maksimum doz bölgesi ve istenilen derinlikte yüksek dozla birlikte fotonun vücuttan çıkışına kadar giderek azalan doz bölgesi bulunmaktadır. Proton küçük bir alanda enerjisinin büyük bir kısmını verdiği için fotona göre doku heterojenitesinden daha çok etkilenir. Daha kesin ve dikkatli planlama gerektirir. İmmobilizasyon ve görüntü rehberliğinde tedavi doğruluğu büyük önem taşır. Protonla verilen doz “Kobalt Gray Eşdeğeri (CGE)” olarak tanımlanır. CGE gray olarak ölçülen proton dozunun BED ile çarpımına eşittir.[8,9]

Foton tedavisinde son zamanlarda kullanılan teknik yoğunluk ayarlı radyoterapidir. Konvansiyonel üç boyutlu tedaviye göre daha yüksek tümör dozu ve /veya normal dokuların daha iyi korunması sağlanır. Bunun sonucunda düşük doz alan normal doku volümü artar ve yüksek vücut dozu ile sonuçlanır. Bu da geç yan etkilerin ve ikincil kanserlerin artışına neden olabilir.[8,9] Özellikle çocukluk çağı uygulamalarında önem taşır.[22] Son yıllardaki araştırma ve uygulama aşamasında olan Yoğunluk ayarlı proton tedavisi (IMPT) standart proton ve YART göre daha üstün doz dağılımı göstermektedir.[23]

Klinik Uygulamalar

Orbital Tümörler

Orbital tümörler içinde en sık melanom görülür. Görme kaybına neden olur ve yayıldığında prognozu oldukça kötüdür.[24] İlerleyen tedavi yöntemleri sayesinde kür şansı ile birlikte göz korunmaya çalışılır. Lokal tedavi seçenekleri arasında lokal rezeksiyon, enükleasyon, transpupiller termoterapi, fotodinamik terapi, plak uygulaması, stereotaktik foton radyoterapisi ve proton tedavisi sayılabilir. Lokal tedavinin başarı oranı tümörün büyüklüğü ve lokalizasyonu ile değişmektedir. Erken evre tümörlerde farklı tedavi seçeneklerinin lokal tümör kontrolü ve sağkalım etkileri benzer bulunmuştur. [25] Lokal tedavide protonun etkisini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır.[26,27] İki ileriye yönelik faz I-II doz çalışmasında total 594 hasta[26,28] değerlendirilmiş, yedi geriye dönük çalışmada da proton ve I-125 plak tedavisi karşılaştırılmıştır ve sonuçta

toplam 8928 hasta değerlendirilmiştir.^[26,29-33] Optik nöropati riski nedeniyle plak radyoterapisine uygun olmayan arkada yerleşmiş, optik sinir ya da foveaya yakın ve kalınlığı 5 mm'den fazla tümör tedavisinde proton radyoterapisi bir seçenek olabilir sonucuna varılmıştır.

1975-1997 arasında 2060 proton uygulanan hastanın değerlendirildiği çalışmada lokal kontrol beş yıllık %99, 10 yıllık %98 olarak bildirilmiştir.^[34] Proton tedavisi ile göz korunmasının değerlendirildiği bir çalışmada beş yılda %88.9, 10 yılda %86.2 ve 15 yılda %86.2'lik sonuçlar elde edilmiştir. Tedavi sonundaki enükleasyon riski tümörün büyüklüğüne, optik diske yakınlığına, göz içi basıncına ve tedavi sırasındaki retinal çekintilerin derecesine bağlı olduğu söylenmektedir. Küçük tümörler için göz korunması tedavi tekniği optimizasyonu ile %97.1'den %100'e, büyük tümörlerde ise %71.1'den %89.5'e çıkmıştır.^[20] Bu grup hastada fraksiyone stereotaktik foton tedavisi ile de proton tedavisine benzer kontrol ve toksisite bildirilmektedir. Lokal kontrol oranı %98, enükleasyona giden hasta oranı %10-15'dir.^[35-41]

Sonuç olarak, orbital melanomlarda lokal eksternal radyoterapi kabuledilebilir toksisite ile uygulanabilir. Şu an için proton tedavisinin foton tedavisine bir üstünlüğü gösterilememiştir.

