

# Κεφάλαιο 31

## Ενδείξεις εξωτερικής ακτινοθεραπείας

Γ. Κύργιας

Μ. Καλογερίδη

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Διεθνής Επιτροπή Ακτινικών Μονάδων και Μετρήσεων (ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements) ήδη από το 1978 καθόρισε ότι η ακτινοθεραπεία συμπεριλαμβάνεται στο «οπλοστάσιο» των αντικαρκινικών θεραπειών ως:

1. Ριζική θεραπεία: ο σκοπός της ακτινοθεραπείας στη περίπτωση αυτή («θεραπευτική ακτινοθεραπεία») είναι η μείωση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων σε τέτοιο βαθμό ώστε να επιτρέψει τον ισόβιο (μόνιμο) τοπικό έλεγχο της νόσου.

2. Ανακουφιστική θεραπεία: ο σκοπός εδώ είναι να μειώσει ή και να εξαφανίσει τα συμπτώματα (π.χ. άλγος, πίεση νωτιαίων ριζών, ενδοκρανιακή υπέρταση κτλ) που η κακοήθης νόσος έχει δημιουργήσει. Εδώ θα πρέπει να σημειώσουμε ότι ο όρος «παρηγορική» που συχνά χρησιμοποιείται αντί του «ανακουφιστική», κυρίως από Ιατρούς μη Ακτινοθεραπευτές, αποτελεί εντελώς λανθασμένο και αδόκιμο όρο, που επιπλέον δημιουργεί σύγχυση και αναστάτωση στον ασθενή και το περιβάλλον του.

Η Ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται επίσης σε κάποια καλοήγη νοσήματα: αιμαγγειώματα, νευρινώματα, αθηρωματικές αλλοιώσεις αγγείων, αγγειακές διαμαρτίες κτλ.

Επίσης, η Ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί από μόνη της (μονοθεραπεία) ή σε συνδυασμό με άλλες θερα-

πείες: χειρουργική, χημειοθεραπεία, υπερθερμία, laser σύμπτυξη κτλ. Όταν συνδυάζεται με χειρουργική, η Ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνει είτε πριν είτε μετά τη χειρουργική επέμβαση: προεγχειρητική και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Επίσης μπορεί να χορηγηθεί ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης: διεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

### ΥΠΟΦΥΣΗ

Στο μικροαδένωμα της υπόφυσης (διάμετρος <1cm.) η χειρουργική και η ακτινοθεραπεία φαίνεται να έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα<sup>1</sup>. Αντίθετα, αν η διάμετρος του αδενώματος υπερβαίνει το 1cm, συνιστάται αρχικά χειρουργική εξαίρεση με συμπληρωματική μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία όταν<sup>2,3</sup>:

- παραμένουν υψηλά επίπεδα ορμονών μετεγχειρητικά
- πρόκειται για διηθητικό όγκο
- υπάρχει υπολειμματική νόσος

Σε ασθενείς μη χειρουργήσιμους (λόγω PS ή λόγω μη-αποδοχής της επέμβασης από τον ασθενή) μπορεί να εφαρμοστεί ριζική εξωτερική ακτινοθεραπεία συνδυασμένη με φαρμακευτική αγωγή.

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται με τη μορφή της εξωτερικής ακτινοθεραπείας (EBRT), στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (SRT), στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής (SRS), ακτινοθεραπείας με πρωτόνια ή με εμφυτεύματα ραδιενεργών πηγών (<sup>90</sup>Υ, <sup>198</sup>Au).

## **ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

### **Κακοήθη γλοιώματα**

Σύμφωνα με τυχαιοποιημένες μελέτες, η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία προσφέρει όφελος στην επιβίωση στο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, στο αναπλαστικό αστροκύττωμα και το αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα<sup>4</sup>. Αρχικά η ακτινοθεραπεία δίδεται ως εξωτερική ακτινοθεραπεία, ενώ σε περιπτώσεις υπολειμματικής νόσου ή υποτροπής εφαρμόζεται η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική ή ενδοϊστική βραχυθεραπεία.

### **Γλοιώματα καλής διαφοροποίησης**

Στο πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα δεν χρειάζεται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία επί πλήρους χειρουργικής αφαίρεσης ενώ σε ατελή χειρουργική εξαίρεση η εφαρμογή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας εξετάζεται κατά περίπτωση, ανάλογα με τα συμπτώματα, το μέγεθος της υπολειμματικής νόσου, τη δυνατότητα τακτικής παρακολούθησης και νέας χειρουργικής εξαίρεσης<sup>5</sup>.

Στο μη πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα η μελέτη της EORTC που συνέκρινε την άμεση με την καθυστερημένη χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, έδειξε καθυστέρηση στην πρόοδο της νόσου στην πρώτη περίπτωση, αλλά καμία διαφορά στην επιβίωση<sup>6</sup>. Η ακτινοθεραπεία έχει ένδειξη όταν αυξάνει το μέγεθος του όγκου, εμφανίζονται νέα συμπτώματα ή επιληψία που δεν ανταποκρίνεται στην φαρμακευτική αγωγή και σε κακοήθη εξαλλαγή της νόσου. Τα ίδια ισχύουν για το ολιγοδενδρογλοίωμα και μεικτό ολιγοαστροκύττωμα.

### **Γλοιώματα στελέχους**

Σε αυτά τα σπάνια νοσήματα (<2% των όγκων εγκεφάλου του ενήλικα) η μόνη εξωτερική ακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής.

### **Μυελοβλάστωμα**

Χορηγείται πάντα μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

### **Επενδύωμα**

Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία δίδεται σε διηθητικούς όγκους με υφολική χειρουργική εξαίρεση, σε διασπορά στον νευράξονα ή σε όγκους υψηλού κινδύνου για διασπορά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (επενδυοβλάστωμα)<sup>7,8</sup>.

### **Όγκοι επίφυσης**

Οι όγκοι της επίφυσης είναι συνολικά ακτινευαίσθητοι όγκοι που χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή στην τεχνική της ακτινοθεραπείας λόγω υψηλών ποσοστών τοπικής επινέμησης (8-37% σε διάφορες μελέτες)<sup>9</sup>. Έτσι, στο ενδοκρανιακό δυσγερμίνωμα (με ιστολογική επιβεβαίωση), η ακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής, ενώ στους λοιπούς όγκους από βλαστικά κύτταρα, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται μετά από την χειρουργική και την χημειοθεραπεία ως θεραπεία σταθεροποίησης (consolidation).

Στο πινεαλοβλάστωμα γίνεται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία αλλά στο πινεαλοκύττωμα μόνο μετά από ατελή εξαίρεση.

### **Λέμφωμα**

Η ακτινοθεραπεία δίδεται μετά την βιοψία που γίνεται για επιβεβαίωση της διάγνωσης.

### **Κρανιοφαρυγγίωμα**

Η χειρουργική εξαίρεση του όγκου ανακουφίζει άμεσα από τα πιεστικά φαινόμενα, ωστόσο πολλοί όγκοι υποτροπιάζουν ακόμα και μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση. Για τον λόγο αυτό συνιστάται περιορισμένη χειρουργική εξαίρεση με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία που εξασφαλίζει καλά αποτελέσματα με παράλληλη μείωση της θνη-

σιμότητας από ριζικότερες χειρουργικές επεμβάσεις<sup>10,11</sup>.

### **Μηνιγγίωμα**

Η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εξαίρεση. Ακτινοθεραπεία δίδεται σε ανεγχειρητούς όγκους ή μετεγχειρητικά σε υπολική εξαίρεση ή υποτροπή. Στο κακόηθες μηνιγγίωμα δίδεται πάντοτε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία αφού είναι πολύ ψηλό το ποσοστό τοπικής υποτροπής (50-100%) ακόμη και επί πλήρους χειρουργικής εξαίρεσης<sup>12</sup>.

### **Ακουστικό νευρίωμα**

Η θεραπεία εκλογής είναι η μικροχειρουργική. Εναλλακτικά εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία, ως στερεοτακτική ακτινοχειρουργική κυρίως (90% χωρίς υποτροπή ή πρόοδο της νόσου στα 20 έτη) ή εξωτερική ακτινοθεραπεία. Μετεγχειρητικά μπορεί να εφαρμοστεί ακτινοθεραπεία για μείωση της τοπικής υποτροπής.

### **Όγκοι χοριοειδούς πλέγματος**

Η ακτινοθεραπεία έχει θέση στην μετεγχειρητική αντιμετώπιση των θηλωμάτων με διασπορά στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και των καρκινωμάτων του χοριοειδούς πλέγματος.

### **Αιμαγγειοβλάστωμα – αιμαγγειοπερικύττωμα**

Στο αιμαγγειοβλάστωμα η ακτινοθεραπεία με τη μορφή της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής μπορεί να εφαρμοστεί εναλλακτικά της χειρουργικής εξαίρεσης, ενώ στο αιμαγγειοπερικύττωμα δίδεται πάντα μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

### **Όγκοι σπονδυλικής στήλης**

Στους πρωτοπαθείς όγκους της σπονδυλικής στήλης η ακτινοθεραπεία ενδείκνυται ως συμπληρωματική μετεγχειρητική αγωγή σε ατελή χειρουργική εξαίρεση αστροκυττώματος καλής διαφορο-

ποίησης, επενδυώματος, μηνιγγιώματος, σαρκωμάτων νευρικού ελύτρου και χονδροσαρκωμάτων των σπονδύλων<sup>13</sup>. Επίσης εφαρμόζεται σε κακοήθη αστροκυττώματα και επενδυώματα. Η ακτινοθεραπεία έχει ανακουφιστικό χαρακτήρα σε πίεση νωτιαίου μυελού από μεταστατική νόσο.

### **ΟΦΘΑΛΜΟΣ ΚΑΙ ΚΟΓΧΟΣ**

Στα μελανώματα του αγγειώδους χιτώνα η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί εναλλακτικά της χειρουργικής εξαίρεσης είτε ως εξωτερική ακτινοθεραπεία είτε ως βραχυθεραπεία με πλάκες (π.χ. με <sup>125</sup>I). Σε μεγαλύτερα μελανώματα ή σε επέκταση της νόσου πέραν του σκληρού, πλεονεκτεί η χειρουργική εξαίρεση με ή χωρίς προεγχειρητική ακτινοθεραπεία<sup>14</sup>.

Σε μεταστατικούς όγκους στον αγγειώδη χιτώνα, η ακτινοθεραπεία ενδείκνυται όταν πρόκειται για την μόνη μεταστατική εντόπιση της νόσου ή όταν αυτή δεν ανταποκρίνεται σε συστηματική θεραπεία.

Στο ρετινοβλάστωμα, μετά την χορήγηση χημειοθεραπείας, η ακτινοθεραπεία ενδείκνυται όταν υπάρχει πιθανότητα διατήρησης της όρασης και η νόσος δεν είναι απειλητική για τη ζωή<sup>15,16</sup>. Εφαρμόζεται συνήθως ως τρισιδιάστατη σύμμορφη εξωτερική ακτινοθεραπεία. Μπορεί να γίνει και με τη μορφή της βραχυθεραπείας, ως ριζική αγωγή ή μετά από υποτροπή της εξωτερικής ακτινοθεραπείας.

Η ακτινοθεραπεία έχει επίσης θέση στην αντιμετώπιση του λεμφώματος του κόγχου και του οφθαλμού, στους όγκους βλεφάρου ως εναλλακτική της χειρουργικής εξαίρεσης για καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα και στους όγκους του δακρυϊκού αδένου ως μετεγχειρητική α-

γωγή για μείωση της υποτροπής.

## ΔΕΡΜΑ

Σε προκαρκινικές δερματικές βλάβες όπως το *κερατοακάνθωμα*, η *νόσος του Bowen* και η *κακοήθης φακή* η ακτινοθεραπεία είναι αποτελεσματική τόσο από μόνη της όσο και σε συνδυασμό με χειρουργική ή άλλες τοπικές θεραπείες (τοπική χημειοθεραπεία, κρυοθεραπεία, δερματική απόξεση, laser εξάχνωση κτλ)<sup>17,18</sup>.

Στο *βασικοκυτταρικό* και στο *ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα*, η χειρουργική εξαίρεση και η ακτινοθεραπεία εξασφαλίζουν υψηλά ποσοστά ίασης και η επιλογή της μιας ή της άλλης θεραπείας εξαρτάται από το κοσμητικό αποτέλεσμα. Η ακτινοθεραπεία αποφεύγεται σε νεαρά άτομα λόγω του υπερχρωματισμού του δέρματος, της ατροφίας και των τηλεαγγειεκτασιών που προκαλεί. Η ακτινοθεραπεία πλεονεκτεί ως μονοθεραπεία σε μεγάλες βλάβες με εν τω βάθει διήθηση και με περινευρική διήθηση<sup>19,20,21</sup>. Μετεγχειρητικά εφαρμόζεται όταν υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις ή ατελής χειρουργική εξαίρεση.

Στο *μελάνωμα* η ακτινοθεραπεία έχει πολύ σημαντικό ρόλο ως μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία της πρωτοπαθούς και των περιοχικών λεμφαδένων αλλά και ως ριζική ακτινοθεραπεία της υποτροπής ή ανακουφιστική ακτινοθεραπεία των μεταστάσεων. Είναι ευρέως γνωστό ότι τα κύτταρα του μελανώματος είναι ακτινοάντοχα λόγω της μεγάλης ικανότητάς τους να επιδιορθώνουν τις υποθανατηφόρες βλάβες που υφίστανται από την ακτινοβολία, όπως έχουν δείξει έρευνες *in vitro*. Ωστόσο κλινικές μελέτες απέδειξαν ότι με τη χρήση ευρύτερων κλασμάτων (>4Gy ανά θεραπεία) μπορούν να επιτευχθούν υψηλά ποσο-

στά ανταπόκρισης και στην πρωτοπαθή εστία και στις όποιες μεταστάσεις<sup>22</sup>.

Οι ενδείξεις μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στο μελάνωμα είναι<sup>23</sup>:

- >3 διηθημένοι λεμφαδένες,
- λεμφαδένας >3 εκ,
- εξωκαψική νόσος,
- ψηλαφητοί λεμφαδένες,
- θετικά ή κοντινά όρια,
- υποτροπή με περινευριδιακή διήθηση,
- πολλαπλές υποτροπές.

Στο καρκίνωμα *Merckel*<sup>24</sup> εφαρμόζεται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία όταν υπάρχουν πολλαπλοί διηθημένοι λεμφαδένες, λεμφαγγειακή διήθηση, όγκος >2 εκ, θετικά όρια ή υπολειμματική νόσος.

Η ακτινοθεραπεία έχει απόλυτη ένδειξη στην αντιμετώπιση της σπογγοειδούς μυκητίας (δερματικό T-cell λέμφωμα) και του δερματικού λεμφώματος, ενώ θεωρείται θεραπεία εκλογής στο σάρκωμα *Kaposi* για ανακούφιση από πόνο, οίδημα ή αιμορραγία.

## ΟΥΣ

Σε όγκους του περυγίου του ωτός η ακτινοθεραπεία με ηλεκτρόνια ή η ορθοδυναμική ακτινοβολία μπορεί να εφαρμοστεί ως ριζική θεραπεία αντί της χειρουργικής. Σε βλάβες που επεκτείνονται στον ακουστικό πόρο ή σε όγκους του μέσου ή έσω ωτός η ακτινοθεραπεία δίδεται μετεγχειρητικά<sup>25</sup>. Σε μη εγχειρήσιμους όγκους εφαρμόζεται ακτινοθεραπεία με ηλεκτρόνια, με φωτόνια ή με συνδυασμό αυτών.

## PINIKH KOILOTHHTA- ΠΑΡΑΡΡΙΝΙΟΙ ΚΟΛΠΟΙ

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί ως ριζική θεραπεία στα αρχικά στάδια της νόσου με ίδια αποτελεσματικότητα με την χειρουργική εξέταση και

καλύτερο κοσμητικό αποτέλεσμα<sup>26,35</sup>. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου το βέλτιστο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με συνδυασμό χειρουργικής εξαίρεσης και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.

### **ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑΣ**

Η ακτινοθεραπεία έχει απόλυτη ένδειξη στον καρκίνο του ρινοφάρυγγα. Λόγω της ανατομικής του θέσης, κοντά στην βάση του κρανίου, δεν είναι εφικτή η χειρουργική του εξαίρεση με επαρκή όρια. Η ακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για όλα τα στάδια της νόσου<sup>27,28</sup>. Εφαρμόζεται ως εξωτερική σύμμορφη ακτινοθεραπεία, ακτινοθεραπεία με δέσμη διαμορφούμενης έντασης ή ως βραχυθεραπεία, κατά την αρχική αντιμετώπιση ή την υποτροπή της νόσου<sup>29,30,35</sup>.

### **ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ**

Η ακτινοθεραπεία χορηγείται ως ριζική θεραπεία για όγκους αρχικού σταδίου (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>) όπου πλεονεκτεί της χειρουργικής εξαίρεσης στην διατήρηση της λειτουργικότητας του οργάνου και το κοσμητικό αποτέλεσμα<sup>31</sup>. Ως συμπληρωματική μετεγχειρητική αγωγή δίδεται για προχωρημένους όγκους (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>), για θετικά ή κοντινά όρια και σε περινευρική διήθηση<sup>35</sup>. Όσον αφορά στους λεμφαδένες, δίδεται είτε προληπτικά σε αρνητικούς λεμφαδένες με υποψία υποκλινικής νόσου, είτε μετεγχειρητικά σε διηθημένους λεμφαδένες<sup>36</sup>. Εφαρμόζεται ως εξωτερική ακτινοθεραπεία ή ως βραχυθεραπεία, με εξαίρεση τους όγκους των ούλων όπου λόγω άμεσης γειννιάσης με το οστό και του κινδύνου οστεο νέκρωσης έχει απόλυτη αντένδειξη η βραχυθεραπεία.