Çocukluk Çağı Kanseri

Çocukluk çağı kanserlerinde özellikle santral sinir sistemi tümörleri ve kemik ve yumuşak doku sarkomlarında radyoterapi tedavi tamamlayıcı bir komponenttir. Bu grup hastalarda %60-70 oranında sağkalım sağlanırken belirgin oranda tedaviye bağlı morbidite gözlenmektedir.^[42] Bugünkü foton teknikleri ile tedavi konformalitesi artarken düşük doz alan normal doku volümünde artmaktadır. Bu da tedavide doz sınırlamalarına neden olmaktadır. Aynı zamanda radyasyona az duyarlı tümörlerde doz artışı gerekliliği normal doku tolerans sınırlarını aştığı için uygulanabilirliği azaltmaktadır. 1990'larda proton radyoterapisi erişkin hastalarda güvenli uygulamaları gösterildikten sonra çocukluk çağı kanserlerinde de kullanımı artmaya başlamıştır. Proton radyoterapisi, hem tümör volümü arkasındaki ışınlanan volüm dozunu azalttığı için hem de ileri

teknik foton tedavisine göre integral dozu azalttığı için alternatif bir tedavi yöntemi olarak önemi artmaktadır.^[43] Santral sinir sistemi kanserlerinde ileri foton radyoterapi tekniklerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda 5Gy doz *intensity-modulated radiation therapy* (IMRT) ile verildiğinde orbital kemik integral dozu %69, üç boyutlu konformal radyoterapi ile %25 saptanmıştır. Aynı doz proton tedavisi ile karşılaştırıldığında orbital kemik integral dozu %10 olarak bulunmuştur.^[44] Çevre normal doku doz azaltılmasının sağlanması radyasyona bağlı ikincil kanser gelişim riskinide azaltacaktır.^[45] Dört çalışmada kafa tabanı tümör tanısı olan ortalama yaş 11.5, 128 hastanın proton tedavi sonuçları değerlendirilmiş, beş yıllık sağkalım %72-100 arasında bulunmuştur. Tolerans sınırları içinde akut ve geç toksisiteye rastlanılmıştır.^[46-48] Ortalama yaş 3.3 olan 16 yumuşak doku sarkomlu hastanın değerlendirildiği çalışmada 18.6 aylık ortalama takipte lokal kontrol %75, sağkalım %69 olarak bulunmuştur.^[49] MGH grup tarafından yapılan medullablastomada KSI (kraniyo spinal radyoterapi) ve posteriyor fossa radyoterapisi standart foton, IMRT ve proton uygulaması ile karşılaştırılmış, IMRT ve proton tedavisi ile daha çok normal doku korunabildiği gözlenmiştir. Posteriyor fossa boost tedavisi uygulandığında kokleanın standart tedavi ile %90'nın aldığı doz verilen dozun %101'inden, IMRT ile %33'e, proton ile %2'ye düştüğü görülmüştür. Kalbin %50 volümü standart tedavi ile verilen dozun %72'sini alırken IMRT ile %30'a, proton ile %0.5'e düştüğü görülmüştür.^[50] Proton tedavisi ile yapılan erken çalışmalar tedavinin iyi tolere edildiğini ve foton tedavisi ile benzer sonuçlar elde edildiğini göstermektedir. Foton ve proton uygulamaları arasında karşılaştırmalı, randomize faz III çalışma yapılması hem zor hem de çok katkı sağlamayacaktır. Şu anki pediatrik kanser radyoterapisindeki çalışmaların hipotetik yaklaşımları spesifik faydaları açısından proton lehine kurulmaktadır. Yoğunluk ayarlı proton tedavi uygulamalarının artışı özellikle çocukluk çağında IMRT'nin aksine normal doku doz yoğunluğunu azaltmaktadır. Bu da orta ve düşük doz alan normal doku volümlerinin azalmasının ölçülebilen klinik bir yararının olup olmayacağı sorusunu akla getirmektedir. Her ne kadar tüm pediatrik kanser

türleri, evreleri ve yaşda içeren klinik durumları için proton tedavi endikasyonları tanımlanmamış olsada bu hastaların proton tedavisinden yarar sağlayacağı konusunda fikir birliği bulunmaktadır. Çalışmaların uzun dönem takip sonuçları bu konuyu aydınlatacaktır.

Prostat Kanseri

Lokalize prostat kanser tedavisinde lokal radyoterapi esas tedavi yöntemidir. IMRT, üç boyutlu konformal radyoterapi, brakiterapiyi içeren modern foton tekniklerinin özellikle rektum toksisitesini artırmadan doz artışı sağlayarak hastalık kontrolüne büyük katkısı olmaktadır. Düşük risk hasta grubunda beş yıllık biyokimyasal hastaliksız sağkalım %95 olarak bildirilmektedir.^[51] Her ne kadar modern foton radyoterapi teknikleri ile yüksek doza ulaşılarak kontrol oranlarında artış sağlansada toksisitede de artış görülmektedir.^[52-55] Proton tedavisinin toksisiteyi azaltarak doz artışı sağlayabileceği düşünülmektedir. Fakat bugünkü çalışmalar bu olasılığı çok desteklememektedir.^[56]

Prostat kanserinde kanser spesifik sağkalımın uzun olması nedeniyle proton, foton karşılaştırmalı randomize çalışma yapmak zor olmaktadır. Sağkalım ve toksisite açısından özellikle IMRT ve proton karşılaştırmalı çalışmalar yürütülmektedir.