### **ΣΤΟΜΑΤΟΦΑΡΥΓΓΑΣ**

Η ριζική ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί εναλλακτικά της χειρουργικής για όγκους αρχικού σταδίου (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>)<sup>31,32,33</sup>. Μετεγχειρητικά δίδεται για προχωρημένους όγκους (T<sub>3</sub>,T<sub>4</sub>) με διηθημένους λεμφαδένες ή με εξωκαψική επέκταση<sup>35</sup>. Τέλος, στην τοπικά προχωρημένη νόσο η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ακτινοχημειοθεραπείας είναι ακόμα υπό μελέτη. Σε μία μεταανάλυση από 63 μελέτες (συνολικά 10.741 ασθενείς) φάνηκε ότι η ακτινοθεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση Πλατίνας και Φθοριοουρακίλης ίσως να μπορεί να προσφέρει αύξηση της ολικής επιβίωσης<sup>34</sup>.

### **ΥΠΟΦΑΡΥΓΓΑΣ**

Γενικώς η χειρουργική και η ακτινοθεραπεία εφαρμόζονται με τα ίδια αποτελέσματα ως ριζική θεραπεία σε όγκους αρχικού σταδίου χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> και επιλεγμένα T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>). Για όγκους T<sub>3</sub>,T<sub>4</sub> ή όταν υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία (μετεγχειρητική ή προεγχειρητική) έχει ένδειξη: τα θεραπευτικά αποτελέσματα είναι παρόμοια αλλά προτιμάται σχεδόν πάντοτε η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία διότι έχει λιγότερες παρενέργειες και λιγότερους θανάτους οφειλόμενους σε αυτές<sup>37,38,39</sup>. Τα πρωτόκολλα ταυτόχρονης ακτινοχημειοθεραπείας, ιδιαίτερα όταν η ακτινοθεραπεία είναι με υπερκλασματοποίηση, δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ότι αφορά τον τοπικό έλεγχο και τη διατήρηση οργάνου στο εκτεταμένο καρκίνωμα του απιοειδούς βόθρου<sup>40,41,42</sup>.

### **ΛΑΡΥΓΓΑΣ**

Η ακτινοθεραπεία έχει σημαντική θέση στην αντιμετώπιση του καρκίνου του

λάρυγγα προσφέροντας την δυνατότητα διατήρησης του λάρυγγα και της φωνής. Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως ριζική θεραπεία, εναλλακτικά της χειρουργικής εξαίρεσης για διατήρηση καλύτερης ποιότητας φωνής, στις εξής περιπτώσεις<sup>43,44,45</sup>:

- καρκίνωμα in situ,
- όγκο T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>
- όγκο T<sub>3</sub> περιορισμένο στη μία πλευρά του λάρυγγα, με ελεύθερο αεραγωγό σε ασθενείς αξιόπιστους για τακτική επανεξέταση,
- όγκο T<sub>4</sub> σε ασθενή που αρνείται την ολική λαρυγγεκτομή ή δεν μπορεί να υποβληθεί σε χειρουργείο για ιατρικούς λόγους.

Ειδικά για το ακροχορδονώδες καρκίνωμα δεν συνιστάται εξ' αρχής ακτινοθεραπευτική αντιμετώπιση, λόγω του κινδύνου αναπλαστικής εξαλλαγής, παρά μόνο σε περιπτώσεις που η εναλλακτική αντιμετώπιση είναι η ολική λαρυγγεκτομή.

Τα προχωρημένα στάδια της νόσου με καθήλωση των φωνητικών χορδών αντιμετωπίζονται με χειρουργική. Ακολουθεί μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε<sup>46</sup>:

- θετικά ή κοντινά όρια,
- >1 εκ υπογλωττιδική επέκταση,
- διήθηση χόνδρου,
- περινευρική διήθηση,
- διήθηση μαλακών ιστών του τραχήλου,
- πολλαπλοί διηθημένοι λεμφαδένες,
- εξωκαψική επέκταση νόσου,
- και για αντιμετώπιση υποκλινικής νόσου του αντίπλευρου ημιμορίου του τραχήλου.

Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία χορηγείται σε περιπτώσεις που χρειάστηκε να γίνει επείγουσα τραχειοστομία δια-

μέσου του όγκου, ή όταν υπάρχουν καθηλωμένοι λεμφαδένες ή διήθηση δέρματος.

Στα εκτεταμένα καρκινώματα του λάρυγγα η ταυτόχρονη ακτινοχημειοθεραπεία συγκριτικά με το συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας αποδίδει καλύτερο τοπικοπεριοχικό έλεγχο χωρίς όμως αύξηση της ολικής επιβίωσης<sup>47</sup>.

### ΣΙΕΛΟΓΟΝΟΙ ΑΔΕΝΕΣ

Στους όγκους των μειζόνων σιελογόνων αδένων η χειρουργική είναι η κύρια, πρωταρχική θεραπεία. Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ενδείκνυται για:

- θετικά ή κοντινά χειρουργικά όρια,
- όγκους χαμηλής διαφοροποίησης,
- αδενοκυστικό καρκίνωμα,
- προχωρημένο στάδιο νόσου (χειρουργήσιμο T<sub>4</sub>) ή υποτροπή),
- περινευρική (συμπεριλαμβανόμενου του προσωπικού νεύρου) ή αγγειακή διήθηση,
- τοπικοπεριοχικές λεμφαδενικές μεταστάσεις<sup>48</sup>.

Επιπλέον, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή σε ανεγχείρητους όγκους.

Ειδικότερα στο πλειόμορφο αδένωμα της παρωτίδας, έναν καλοήγη όγκο που αποτελεί το 70% των επιθηλιακών όγκων της παρωτίδας, η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται στις εξής περιπτώσεις:

- διήθηση του εν τω βάθει λοβού, που η χειρουργική εξαίρεση θα απαιτούσε θυσία του προσωπικού νεύρου,
- περισσότερες από 3 καλοήγητες ιστολογικά υποτροπές, με προοδευτικά αυξανόμενο βάθος διήθησης,
- μέγεθος βλάβης >5 εκ, οπότε δεν είναι εύκολα εφικτή η χειρουργική εξαίρεση

- με επαρκή χειρουργικά όρια,
- μικροσκοπικά θετικά όρια,
- κακοήθης εξαλλαγή της βλάβης.

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται με τη μορφή της εξωτερικής ακτινοθεραπείας (σύμμορφη ακτινοθεραπεία, ακτινοθεραπεία με διαμορφούμενης έντασης δέσμη-IMRT ή με νετρόνια).

Στους όγκους των ελασσόνων σιελογόνων αδένων μολονότι η χειρουργική είναι η κύρια θεραπεία, η ακτινοθεραπεία αποτελεί εναλλακτικό τρόπο αντιμετώπισης για μικρούς όγκους που το χειρουργείο ενδέχεται να προκαλέσει κοσμητικό ή λειτουργικό έλλειμμα. Επιπλέον εφαρμόζεται σε ανεγχείρητους όγκους, σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και μετεγχειρητικά σε υπολειμματική νόσο<sup>49</sup>.

### **ΘΥΡΕΟΕΙΔΗΣ ΑΔΕΝΑΣ**

Μολονότι η χειρουργική και η θεραπεία με <sup>131</sup>I παραμένουν οι κύριες θεραπείες για τον καρκίνο του θυρεοειδούς, η ακτινοθεραπεία έχει σαφή θέση στην αντιμετώπισή του στις εξής περιπτώσεις<sup>50,51,52</sup>:

- ανεγχείρητος όγκος,
- ογκώδης νόσος μετεγχειρητικά που είναι απίθανο να ελεγχθεί με <sup>131</sup>I μόνο,
- μακροσκοπική νόσος μετεγχειρητικά που δεν προσλαμβάνει <sup>131</sup>I επαρκώς,
- οστικές μεταστάσεις με μικρή ή καθόλου πρόσληψη <sup>131</sup>I,
- για την πρόληψη παθολογικού κατάγματος από οστική μετάσταση σε οστό που σηκώνει βάρος,
- εγκεφαλικές μεταστάσεις,
- ηπατικές μεταστάσεις επί αποτυχίας των άλλων θεραπευτικών μεθόδων,
- πολλαπλές υποτροπές παρά τη θεραπεία με <sup>131</sup>I,
- υποτροπή μετά από τη χορήγηση της

- μέγιστης συνολικής δόσης <sup>131</sup>I,
- αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς,
- λέμφωμα θυρεοειδούς.

### **ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ - ΤΡΑΧΕΙΑ**

Στο θύμωμα η θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εξαίρεση. Ωστόσο, η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία έχει απόλυτη ένδειξη ακόμα και μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση στους διηθητικούς όγκους, γιατί το ποσοστό τοπικής υποτροπής είναι υψηλό<sup>53</sup>. Προεγχειρητικά εφαρμόζεται σε μη εξαιρέσιμους όγκους με σκοπό τη σμίκρυνση τους που θα καταστήσει δυνατή την χειρουργική αφαίρεσή τους και ως ριζική αγωγή σε ανεγχείρητους όγκους και σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργείο<sup>54</sup>. Επιπλέον ακτινοθεραπεία γίνεται σε υποτροπή θυμώματος και ως εναλλακτική αγωγή της χειρουργικής αφαίρεσης σε μυασθένεια Gravis.

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται στα σεμινώματα του μεσοθωρακίου<sup>55</sup>, αλλά και σε μη σεμινωμάτεις όγκους όταν υπάρχουν υπολειμματικές μάζες μετά τη χημειοθεραπεία προς βελτίωση του τοπικού ελέγχου.

Για τους όγκους της τραχείας θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εξαίρεση.

Όσον αφορά στην μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία οι ενδείξεις δεν είναι σαφείς. Άλλοι την εφαρμόζουν σε κάθε περίπτωση ενώ άλλοι μόνο όταν υπάρχουν κοντινά ή θετικά όρια, λεμφαδενικές μεταστάσεις ή περινευρική διήθηση.

### **ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ - ΥΠΕΖΩΚΟΤΑΣ**

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα είναι ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητος όγκος. Η ακτινοθεραπεία έχει σαφή ένδειξη στην αντιμετώπισή του. Φαίνεται μάλιστα ότι όσο νωρίτερα ε-

φαρμόζεται η ακτινοθεραπεία κατά την χορήγηση της χημειοθεραπείας, τόσο ευνοϊκότερα είναι τα αποτελέσματα για την επιβίωση ελεύθερης νόσου και την συνολική επιβίωση. Σε περίπτωση πλήρους ανταπόκρισης της νόσου γίνεται και προφυλακτική ακτινοθεραπεία του εγκεφάλου η οποία δεν επηρεάζει την ολική αλλά αυξάνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση<sup>56,57</sup>.

Στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται μετεγχειρητικά για κοντινά ή θετικά όρια και ως ριζική θεραπεία σε ανεγχείρητους όγκους (T<sub>3-4</sub> N<sub>0-1</sub> ή T<sub>1-4</sub> N<sub>2-3</sub>). Μετά από πλήρη ανταπόκριση της πρωτοπαθούς εστίας στη θεραπεία (συνήθως συνδυασμός ακτινοχημειοθεραπείας) η χρησιμότητα της προφυλακτικής ακτινοβολήσης του εγκεφάλου δεν έχει ακόμα καθοριστεί με ακρίβεια. Σε εξέλιξη βρίσκονται μελέτες για κλιμάκωση της ολικής ακτινικής δόσεως: φαίνεται ότι με τεχνική Τρισδιάστατης Σύμμορφης Ακτινοθεραπείας (3D-Conformal RT) μια ολική δόση 83-84 Gy μπορεί να δοθεί με ασφάλεια στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα<sup>58</sup>. Αντίθετα η υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία δεν φαίνεται να έχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στην ανταπόκριση και την επιβίωση ως προς τη συμβατική κλασματοποίηση.

Σε ότι αφορά στο συνδυασμό της ακτινοθεραπείας με τη χημειοθεραπεία, τα αποτελέσματα των μέχρι σήμερα μελετών αναφέρουν συνοπτικά ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη μόνη ακτινοθεραπεία και ότι στο χρονισμό (timing) του συνδυασμού η ταυτόχρονη ακτινοχημειοθεραπεία έχει καλύτερα αποτελέσματα από την διαδοχική ακτινοχημειοθεραπεία<sup>59</sup>. Η σύγκριση μεταξύ

χημειοθεραπείας επαγωγής και χημειοθεραπείας σταθεροποίησης (induction vs. consolidation) δεν έχει καταλήξει ποια από τις δύο είναι συνολικά καλύτερη και αν η χημειοθεραπεία σταθεροποίησης προσθέτει όφελος στην επιβίωση<sup>60,61</sup>. Μένει βέβαια ακόμη να καθοριστεί και ο ρόλος των αναπτυσσόμενων φαρμάκων τρίτης γενιάς.

Στο μεσοθωρίωμα εφαρμόζεται είτε μετεγχειρητική εξωτερική ακτινοθεραπεία είτε συνδυασμός διεγχειρητικής βραχυθεραπείας και εξωτερικής ακτινοθεραπείας<sup>62</sup>.

### **ΚΑΡΔΙΑ - ΜΕΓΑΛΑ ΑΓΓΕΙΑ**

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως μετεγχειρητική αγωγή στο μεσοθωρίωμα και στο σάρκωμα της καρδιάς και ως ανακουφιστική αγωγή σε μεταστατικούς στην καρδιά όγκους που παρεμποδίζουν την αιματική ροή.

Στα αγγεία δίδεται μετεγχειρητικά σε περιπτώσεις σαρκωμάτων, ενώ με τη μορφή της ενδοαυλικής βραχυθεραπείας δίδεται για πρόληψη της επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική<sup>63,64</sup>.

### **ΜΑΣΤΟΣ**

Στους διηθητικούς όγκους γίνεται πάντα ακτινοθεραπεία μετά από συντηρητική εκτομή στο μαστό. Η ακτινοθεραπεία αντενδείκνυται όταν υπάρχει νόσος του συνδετικού ιστού. Σε αυτήν την περίπτωση ή σε περίπτωση που η ασθενής θέλει να αποφύγει να υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία για 5-6 εβδομάδες, προτιμάται η μαστεκτομή ακόμα και σε αρχικά στάδια της νόσου. Μετά από μαστεκτομή γίνεται ακτινοθεραπεία στις εξής περιπτώσεις<sup>65,66,67</sup>:

- ✓ T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>,
- ✓ ανεπαρκή ή διηθημένα χειρουργικά όρια,



- ✓ περισσότεροι από 4 διηθημένοι λεμφαδένες,
- ✓ κακή διαφοροποίηση όγκου (grade III),
- ✓ λεμφαγγειακή διασπορά,
- ✓ μεγάλη εξωκαψική επέκταση.

Η ακτινοθεραπεία ενδείκνυται μετεγχειρητικά σε πορογενές in situ καρκίνωμα καθώς και σε νόσο Paget του μαστού.

Ακτινοθεραπεία γίνεται επίσης σε περιπτώσεις υποτροπής της κακοήθειας και σε λέμφωμα μαστού.

Η ακτινοθεραπεία συνήθως εφαρμόζεται ως εξωτερική ακτινοθεραπεία με τη χρήση φωτονίων, ηλεκτρονίων ή συνδυασμό τους. Ανάλογα όμως με τις ενδείξεις μπορεί να γίνει και διεγχειρητική ή ενδοϊστική βραχυθεραπεία<sup>68</sup>.

### ΤΡΑΧΗΛΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί ως εναλλακτική της χειρουργικής εξαίρεσης σε καρκίνωμα in situ και στάδιο Ια<sub>1</sub> (μόνο βραχυθεραπεία), είτε ως συνδυασμός βραχυθεραπείας και εξωτερικής ακτινοθεραπείας στα στάδια Ια<sub>2</sub>, Ιβ και Ια<sup>69</sup>. Η ακτινοθεραπεία μαζί με χημειοθεραπεία εφαρμόζεται ως ριζική αγωγή στα μη χειρουργήσιμα στάδια της νόσου (τουλάχιστον Ιβ) με συνδυασμό εξωτερικής ακτινοθεραπείας και βραχυθεραπείας<sup>70,71</sup>.

Σε χειρουργημένες ασθενείς μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία δίνεται επί<sup>69</sup>:

- θετικών ή κοντινών (<3 χιλ.) χειρουργικών ορίων,
- διήθησης πυελικών λεμφαδένων,
- εν τω βάθει διήθηση του στρώματος,
- λεμφαγγειακή ή αγγειακή διήθηση.

### ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟ

Στον καρκίνο του ενδομητρίου η ακτινοθεραπεία ενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- στάδιο I, με διήθηση >1/2 πάχους μυο-

μητρίου (ή κατά άλλους >1/3 του πάχους του) ή με κακή διαφοροποίηση (Gr III),

- στάδιο II και III,
- στάδιο IV, σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε εξεντέρωση ή ανακουφιστικά για έλεγχο της αιμορραγίας, της έκκρισης και του πόνου,
- σε υποτροπή της νόσου, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ακτινοθεραπεία.