Massachusetts General Hospital'da 1977'de başlatılan ve 1979'da bildirilen T3-T4 hastalara proton ile boost, faz I/II çalışma, aynı grubun 1995 yılında bildirilen faz III 13 yıllık çalışma sonucu 202 hasta konvansiyonel radyoterapiye +/- proton boost ile doz artış çalışmasında 67.2 ve 75.6 Gy/E dozlar karşılaştırılmış; proton ile boost kolunda lokal nüksün daha az olduğu, sadece gleason skoru 8-10 olanlarda istatistiksel anlamlılık saptandığı, yüksek doz grubunda derece 1 rektal kanama gözlemlendiği ve sağkalım farkı olmadığı bildirilmiştir. 393 hastanın randomize edildiği bir başka çalışmada, konformal proton boost (19.8 GyE ve 28.8 GyE) ile total 70 GyE ile 79 GyE karşılaştırılmış. 8.9 yıllık takipte yüksek doz konformal proton tedavisi ile biyokimyasal hastalık kontrolünün iyileştiği, gastrointestinal ve genitouriner yan etkilerde fark görülmediği bildirilmiştir.^[57]

Randomize ve non-randomize çalışmalarda hi-

pofraksiyone rejimlerin prostat kanserinde güvenli uygulanabileceği ve efektifliği gösterilmiştir.^[58,59] Proton ile bu uygulamalarda daha başarılı olacağı hipotezi ile çalışmalar başlatılmıştır. Düşük riskli hastalarda 3 GyE/gün total 20 fraksiyonda 60GyE=82GyE/45 frk uygulanmış. Yapılan faz I-II çalışmanın ara analizinde derece 2-3 toksisite gözlenmemiş ve biyokimyasal nüks saptanmamıştır. Total tedavi maliyetinde belirgin bir azalma saptanmıştır.^[60] Düşük, orta ve yüksek risk prostat kanserinde hipofraksiyone proton tedavi etkinliğini araştıran bir çalışmada düşük riskli grupta 60GyE/20 frk'nin minimal morbidite ile iyi tolere edildiği, biyokimyasal hastalık kontrolünün diğer çalışmalarla benzer olduğu bildirilmiştir.^[61]

Özet olarak, lokalize prostat kanserinde proton tedavisinin foton tedavisine bir üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Şu an için proton uygulamasının teoritik olarak gerekçesi olmamakla birlikte prostat kanserleri proton tedavi merkezlerinin temel endikasyon hedefleri arasındadır.

Kafa Tabanı Tümörleri

(Kondrosarkomlar ve Kordomalar)

Kordoma ve kondrosarkomlar primer kafa tabanı tümörleridir. Aynı zamanda kafa tabanına primer intrakraniyal tümörlerin veya primer baş-boyun kanserlerinin infiltrasyonu olabilir. Primer kafa tabanı tümörlerinde cerrahi ana tedavi olmakla birlikte kritik normal dokularla olan komşuluğu nedeniyle komplet rezeksiyonu mümkün olmamaktadır. Tam olmayan rezeksiyon sonrası adjuvan yüksek doz RT önerilmektedir. Foton tedavisi ile çevre normal dokular nedeniyle istenilen yüksek doza ulaşamadığı için foton, proton karşılaştırmalı çalışmalar yapılamamaktadır. Konformal foton ve proton kombine tedavinin değerlendirildiği Boston'dan yapılan çalışmada beş yıllık hastaliksız sağkalım %73 olarak bildirilmiştir.^[62] Altmış dört hastanın (42 kordoma, 22 kondrosarkoma) değerlendirildiği İsviçre'den fraksiyone proton tedavi çalışmasında beş yıllık lokal kontrol kordomalar için %81, kondrosarkomlar için %94 olarak bulunmuş, toksisitesiz genel sağkalımda %94 olarak bildirilmiştir.^[17] ASTRO 2009'da sunulan MGH proton tedavisi uzun dönem sonuçlarında düşük doz 70.2CGE ve 76CGE yüksek doza göre karşılaştırılmış; nüksüz

sağkalım 5, 10, 15 yıl için %94, %89, %89 ve %89, %67 ve %58 olarak bildirilmiştir. Histolojiye göre lokal kontrole bakıldığında 10 yılda lokal nüksüz sağkalım kondrosarkomlarda %95 ve kordomalarda %54 $p<0.0001$ olarak bildirilmiştir.^[63] Fraksiyone proton tedavisi için lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler; primer tümörün büyüklüğü,^[62,64] kritik organlara yakınlığı, primer ya da rekürrens olması, yaş, cinsiyet ve verilen doz olarak belirlenmiştir.^[17] Stereotaktik radyoterapi uygulamalarında da beş yıllık lokal kontrol kordomalar için %59, kondrosarkomlar için %100 olarak bildirilmiştir.^[65] Sonuçlar konvansiyonel radyoterapi ile proton tedavi arasında bir farklılık göstermemektedir. Lokal kontrol oranları çeşitli proton merkezleri arasında farklılık göstermektedir buda büyük olasılıkla farklı proton tekniklerinin kullanımına bağlanmaktadır.^[66] Yine kısa dönem sonuçlar iyi olmasına rağmen beş yıldan sonra rekürrenslere bildirilmektedir.^[67]