Στα σαρκώματα δεν υπάρχει σαφής ένδειξη ότι η ακτινοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση. Ωστόσο εφαρμόζεται στα αρχικά στάδια της νόσου για μείωση της τοπικής υποτροπής και στα προχωρημένα για έλεγχο των συμπτωμάτων.

Η ακτινοθεραπεία χορηγείται είτε μόνο ως ενδοκοιλοτική βραχυθεραπεία, σε ορισμένες περιπτώσεις εξαιρετικά περιορισμένης νόσου, είτε με συνδυασμό ενδοκοιλοτικής βραχυθεραπείας και εξωτερικής ακτινοθεραπείας<sup>72,73,74,75</sup>.

### ΚΟΛΠΟΣ

Στα πλακώδη καρκινώματα του κόλπου η ακτινοθεραπεία, τόσο η εξωτερική όσο και η ενδοκολπική και ενδοϊστική βραχυθεραπεία, αποτελεί την πιο συχνή θεραπευτική επιλογή γιατί εξασφαλίζει τον τοπικό έλεγχο της νόσου με καλό λειτουργικό αποτέλεσμα. Στο στάδιο I της νόσου είναι δυνατόν να γίνει μόνο βραχυθεραπεία, ενώ σε πιο διηθητικούς και λιγότερο καλά διαφοροποιημένους όγκους σταδίου I, και επίσης στα στάδια II, III και IV γίνεται συνδυασμός εξωτερικής ακτινοθεραπείας και βραχυθεραπείας<sup>76,77,78</sup>. Μεγάλη συζήτηση γίνεται στη σύγκριση μεταξύ της βραχυθεραπείας υψηλού ρυθμού δόσεως (High Dose Rate) και της πιο «συμβατικής» βραχυθεραπείας χαμηλού ρυθμού δόσεως (Low Dose Rate)<sup>79,80</sup>.

## ΑΙΔΟΙΟ

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως προεγχειρητική, μετεγχειρητική ή ριζική αγωγή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (ή και ακτινοχημειοθεραπεία) δίνεται σε όγκους αρχικού σταδίου με νόσο που περιορίζεται στο αιδοίο ή το περίνεο (T<sub>1</sub>,T<sub>2</sub>), όταν ο όγκος βρίσκεται κοντά στην ουρήθρα, την κλειτορίδα ή το ορθό ώστε να επιτευχθεί επαρκές χειρουργικό όριο με διατήρηση των παραπάνω ανατομικών δομών<sup>81</sup>.

Προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία δίνεται επίσης σε πιο προχωρημένα στάδια (T<sub>3</sub>,T<sub>4</sub>, N+), με στόχο να μειωθεί το στάδιο της νόσου (down-staging) και ένα μη-εγχειρήσιμο καρκίνωμα να γίνει χειρουργήσιμο ή σε ένα χειρουργήσιμο καρκίνωμα η χειρουργική επέμβαση να είναι πιο συντηρητική<sup>82</sup>.

Όταν η προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία δεν προκαλεί υποσταδιοποίηση, αλλά και σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση για συνοδά νοσήματα εφαρμόζεται μόνη ριζική ακτινοχημειοθεραπεία<sup>83,84</sup>.

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ενδείκνυται για μείωση της τοπικής υποτροπής όταν υπάρχουν:

- θετικά ή κοντινά χειρουργικά όρια (<8mm),
- βάθος διήθησης όγκου >5mm,
- λεμφαγγειακή διήθηση,
- πολλαπλοί διηθημένοι λεμφαδένες,
- εξωκαψική επέκταση της νόσου,
- υπολειμματική νόσος.

Στο σπανιότερο μελάνωμα του αιδοίου ο ρόλος της ακτινοθεραπείας περιορίζεται σε ανακουφιστική αντιμετώπιση των οστικών μεταστάσεων. Η συμβολή της

ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του ακροχορδονώδους καρκινώματος του αιδοίου εγείρει διαφωνίες. Οι περισσότεροι μελετητές δεν συμπεριλαμβάνουν την ακτινοθεραπεία στην θεραπευτική αντιμετώπισή του, λόγω του κινδύνου κακοήθους εξαλλαγής της νόσου από την ακτινοβολία.

## ΩΘΗΚΕΣ

Οι ασθενείς με επιθηλιακούς όγκους ωθήκης που επωφελούνται από την ακτινοθεραπεία είναι αυτοί με νόσο ενδιάμεσου κινδύνου. Εδώ ανήκουν το στάδιο I με gr II-III, στάδιο II με πλήρη χειρουργική εξαίρεση, στάδιο II με μικρή υπολειμματική νόσο (<2 εκ) και gr I-II, στάδιο III με πλήρη χειρουργική εξαίρεση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, όπου η χημειοθεραπεία αποτελεί βεβαίως την πρωτογενή θεραπεία, μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί συμπληρωματικά (και εναλλακτικά της χημειοθεραπείας σε κάποια νεότερα πρωτόκολλα), με τη μορφή της εξωτερικής ολοκοιλιακής ακτινοβολήσης (και τεχνική «ανοιχτών πεδίων» ή τεχνική «μετακινούμενης ζώνης» moving strip)<sup>85-86</sup>. Εναλλακτικά της εξωτερικής ακτινοθεραπείας μπορεί να εφαρμοστεί ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ραδιενεργού φωσφόρου<sup>87</sup>.

Όσον αφορά στο δυσγερμίνωμα, μολονότι είναι ιδιαίτερα ακτινοευαίσθητο και η ακτινοθεραπεία ήταν η καθιερωμένη μετεγχειρητική αγωγή για δεκαετίες, τα τελευταία χρόνια έχει δώσει τη θέση της στην χημειοθεραπεία, σε μία προσπάθεια εξασφάλισης ίδιας αποτελεσματικότητας με διατήρηση της γονιμότητας<sup>88</sup>.

## ΦΑΛΛΟΠΙΑΝΟΙ ΠΟΡΟΙ

Στα νεοπλάσματα των ωαγωγών η

χειρουργική είναι η αρχική θεραπεία.

Παλαιότερα υποστηρίχθηκε ότι η ολοκοιλιακή ακτινοβολή ή η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ραδιενεργού κολλοειδούς βελτιώνει την επιβίωση. Ωστόσο, προκειμένου να καθοριστεί αν η βέλτιστη μετεγχειρητική αγωγή είναι η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία ή ο συνδυασμός τους απαιτούνται τυχαίοποιημένες προοπτικές μελέτες. Μέχρι τότε, εφαρμόζεται η μία θεραπευτική αγωγή και επί αποτυχίας της η άλλη.

### **ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΟΥΡΗΘΡΑ**

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται είτε ως ενδοϊστική είτε ως συνδυασμός εξωτερικής ακτινοθεραπείας και βραχυθεραπείας στο στάδιο I της νόσου, εναλλακτικά της χειρουργικής. Στα στάδια II,III και IV καθώς και σε υποτροπή της νόσου χωρίς προηγούμενη ακτινοθεραπεία, γίνεται συνδυασμός χειρουργικής εξαίρεσης και ακτινοθεραπείας, συνήθως προεγχειρητικής.

### **ΠΡΟΣΤΑΤΗΣ**

Στα αρχικά στάδια της νόσου (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>) η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί εναλλακτικά της χειρουργικής εξαίρεσης, με ισάξια αποτελέσματα στην επιβίωση ελεύθερης νόσου<sup>89,90</sup>. Σε πιο προχωρημένη νόσο (T<sub>3</sub>) η ακτινοθεραπεία είναι η θεραπεία εκλογής<sup>91</sup>. Μετεγχειρητικά δίδεται όταν η νόσος διηθεί την κάψα (T<sub>3</sub>) ή τα χειρουργικά όρια είναι θετικά. Επίσης επί μετεγχειρητικής βιοχημικής υποτροπής (αύξηση του PSA λίγους μήνες ή περισσότερο, μετά από χειρουργική επέμβαση).

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται με τη μορφή της εξωτερικής ακτινοθεραπείας (με τρισδιάστατη σύμμορφη - 3D Conformal RT ή με ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης - IMRT) ή ως ενδοϊ-

στική βραχυθεραπεία, ανάλογα με το κλινικό στάδιο της νόσου, το PSA, το Gleason Score, το PS του ασθενούς και τέλος την επιθυμία του ασθενούς να επιλέξει ο ίδιος τη θεραπεία του<sup>92,93,94</sup>.