Proton tedavisi kafa tabanını infiltre eden ya da kafa tabanı yerleşimli benign tümörlerin tedavisinde de uygulanmaktadır. Bu konuda elde edilen verilerin çoğu geriye dönük olmakla beraber lokal kontrol sonuçları modern foton uygulamaları ile karşılaştırılabilir seviyededir.^[68-70] Geç toksisite değerlendirmesi için genelde takip süreleri kısadır. Her ne kadar proton tedavisi ile çocuklardaki düşük doz alan çevre normal doku volümü azaltılmasının faydaları bilinsede erişkinler için ölçülebilen yararları tartışmalıdır.

Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Santral sinir sistemi tümörlerinin tedavisinde radyoterapinin primer, ameliyat sonrası ve palyatif amaçlı olarak önemli bir yeri vardır. Fakat tümör kontrolü için yeterli doza ulaşmak beyin sapı, spinal kord, optik sinir, hipofiz bezi ve göz gibi normal dokuların tolerans dozları nedeniyle mümkün olamamaktadır. Hedef volümdeki doz konformalitesini artırmak, kritik organların toleransını aşmak için ilerlemiş teknikler kullanılmaktadır. Bu uygulamalar arasında yoğunluk ayarlı foton tedavisi, stereotaktik foton tedavisi, proton ve yoğunluk ayarlı proton tedavisi sayılabilir.

Yapılan konformal foton ve proton tedavilerini karşılaştıran çalışmalarda hedef volümün kap-

sama özelliklerinin benzer olduğu veya protonun biraz daha üstün olduğu, kritik organ dozlarının ve integral dozun belirgin olarak proton tedavisinde daha iyi olduğu gösterilmiştir.^[71] Proton tedavisinin fotona göre teoritik birçok avantajı bulunmaktadır. Hedef volümde yüksek doz sağlanırken hızlı bir doz düşüşü ile yakın normal dokulardaki doz azaltılabilmektedir. Klinik çalışmalara baktığımızda 20 GBM hastasına proton tedavisi uygulanmış. Ortalama sağkalım 20 ay, iki yıllık sağkalım %24, üç yıllık sağkalım %18 saptanmış ve tüm hastalarda geç toksisite olarak nekroz gözlenmiştir.^[72] Yine yüksek dereceli 32 hastaya uygulanan proton tedavisi sonrası ortalama sağkalım 13.7 ay bulunurken, toksisite gözlenmemiştir.^[17] Düşük dereceli 20 hastada 68.2-79.7 GEY verilmiş. Beş yıllık genel sağkalım grade 2 grupta %71, grade 3' de %23 olarak bildirilmiştir. Birçok tümör rekürrensi de yüksek doz volümünde gözlenmiştir.^[73] Proton tedavisi ile fiziksel ve biyolojik avantajlara rağmen bu güne kadar beyin tümörlerinin tedavisinde bir üstünlük gösterilememiştir. Yüksek doza çıkıldığı için radyasyon nekroz oranlarında da artış bildirilmektedir. Düşük dereceli tümörlerde erken ve geç yan etkileri azaltma konusunda faydalı olabilir. Beyin tümörlerinde proton tedavi üstünlüğünü göstermek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Baş-Boyun Kanseri

Baş-boyun kanserleri dendiği zaman nazofarinks ve hipofarinksden itibaren üst solunum ve sindirim sistemi lokalizasyonlarından kaynaklanan çok çeşitli tümörleri içerir. Cerrahi ile kozmetik ve fonksiyonel kayıplar çok olduğu için tedavide radyoterapinin önemli bir yeri olmakla birlikte tedavi için tümör volümünde yüksek doza ulaşmaya çalışılırken çevre normal dokularda istenmeyen yan etkilerle karşılaşmaktadır. Tedavide IMRT planlama ve yeni foton teknolojilerinin kullanılmasına rağmen pek çok hastada akut ve geç toksisite ile karşılaşmaktadır. Baş boyun kanserlerinde eldeki kanıtlar doz artışı ile beraber tümör kontrolünün artırıldığını göstermiştir.^[74,75] Yüksek doza ulaşırken bu bölgede yer alan radyasyon toksisitesi açısından riskli organların çeşitliliği tedavi uygulamalarında sınırlamalar yaratmaktadır. Proton tedavisi ile hedef dokuda yüksek doza ulaşırken hedefin

arkasında belirgin doz düşüşü ve integral dozda da anlamlı bir azalma sağlanabilmektedir. Sino nazal olgular üzerinde yapılan dozimetrik çalışmalarda çevre normal dokunun proton tedavisi ile belirgin korunduğu ve integral dozun daha düşük olduğu gösterilmiştir.^[76] Bugüne kadar baş-boyun kanserlerinde proton ile ilgili az sayıda yapılmış klinik çalışma vardır. Bu çalışmalar hem az hasta sayılı hem de proton tedavisinin tümör kontrol ve tedavi üstünlüğünü tam göstermemektedir. Baş-boyun kanserlerinde yapılan 86 gözlemsel (74 foton, 5 karbon iyon, 7 proton) ve 8 karşılaştırmalı in silico çalışmasını içeren metaanalizde paranazal ve sinonazal kanserlerde beş yıllık lokal kontrol istatistiki anlamlı olmayan seviyede proton lehine bulunmuştur. Toksikite proton tedavisi ile daha düşük ve tümörden bağımsız olarak kritik organ dozları daha düşük tespit edilmiştir. Diğer lokalizasyonlarda lokal kontrol ve sağkalım açısından foton ve proton tedavi sonuçları benzer gözlenmiştir.^[77]

Şu anda daha yaygın kullanılan proton teknolojilerinde; baş-boyun kanserlerinde özellikle iki taraflı boyun tutulumunda, tümörün komşu normal dokulara çok yakınlığı durumunda potansiyel avantajına ulaşamamaktadır. Yoğunluk ayarlı proton tedavi planlamalarının tam olarak uygulanıp test edilene kadar baş boyun kanserleri rutin tedavisinde proton ile IMRT foton tedavisinin farklılıklarını göstermek mümkün olmayacak gibi gözükmektedir. İleriye yönelik randomize çalışmalara gerek duyulduğu vurgulanmaktadır.

Gastrointestinal Kanserler

Mide, rektum, özefagus gibi gastrointestinal kanserlerin bir bölümünde cerrahi önemli bir rol oynamakla birlikte radyoterapinin neoadjuvan veya adjuvan olarak tedavi protokollerinde etkinliği gösterilmiştir. Yine hepatosellüler, özefagus ve pankreas kanserlerinde primer amaçla radyoterapinin yeri vardır. Doz artışının etkili olması ve radyoterapi toleransı düşük çevre normal dokunun korunması için proton tedavisi etkili olabileceği düşünülmektedir.^[78] Proton tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu hepatosellüler karsinomlar (HSK) ile ilgilidir. %85 HSK'lar karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili siroz zemininden geliştiği için tutulmamış dokunun radyoterapiden korunması

karaciğer fonksiyonlarının devamı açısından önem taşımaktadır.^[79] Kawashima ve ark. 60 ameliyat edilemeyen HSK'lı hastada proton tedavisinin etkinliğini 1997-2007 yılları arasında değerlendirmişlerdir.^[80] Üç yıllık lokal progresyonsuz sağkalım %90, genel sağkalım %56 olarak bildirilmiştir. Derece 3 ve üstündeki toksisite sadece üç hastada bildirilmiştir. Nakayama ve ark.da proton ile tedavi edilen 318 HSK'li hastayı geriye dönük olarak bildirmişler. Genel sağkalım 1 yılda %89.5, 3 yılda %64.7, 5 yılda %44.6 olarak tespit edilmiştir. Child-pugh karaciğer fonksiyon durumu, T evresi, performans durumu ve planlanan hedef volümün sağkalımı belirgin olarak etkilediğini bildirmişlerdir.^[81] Gelişen ülkelerde HSK'nin artışı göz önüne alınırsa ileriki zamanlarda ilerleyen proton teknikleri ile cerrahi ve diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilecektir.

Pankreas kanserlerinde neoadjuvan radyoterapinin potansiyel avantajları bulunmaktadır. Beş-altı haftalık tedavinin cerrahi rezeksiyonu geciktirmesinde olası dezavantajlarındandır. Hipofraksiyone proton tedavisi ile standart tedaviye göre süre kısaltılabilmektedir. MGH'de yapılan dokuz hastanın proton ve IMRT uygulama karşılaştırılmasında normal doku dozları proton tedavisinde daha düşük bulunmuştur.^[17] Yine MD Anderson hastanesindeki proton, IMRT, konformal RT karşılaştırılmasında genel olarak hedef volümde IMRT'nin daha konformal doz dağılımı sağladığı, protonun pasif saçılma tekniği ile uygulanmasına bağlı olarak geniş bir penumbra oluşturduğu; aynı zamanda proton ile daha düşük integral doz elde edildiği bildirilmiştir.^[17]

Proton tedavisinin primer karaciğer tümörlerindeki yeri kanıtlanmakla birlikte optimal doz fraksiyon şeması daha tam tanımlanmamıştır. Diğer GIS maliniteleri için de normal doku toksisitesini azalttığı için potansiyel kullanımı düşünülebilir. Teknolojik gelişmeler proton tedavi uygulamalarında da aktif tarama yönteminin kullanımının artması ile rutin kullanımda protonun düşünülmesini sağlayacaktır.