### **ΟΥΡΟΛΟΧΟΣ ΚΥΣΤΗ**

Στα αρχικά στάδια και σε επιφανειακές βλάβες (T<sub>a</sub>, T<sub>is</sub>, T<sub>1</sub>) είναι αβέβαιο αν η ακτινοθεραπεία μπορεί να φέρει κάποιο όφελος συγκριτικά με την καθιερωμένη αντιμετώπιση (διουρηθρική εκτομή, ενδοκυστική έγχυση BCG ή μιτομυκίνης και συνδυασμός τους, αλλά και κυστεκτομή για το in situ και για το T<sub>a</sub>/T<sub>1</sub> νεόπλασμα που δεν ανταποκρίνεται στις προηγούμενες θεραπείες)<sup>95,96</sup>.

Σε όγκους που διηθούν το μυϊκό τοίχωμα (>T<sub>1</sub>), αν και η ριζική κυστεκτομή εξασφαλίζει τα υψηλότερα ποσοστά τοπικού ελέγχου, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται και για ριζική θεραπεία (στα αρχικά στάδια της νόσου) και ανακουφιστικά (palliative) για την αντιμετώπιση του πόνου και της αιμορραγίας σε προχωρημένα στάδια<sup>97,98</sup>. Για τα ίδια στάδια στην Ευρώπη και το Ηνωμένο Βασίλειο, διαδεδομένη θεραπεία είναι ο συνδυασμός χημειοθεραπείας-ακτινοθεραπείας με στόχο τη διάσωση του οργάνου, κρατώντας τη ριζική κυστεκτομή ως θεραπεία διάσωσης σε περιπτώσεις υποτροπής<sup>99,100</sup>.

### **ΠΙΕΟΣ - ΑΝΔΡΙΚΗ ΟΥΡΗΘΡΑ**

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί τον εναλλακτικό τρόπο αντιμετώπισης του καρκίνου του πέους. Πλεονεκτεί έναντι της χειρουργικής στην διατήρηση του οργάνου και την αποφυγή της ψυχολογικής επίπτωσης του χειρουργείου στον ασθενή.

Ενδείκνυται για όγκους T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> με διάμετρο <4εκ. Ακτινοθεραπεία δίδεται σε

κλινικά αρνητικούς λεμφαδένες όταν υπάρχει κίνδυνος μικροσκοπικής νόσου (στάδιο II - III, κακή διαφοροποίηση). Επιπλέον μετεγχειρητικά σε ψηλαφητούς, διηθημένους λεμφαδένες. Εφαρμόζεται είτε ως εξωτερική ακτινοθεραπεία είτε ως βραχυθεραπεία (πλησιοθεραπεία και ενδοϊστική βραχυθεραπεία)<sup>101,102</sup>.

Στον καρκίνο της ουρήθρας η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με χειρουργική εξαίρεση και ακτινοθεραπεία σε προχωρημένα στάδια της νόσου<sup>103,104</sup>.

### **ΟΡΧΕΙΣ**

Στα σεμινώματα, μετά από διαβουβωνική ορχεκτομή, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται σε στάδιο I (ως εναλλακτική της παρακολούθησης ή της χημειοθεραπείας) και στάδιο II<sub>α</sub> και II<sub>β</sub>. Στο στάδιο III<sub>α</sub> μπορεί να εφαρμοστεί αρχικά η ακτινοθεραπεία και επί υποτροπής χημειοθεραπεία, ενώ όταν η αρχική θεραπευτική επιλογή είναι η χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία δίδεται εάν παραμένει υπολειμματική νόσος<sup>105,106</sup>.

Η ακτινοθεραπεία δεν έχει ένδειξη στους μη σεμινωμάτωδεις όγκους των όρχεων.

### **ΝΕΦΡΟΣ - ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΥΕΛΟΣ - ΟΥΡΗΤΗΡΑΣ**

Η κύρια θεραπεία στον νεφρό είναι η νεφρεκτομή. Σε περιπτώσεις εκτεταμένου μη μεταστατικού όγκου που κρίνεται ανεγχείρητος, γίνεται προεγχειρητική ακτινοθεραπεία με σκοπό να καταστεί δυνατή η χειρουργική εξαίρεση του όγκου.

Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τοπικής υποτροπής, δηλαδή όταν υπάρχουν:

- μικροσκοπικά θετικά όρια ή μακρο-

- σκοπική υπολειμματική νόσος,
- διήθηση επινεφριδίων,
- διήθηση περινεφρικού λίπους,
- διήθηση λεμφαδένων.

Τόσον η προεγχειρητική όσο και η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία δεν έχουν αυξήσει σημαντικά την ολική επιβίωση του καρκίνου του νεφρού στις όποιες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν γίνει. Η μεταανάλυση κάποιων μη τυχαιοποιημένων μελετών δεν έδειξε ουσιαστική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν. Φαίνεται ότι μετά από χειρουργική επέμβαση η τοπική υποτροπή είναι μάλλον ασυνήθης και πάντως δεν επηρεάζεται από τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία: η συχνή παρουσία απομεμακρυσμένων μεταστάσεων με απουσία τοπικής υποτροπής της νόσου ενισχύουν τα προαναφερθέντα<sup>107,108</sup>.

Στους όγκους της νεφρικής πυέλου και του ουρητήρα που δεν γίνεται ριζική νεφροουρητηρεκτομή αλλά πιο περιορισμένη χειρουργική εξαίρεση λόγω ανεπαρκούς λειτουργίας ή απουσίας του άλλου νεφρού, συνιστάται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Επιπλέον σε όγκους T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> και σε λεμφαδενικές μεταστάσεις.

### **ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ**

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται προεγχειρητικά σε ανεγχείρητους όγκους. Μετεγχειρητικά δίδεται όταν υπάρχει μικροσκοπική ή μακροσκοπική υπολειμματική νόσος, σε ασθενείς που δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργείο λόγω άλλων προβλημάτων υγείας και ανακουφιστικά σε λεμφαδενικές ή οστικές μεταστάσεις

## ΠΑΓΚΡΕΑΣ

Ακόμα και μετά από χειρουργική εξαίρεση ενός παγκρεατικού όγκου παρατηρούνται υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής (50-80%). Αυτό οφείλεται στη συχνή επέκταση της νόσου στους οπισθοπεριτοναϊκούς μαλακούς ιστούς και την αδυναμία επίτευξης ευρέων χειρουργικών ορίων στην περιοχή αυτή λόγω ανατομικών περιορισμών (πυλαία και κάτω κοίλη φλέβα, άνω μεσεντέριος αρτηρία και φλέβα). Το γεγονός αυτό δικαιολογεί την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία που εφαρμόζεται ως εξωτερική ακτινοθεραπεία, μόνη ή σε συνδυασμό με διεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Η ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας δείχνει να ωφελεί πάρα πολύ τα αποτελέσματα της ακτινοβολίας<sup>109,110</sup>.

Ακτινοθεραπεία χορηγείται επιπλέον ανακουφιστικά σε ανεγχειρήτους όγκους.

## ΗΠΑΡ - ΧΟΛΗΦΟΡΑ

Η ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του ήπατος έχει περιορισμένο ρόλο στην ριζική αντιμετώπιση της νόσου.

Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα εφαρμόζεται ανακουφιστικά για την αντιμετώπιση του αποφρακτικού ικτέρου και της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας ή ως μέρος συνδυασμένης θεραπείας με χειρουργική εξαίρεση, χημειοεμβολισμό ή διαδερμική χορήγηση αιθανόλης.

Ανακουφιστικά εφαρμόζεται σε ανεγχειρήτο ενδηπατικό ή περιπυλαίο χολαγγειοκαρκίνωμα και μετεγχειρητικά σε περιπυλαίο χολαγγειοκαρκίνωμα με υπολειμματική νόσο<sup>111,112</sup>.

Στο αδενοκαρκίνωμα της χοληδόχου κύστης ενδείκνυται μετεγχειρητικά σε θετικά όρια, λεμφαδενικές μεταστάσεις ή περινευρική διήθηση.

## ΣΤΟΜΑΧΙ

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως ριζική ή ανακουφιστική θεραπεία, μόνη ή και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε περιπτώσεις που ο όγκος κρίνεται ανεγχειρήτος ή ο ασθενής δεν μπορεί να υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση για ιατρικούς λόγους. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις χορηγείται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία όταν:

- υπάρχει υπολειμματική νόσος ή θετικά χειρουργικά όρια,
- υπάρχουν διηθημένοι λεμφαδένες,
- η νόσος επεκτείνεται στο γαστρικό τοίχωμα (στάδιο IB,II, III, IV M<sub>0</sub> ή τουλάχιστον στάδιο B<sub>1</sub> κατά την τροποποιημένη κατά Astler-Coller ταξινόμηση)<sup>113,114</sup>.

Η παρηγορική ακτινοθεραπεία αποσκοπεί στην ανακούφιση από πόνο και στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας, της απόφραξης της αναστόμωσης ή των χοληφόρων από την επέκταση της νόσου.