Akciğer Kanserleri

Akciğer kanserleri dünyada düşük sağkalım açısından birinci sırada yer almaktadır. Bu grup

hastaların büyük bir grubu radyoterapi gerektirmektedirler. Radyoterapi medikal inoperabl evre 1 hastalarda tek başına, lokal ileri evre hastalıkta kemoterapi ile beraber tedavi protokollerinde yer almaktadır. Radyoterapiye bağlı esas toksisitede radyasyon pnömonisi ve özefajittir. Beklenildiği gibi proton tedavisi ile normal doku dozu azaltılarak tedavi toleransı artırılabilir. Erken evre sınırlı sayıda hastada hipofraksiyone proton tedavisi ile %80-90 lokal kontrol sağlandığı gösterilmiştir. Tedaviye bağlı \geq derece 3 toksisite gözlenmemiştir.^[82-84] Foton temelli radyocerrahi uygulamalarının proton tedavisi ile karşılaştırılarak değerlendirilen metaanalizde iki tedavi arasında bir fark gözlenmemiştir.^[85] Proton tedavisinin teorik olarak akciğer kanser tedavisinde avantajlı olacağı beklensede yeterli kanıt düzeyine ulaşmak için klinik çalışmalar ihtiyaç vardır. Akılda tutulması gereken diğer bir konuda akciğerin hareketli bir organ olmasından dolayı proton uygulamasındaki zorluklardır. Proton tedavi tekniklerinin bu yönde gelişmeye yönelik çalışmaları devam etmektedir.

Maliyet Etkinliği

Foton tedavisine göre proton tedavisi ile daha üstün bir doz dağılımı sağlanmasına rağmen maliyeti de belirgin oranda yüksek olmaktadır. Goitein ve ark. yaptıkları detaylı çalışmada yoğunluk ayarlı proton tedavisinin yoğunluk ayarlı foton tedavisine göre 2.4 kat daha pahalı olduğunu göstermişlerdir.^[86] Maliyet değerlendirilmesi yapılan bir başka çalışmada özellikle seçilmiş hasta gruplarında çocukluk çağı ve uzun dönem komplikasyon için riskli organların tedavi volümüne girdiği lokalizasyonlarda proton tedavisinin daha düşük maliyetle sonuçlanabileceği bildirilmektedir.^[87]

Otuz yıl içerisinde 50.000'in üzerinde hasta proton ile tedavi edilmiştir. Son yıllarda proton tedavisinin uygulanması için merkez kurulması yönünde bir ilgi artışı görülmektedir. Bu hızlı artış proton tedavisi ile ilgili klinik çalışmalarda azlık nedeniyle bazı endişeleri ortaya çıkarmaktadır. Her durum için olmamakla beraber bazı uygulamalar için faz III klinik çalışmaların eksikliği proton tedavi endikasyonlarında önem taşımaktadır. Klinik amacı ve uygulanan tekniğin sonuçlarını bildiren faz II çalışmalar dikkate alınarak kurulacak mer-

kezlerde standart endikasyonlar, potansiyel endikasyonlar ve model alınan bazı özel endikasyonlar tanımlanmalıdır.^[88]

Yeni proton tedavi merkezlerinin iyi düzenlenmiş çalışmalara, teknik gelişmelere ve temel araştırmalara hem parasal hem de uygun şartlarda olanak sağlayacak şekilde planlanması ve yeni gelişmekte olan bir tedavi şekli olduğu için mutlaka çalışan uluslararası deneyimli merkezlerle işbirliği yapılması önerilmektedir.^[89]

Kaynaklar

1. Levin WP, Kooy H, Loeffler JS, DeLaney TF. Proton beam therapy. *Br J Cancer* 2005;93(8):849-54. [CrossRef](#)
2. Jakel O. State of the art in hadron therapy. In: AIP Conference Proceedings, Oahu, Hawaii: 2007. (958), p. 70-7.
3. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946;47:487-91.
4. Lawrence Jh, Tobias Ca, Born JI, Mccombs Rk, Roberts Je, Anger Ho, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. *Cancer Res* 1958;18(2):121-34.
5. Liu H, Chang JY. Proton therapy in clinical practice. *Chin J Cancer* 2011;30(5):315-26. [CrossRef](#)
6. Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1665-71. [CrossRef](#)
7. PTCOG: Particle Therapy Co-Operative Group Available at 2012, <http://ptcog.web.psi.ch>.
8. Khan FM. The physics of radiation therapy, proton beam therapy. 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins 2010. p. 515-531.
9. Gottschalk B. Physics of proton interactions in matter. In: Paganetti H, editor. Proton therapy physics. USA: Taylor & Francis Inc.; Chapter 2, 2012. p. 20-57.
10. Gerweck LE, Kozin SV. Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy. *Radiother Oncol* 1999;50(2):135-42. [CrossRef](#)
11. Gueulette J, Bohm L, Slabbert JP, De Coster BM, Rutherford GS, Ruifrok A, et al. Proton relative biological effectiveness (RBE) for survival in mice after thoracic irradiation with fractionated doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1051-8. [CrossRef](#)
12. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(2):407-21. [CrossRef](#)

13. Raju MR, Amols HI, Bain E, Carpenter SG, Cox RA, Robertson JB. A heavy particle comparative study. Part III: OER and RBE. *Br J Radiol* 1978;51(609):712-9.
14. Chang JY, Zhang X, Vassiliev O, Gillin M, Mohan R. Proton therapy targets cancer stem cells in treatment-resistant non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3):S644. [CrossRef](#)
15. Dinesh Mayani D. Proton therapy for cancer treatment. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(3):186-90. [CrossRef](#)
16. Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, Notarus MI, Preston W, Slater JD. The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: rationale for and description of its development. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2):383-9. [CrossRef](#)
17. Mazal A. ESTRO teaching course radiotherapy with protons and ions; 2012.
18. Smith A, Gillin M, Bues M, Zhu XR, Suzuki K, Mohan R, et al. The M. D. Anderson proton therapy system. *Med Phys* 2009;36(9):4068-83. [CrossRef](#)
19. Gottschalk B. Passive beam spreading in proton radiation therapy. Available at: [http:// huhepl.harvard.edu/~gottschalk](http://huhepl.harvard.edu/~gottschalk), 2004.
20. Pérez-Andújar A, Newhauser WD, Deluca PM. Neutron production from beam-modifying devices in a modern double scattering proton therapy beam delivery system. *Phys Med Biol* 2009;54(4):993-1008. [CrossRef](#)
21. Bussi re MR, Adams JA. Treatment planning for conformal proton radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(5):389-99.
22. Weber DC, Trofimov AV, Delaney TF, Bortfeld T. A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1596-606. [CrossRef](#)
23. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. 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* 2002;54(3):824-9. [CrossRef](#)
24. Singh AD, Topham A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110(5):962-5. [CrossRef](#)
25. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(4):493-506.
26. Courdi A, Caujolle JP, Grange JD, Diallo-Rosier L, Sahel J, Bacin F, et al. Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):5-11. [CrossRef](#)
27. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, et al. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):138-47. [CrossRef](#)
28. Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, Li W, Judge HE, Munzenrider JE, et al. A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118(6):773-8. [CrossRef](#)
29. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, B hringer T, Chamot L, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(4):867-80. [CrossRef](#)
30. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):780-7. [CrossRef](#)
31. Fuss M, Loredo LN, Blacharski PA, Grove RI, Slater JD. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):1053-9. [CrossRef](#)
32. Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1665-71. [CrossRef](#)
33. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Sheen MA, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of iris melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(1):109-15. [CrossRef](#)
34. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1405-11. [CrossRef](#)
35. Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, Bogner J, Georgopoulos M, P tter R. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol* 2003;67(2):199-206. [CrossRef](#)
36. Bellmann C, Fuss M, Holz FG, Debus J, Rohrschneider K, V lcker HE, et al. Stereotactic radiation therapy for malignant choroidal tumors: preliminary, short-term results. *Ophthalmology* 2000;107(2):358-65. [CrossRef](#)
37. Langmann G, Pendl G, Klaus-M llner, Papaefthymiou G, Guss H. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg* 2000;93:184-8.
38. Marchini G, Gerosa M, Piovan E, Pasoli A, Babighian S, Rigotti M, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for uveal melanoma: clinical results after 2 years. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996;66:208-13. [CrossRef](#)
39. Tokuyue K, Akine Y, Sumi M, Kagami Y, Ikeda H, Kaneko A. Fractionated stereotactic radiotherapy for choroidal melanoma. *Radiother Oncol* 1997;43(1):87-91. [CrossRef](#)

40. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, Ertl A, Heinzl H, Ruhswurm I, et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol* 2000;55(2):135-44. [CrossRef](#)
41. Debus J, Fuss M, Engenhart-Cabillic R, Holz F, Pastyr O, Rhein B, et al. Stereotactic conforming irradiation of choroid metastases. [Article in German] *Ophthalmologie* 1998;95(3):163-7. [Abstract] [CrossRef](#)
42. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 2007;297(24):2705-15.
43. Merchant TE. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Cancer J* 2009;15(4):298-305. [CrossRef](#)
44. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, 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* 2005;63(2):362-72. [CrossRef](#)
45. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;51(3):257-71. [CrossRef](#)
46. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C, Feuvret L, Petras S, Datchary J, et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(3):672-5.
47. Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, Rosenberg AE. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30(7):811-8. [CrossRef](#)
48. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(4):1017-24. [CrossRef](#)
49. Timmermann B, Schuck A, Niggli F, Weiss M, Lomax AJ, Pedroni E, et al. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: First experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):497-504. [CrossRef](#)
50. St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, 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* 2004;58(3):727-34. [CrossRef](#)
51. Zietman AL, Chung CS, Coen JJ, Shipley WU. 10-year outcome for men with localized prostate cancer treated with external radiation therapy: results of a cohort study. *J Urol* 2004;171(1):210-4. [CrossRef](#)
52. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9.
53. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097-105. [CrossRef](#)
54. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005;92(3):488-98.
55. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6. [CrossRef](#)
56. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):444-53. [CrossRef](#)
57. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efsthioi JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106-11. [CrossRef](#)
58. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(5):1424-30. [CrossRef](#)
59. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):11-8.
60. Rossi CL. ESTRO teaching course radiotherapy with protons and ions; 2012.
61. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB Jr, Mendenhall WM, Nichols RC, et al. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

- 2012;82(1):213-21. [CrossRef](#)
62. Noël G, Feuvret L, Calugaru V, Dhermain F, Mammari H, Haie-Méder C, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol* 2005;44(7):700-8. [CrossRef](#)
 63. Munzenrider JE, Yeap BY, DeLaney TF, Marucci L, Fitzek MM, Dean SE, et al. Long-term results of a dose searching trial in chordomas and chondrosarcomas of the skull base and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(Suppl. 1):104-5. [CrossRef](#)
 64. Hug EB, Loredó LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999;91(3):432-9. [CrossRef](#)
 65. Debus J, Schulz-Ertner D, Schad L, Essig M, Rhein B, Thillmann CO, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):591-6.
 66. Colli BO, Al-Mefty O. Chordomas of the skull base: follow-up review and prognostic factors. *Neurosurg Focus* 2001;10(3):E1. [CrossRef](#)
 67. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999;175:57-63.
 68. Bush DA, McAllister CJ, Loredó LN, Johnson WD, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery* 2002;50(2):270-5. [CrossRef](#)
 69. Weber DC, Lomax AJ, Rutz HP, Stadelmann O, Egger E, Timmermann B, et al. Spot-scanning proton radiation therapy for recurrent, residual or untreated intracranial meningiomas. *Radiother Oncol* 2004;71(3):251-8.
 70. Vernimmen FJ, Harris JK, Wilson JA, Melvill R, Smit BJ, Slabbert JP. Stereotactic proton beam therapy of skull base meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(1):99-105. [CrossRef](#)
 71. Suit H, Goldberg S, Niemierko A, Trofimov A, Adams J, Paganetti H, et al. Proton beams to replace photon beams in radical dose treatments. *Acta Oncol* 2003;42(8):800-8. [CrossRef](#)
 72. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999;91(2):251-60. [CrossRef](#)
 73. Fitzek MM, Thornton AF, Harsh G 4th, Rabinov JD, Munzenrider JE, Lev M, et al. Dose-escalation with proton/photon irradiation for Dumas-Duport lower-grade glioma: results of an institutional phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):131-7. [CrossRef](#)
 74. Mendenhall WM, Riggs CE, Vaysberg M, Amdur RJ, Werning JW. Altered fractionation and adjuvant chemotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2010;32(7):939-45. [CrossRef](#)
 75. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4029-36.
 76. Bhandare N, Monroe AT, Morris CG, Bhatti MT, Mendenhall WM. Does altered fractionation influence the risk of radiation-induced optic neuropathy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):1070-7. [CrossRef](#)
 77. Ramaekers BL, Pijls-Johannesma M, Joore MA, van den Ende P, Langendijk JA, Lambin P, et al. Systematic review and meta-analysis of radiotherapy in various head and neck cancers: comparing photons, carbon-ions and protons. *Cancer Treat Rev* 2011;37(3):185-201.
 78. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):189-93. [CrossRef](#)
 79. Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):460-6. [CrossRef](#)
 80. Kawashima M, Kohno R, Nakachi K, Nishio T, Mitsu-naga S, Ikeda M, et al. Dose-volume histogram analysis of the safety of proton beam therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1479-86. [CrossRef](#)
 81. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer* 2009;115(23):5499-506. [CrossRef](#)
 82. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):107-11.
 83. Hata M, Tokuyue K, Kagei K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, et al. Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):786-93. [CrossRef](#)
 84. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004;126(4):1198-203.
 85. Grutters JP, Kessels AG, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: a meta-

- analysis. *Radiother Oncol* 2010;95(1):32-40. [CrossRef](#)
86. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(1):S37-50. [CrossRef](#)
87. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol* 2005;44(8):850-61. [CrossRef](#)
88. Goitein M. Trials and tribulations in charged particle radiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;95(1):23-31. [CrossRef](#)
89. De Ruyscher D, Mark Lodge M, Jones B, Brada M, Munro A, Jefferson T, et al. Charged particles in radiotherapy: a 5-year update of a systematic review. *Radiother Oncol* 2012;103(1):5-7. [CrossRef](#)