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως εξωτερική ή διεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

## ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως μονοθεραπεία μόνο σε ασθενείς που δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά και δεν μπορούν να λάβουν χημειοθεραπεία, αλλά με όχι ικανοποιητικά αποτελέσματα<sup>115</sup>. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, ενδείκνυται ως ριζική αγωγή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τα στάδια I,II,III και ως μετεγχειρητική – συμπληρωματική αγωγή όταν έχουμε θετικά χειρουργικά όρια<sup>116</sup>. Ανακουφιστικά εφαρμόζεται για την αντιμετώπιση του πόνου, της αιμορραγίας και της δυσφαγίας<sup>117</sup>. Η ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του οισοφάγου εφαρμόζεται ανάλογα με τις ενδείξεις είτε ως εξωτε-

ρική ακτινοθεραπεία είτε ως ενδοαυλική βραχυθεραπεία.

### **ΟΡΘΟΣΠΓΜΟΕΙΔΕΣ**

Η ακτινοθεραπεία έχει σαφή ένδειξη στα στάδια II και III. Η εφαρμογή της προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά, συνήθως σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αυξάνει τον τοπικό έλεγχο σε όγκους T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ή N<sup>+</sup>. Η προεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία εξασφαλίζει επίσης μεγαλύτερη πιθανότητα χειρουργικής εξαίρεσης με αρνητικά όρια και διατήρησης του σφιγκτήρα λόγω σμίκρυνσης του όγκου, αλλά η αποτελεσματικότητά της σε ότι αφορά την ολική επιβίωση είναι αμφισβητούμενη<sup>118,119,120</sup>. Η μετεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία αντίθετα έχει τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα στο τοπικό έλεγχο της νόσου, την ολική επιβίωση και την ελεύθερη νόσου επιβίωση<sup>120,121</sup>.

Η ακτινοθεραπεία σε όγκους αρχικού σταδίου (T<sub>1</sub>) μπορεί να εφαρμοστεί με τη μορφή της ενδοκοιλοτικής βραχυθεραπείας ως εναλλακτική της τοπικής εκτομής και ως διεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε υποτροπή ή ανεγχείρητους όγκους.

### **ΠΡΩΚΤΟΣ**

Η ένδειξη της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του πρωκτού είναι αδιαμφισβήτητη<sup>23,41,122,123</sup>. Ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας χημειοθεραπείας αποτελεί την καθιερωμένη θεραπεία και προσφέρει τη δυνατότητα διατήρησης του οργάνου και της λειτουργικότητάς του<sup>24,30,124,125</sup>.

Ένα θέμα το οποίο ωστόσο παραμένει αμφιλεγόμενο, είναι η ακτινοβολή των κλινικά αρνητικών βουβωνικών λεμφαδένων. Οι συχνότητα προσβολής αυτών των λεμφαδένων είναι σχετικά

μικρή. Όμως η ακτινοβολή τους δεν έχει ιδιαίτερες παρενέργειες και μειώνει τον κίνδυνο λεμφαδενικής υποτροπής στην ακτινοβολημένη περιοχή από 25% σε 5%. Για τον λόγο αυτό συνήθως περιλαμβάνονται στο πεδίο της ακτινοβολίας<sup>21,22,126,127</sup>.

### **ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ**

Η ακτινοθεραπεία έχει σημαντική θέση στην αντιμετώπιση των σαρκωμάτων. Εφαρμόζεται ως ριζική θεραπεία σε όγκους που κρίνονται ανεγχείρητοι, σε ασθενείς που δεν μπορούν για ιατρικούς λόγους να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή που αρνούνται το χειρουργείο.

Προεγχειρητικά χορηγείται σε μεγάλους όγκους, σε μία προσπάθεια αποφυγής μιας ακρωτηριαστικής επέμβασης με αντίτιμο την καθυστέρηση στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος<sup>128,129,130</sup>.

Μετεγχειρητικά ενδείκνυται σε μεγάλους όγκους όπου η υποτροπή συνεπάγεται ακρωτηριαστική επέμβαση καθώς και σε περιπτώσεις με θετικά ή κοντινά όρια.

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως εξωτερική ακτινοθεραπεία, βραχυθεραπεία, διεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή συνδυασμό αυτών. Ιδιαίτερα η βραχυθεραπεία εφαρμόζεται σε υποτροπές της νόσου που είχε υποβληθεί στο παρελθόν σε ακτινοθεραπεία<sup>131</sup>.

### **ΟΠΙΣΘΟΠΕΡΙΤΟΝΑΙΟ**

Η ακτινοθεραπεία έχει κυρίαρχο θέση στην αντιμετώπιση των οπισθοπεριτοναϊκών όγκων, λόγω της τάσης τους να διηθηθούν τους μαλακούς ιστούς. Εφαρμόζεται συνήθως προεγχειρητικά για να διευκολυνθεί η πλήρης χειρουργική εξαίρεση. Αν τα χειρουργικά όρια

είναι θετικά ή κοντινά συνιστάται μετεγχειρητική συμπληρωματική ακτινοθεραπεία<sup>132</sup>. Σημαντικό ρόλο αρχίζει να παίζει η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία<sup>133</sup>.

## ΟΣΤΑ

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στα οστώματα των οστών είναι μάλλον περιορισμένος. Στις περισσότερες περιπτώσεις εφαρμόζεται σε ανεγχείρητους όγκους, σε υπολειμματική νόσο ή σε ασθενείς που αρνούνται την χειρουργική επέμβαση<sup>134</sup>. Ειδικότερα στο χόρδωμα και στο χονδροσάρκωμα, η ακτινοθεραπεία είναι καθιερωμένη μετεγχειρητική θεραπεία ενώ χορηγείται ως μονοθεραπεία στα ανεγχείρητα χορδώματα και χονδροσάρκωματα (π.χ. της βάσεως του κρανίου και της σπονδυλικής στήλης) κυρίως υπό μορφήν δέσμης πρωτονίων και δέσμης βαρέων σωματιδίων (η συμβατική ακτινοθεραπεία φωτονίων δεν έχει σπουδαία αποτελέσματα)<sup>135,136,137,138</sup>.

## ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί την θεραπεία εκλογής σε μονήρες πλασμοκύτωμα οστού και εξωμυελικό πλασμοκύτωμα<sup>139,140</sup>.

Όσον αφορά στο πολλαπλό μυέλωμα, ο ρόλος της είναι κυρίως ανακουφιστικός<sup>141</sup>.

Ακτινοθεραπεία χορηγείται:

- για αντιμετώπιση του πόνου από διάσπαρτες οστικές βλάβες που δεν ανταποκρίνονται σε χημειοθεραπεία,
- ως συμπληρωματική θεραπεία μετά από ενδομυελική ήλωση, για πρόληψη παθολογικού κατάγματος σε οστό που σηκώνει βάρος,
- για ανακούφιση της συμπίεσης του νωτιαίου μυελού ή νευρικής ρίζας.

## ΛΕΥΧΑΙΜΙΕΣ

Στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία η ακτινοθεραπεία έχει θέση τόσο προφυλακτικά όσο και θεραπευτικά. Στη πρώτη περίπτωση, γίνεται συνδυασμός ολοκρανιακής ακτινοβολήσης με ενδορραχιαία έγχυση μεθοτρεξάτης ή ακτινοβολήση ολόκληρου του νευράξονα. Θεραπευτικά χορηγείται όταν κατά τη διάγνωση διαπιστώνεται διασπορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα<sup>142,143,144</sup>.

Στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ανακουφιστικά σε επώδυνη σπληνομεγαλία. Κυρίως όμως εφαρμόζεται με τη μορφή της ολοσωματικής ακτινοβολήσης ως μέρος της προετοιμασίας για την αλλογενή μεταμόσχευση<sup>145</sup>.

## ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η επιλογή της ακτινοθεραπείας για την αντιμετώπιση πολλών καλοήθων παθήσεων εξαρτάται από την δυνατότητα εναλλακτικής αντιμετώπισης τους και την αποτελεσματικότητα των άλλων θεραπευτικών μεθόδων. Οι ενδείξεις της ακτινοθεραπείας περιλαμβάνουν καλοήθεις παθήσεις του οφθαλμού, δέρματος, ΚΝΣ, οστών, μαλακών ιστών, αδενικού ιστού. Αναλυτικότερα<sup>146</sup>:

- οφθαλμός: πτερύγιο, εξόφθαλμος, ψευδοόγκος, κηλιδώδης εκφύλιση,
- δέρμα: χηλοειδή, πελματικοί ακροχόρδονες, κερατοακάνθωμα, σηραγγώδες αιμαγγείωμα,
- ΚΝΣ: αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, νευραλγία τριδύμου, μηνιγγιώματα, νευρινώματα,
- μαλακοί ιστοί: δεσμοειδής όγκος, νόσος Peyronie,
- οστά: ανευρυσματική κύστη, σπονδυλικό αιμαγγείωμα, έκτοπη παραγωγή οστού,

- αδενικό ιστό: γυναικομαστία, διακοπή ωοθηκικής λειτουργίας,
- ενδοαγγειακή βραχυθεραπεία για την πρόληψη της επαναστένωσης μετά από αγγειοπλαστική,
- ολοεμφαδενική ακτινοβολήση για αυτοάνοσα νοσήματα και μεταμόσχευση οργάνων.

## ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία πολύ συχνά χρησιμοποιείται ως ανακουφιστική αγωγή για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων που είτε υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, είτε απειλούν την ίδια τη ζωή τους. Ακτινοθεραπεία δίδεται σε περιπτώσεις εγκεφαλικών μεταστάσεων, καρκινωμάτων μνηνιγγίτιδας, πίεσης νωτιαίου μυελού, οστικών μεταστάσεων, συνδρόμου άνω κοίλης φλέβας, απόφραξης οισοφάγου ή άλλων κοίλων σπλάγχων, αιμορραγίας από κύστη, κόλπο και άλλα σπλάγχνα<sup>147</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stieber VW, Deguzman A, Shaw EG: "Pituitary", p.845, in "Principles and Practice of Radiation Oncology", Perez CA et al. (Eds), 4<sup>th</sup> Ed. (2004)
2. Fisher BJ, Gaspar LE, Noone B: Giant pituitary adenomas: Role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993;25:667
3. Woollons AC, Hunn MK, Rajapakse YR, et al: Non-functioning pituitary adenomas: Indications for postoperative radiotherapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;53:713
4. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross Get al: Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: A systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64:259
5. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW et al: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989;70:783
6. Karim AB, Afra D, Cornu P: Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for central low grade glioma in the adult: EORTC Study 22845 with the MRC Study BR04: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:316
7. Paulino AC: the local field in infratentorial ependymoma: Does the entire posterior fossa need to be treated? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:757
8. Vanuytsel L, Brada M: The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:825
9. Shibamoto Y, Mitsuyuki A, Yamashita J et al. Treatment results of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:285
10. Wen BC, Hussey DH, Staples J et al. A comparison of the role of surgery and radiation therapy in the management of craniopharyngiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:17
11. Merchant TE, Kiehna EN et al: Craniopharyngioma: The St-Jude Children's Research Hospital experience 1984-2001. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:533
12. Scally LT, Lin C, Beriwal S, Brady LW: "Brain, Brainstem, and Cerebellum", p.828, in "Principles and Practice of Radiation Oncology", Perez CA et al. (Eds), 4<sup>th</sup> Ed. (2004)
13. McCormick PC, Stein BM. Spinal cord tumors in adults. In: Youman JR, ed. *Neurological Surgery*, Philadelphia: WB Saunders, 1996
14. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. COMS Report 18. *Arch Ophthalmol* 2001;119:969
15. Shields CL, DePotter P, Himmelstein B et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1330
16. Freire JE, Brady LW, Shields JA, Shields LC: "Eye and Orbit", p.884, in "Principles and Practice of Radiation Oncology", Perez CA et al. (Eds), 4<sup>th</sup> Ed. (2004)
17. Order SA, Donaldson SS. Bowen's disease. In: *Radiation therapy of benign diseases*,



- 2<sup>nd</sup> rev. ed. p. 45, Heidelberg, Springer-Verlag, 1998.
18. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:650
  19. Fleming ID, Amonette R, Monaghan T et al. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1995;75:699
  20. Morrison WH, Garden AS, Ang KK. Radiation therapy for non-melanoma skin carcinomas. *Clin Plast Surg* 1997;24:719
  21. Williams LS, Mancuso AA, Mendenhall WM. Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MRI detection and its impact on patient management and prognosis.
  22. Geara FB, Ang KK. Radiation therapy for malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 1996;76:1383
  23. Lee RJ, Gibbs JF, Proulx JM et al. Nodal basin recurrence following lymph node dissection for melanoma: implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:467
  24. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merckel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:755
  25. Korzeniowski S, Pszon J. The results of radiotherapy of cancer of the middle ear. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:631
  26. Pommier P, Ginestet C, Sunyach M et al. Conformal radiotherapy for paranasal sinus and nasal cavity tumors: three dimensional treatment planning and preliminary results in 40 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:485
  27. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG et al. Superiority of 5-year survival with chemoradiotherapy vs. radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer. Intergroup 0099 Ohase III study: Final report. *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 2001;20:227
  28. Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25:19
  29. Cheng JCH, Chao KSC, Low D. Comparison of IMRT techniques for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 2001;96:126
  30. Lee N, Xia P, Quivey J et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:12
  31. Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S et al. Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:577
  32. Fein DA, Lee WR, Amos WR et al. Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:289
  33. Wu Q, Mohan R, Niermierko A et al. Optimization of Intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:224
  34. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C et al on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;355:949
  35. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B et al. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:238
  36. Chao KS, Wippold FJ, Ozyigit G et al. Determination and delineation of nodal target volumes for head-and-neck cancer based on patterns of failure in patients receiving definitive and postoperative IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1174
  37. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: Long-term follow-up of RTOG study 73-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:21
  38. Vandenbrouck C, Sancho H, Le Fur R et al.

- Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx. *Cancer* 1977; 39:1445
39. Hamby L, McGrath PC, Luce EA et al. Optimizing primary treatment for advanced laryngeal and pyriform sinus carcinoma. *Am J Surg* 1992;164:629
  40. Lefebvre JL, Sahnoud T. Larynx preservation in hypopharynx squamous cell carcinoma: preliminary results of a randomized study (EORTC 24891). *J Clin Oncol* 1994;13:283
  41. Lefebvre JL, Chevallier D, Luboinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890
  42. Prades JM, Schmitt TM, Timoshenko AP et al. Concomitant chemoradiotherapy in pyriform sinus cancer. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2002;128:384
  43. Bron LP, Soldati D, Zouhair A. Treatment of early stage squamous-cell carcinoma of the glottic cancer: endoscopic surgery or cricothyroidotomy versus radiotherapy. *Head Neck* 2001;28:823
  44. Hocevar-Boltezar I, Zargi M, Honcodevar-Boltezar I. Voice quality after radiation therapy for early glottic cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1097
  45. Johansen LV, Gray C, Overgaard J. Supraglottic carcinoma: Patterns of failure and salvage treatment after curatively intended radiotherapy in 410 consecutive patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:948
  46. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1172
  47. Forastiere AA, Berkey B, Ridge JA et al. Phase III trial to preserve the larynx: induction chemotherapy and radiotherapy vs concomitant chemoradiotherapy vs radiotherapy alone. Intergroup Trial R91-11. *Proc ASCO* 2001;30:2a
  48. Spiro JD, Spiro RH. Salivary tumors. In Shah J, ed. *Cancer of the Head and Neck*. Hamilton, Ontario/London: BC Decker;2001:240
  49. Parson JT, Mendenhall WM, Strenger SP et al. Management of the minor salivary gland carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:443
  50. Tsang RW, Brierley JD et al. The effects of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 1998;82:375
  51. Pierie JP, Muzikansky A, et al. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:57
  52. Tennvall J, Lundell G, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002;86:1848
  53. Mornex F, Resbeut M, Richaud P et al. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a retrospective multicenter review of 90 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:651
  54. Ohara K, Okumura T, Sugahara S et al. The role of preoperative radiotherapy for invasive thymoma. *Acta Oncol* 1990;29:425
  55. Dulmet EM, Macchiarini P, Suc B et al. Germ-cell tumors of the mediastinum: a 30-year experience. *Cancer* 1993;72:1894
  56. Murray N, Coldman A. the relationship between thoracic irradiation timing and long term survival in combined modality therapy of limited stage small-cell lung cancer. *Proc ASCO*. 2003; 14: A1099. Abstract
  57. Bogart J, Herndon J, Lyss AP, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited stage small-cell lung cancer: preliminary analysis of a CALGB phase II trial. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys 2002;54 (2 Suppl): 103. Abstract
58. Bradley J, Graham MV, Winter K, Emami B et al. Toxicity and outcome results of RTOG 9311: a phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:2, 318-328
  59. Zatloukal PV, Petruzelka L, Zemanova M et al. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbin in locally advanced non-small cell lung cancer. A randomized study. *Lung Cancer* 2004 Oct;46(1):87
  60. West H, Albain KS. Current standards and ongoing controversies in the management of locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2005 Jun;32(3):284. Review.
  61. Gandara DR, Chansky K, Albain KS et al. Long term survival with concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation docetaxel in stage IIIB non-small cell lung cancer: a phase II Southwest Oncology Group Study (S9504). *Clin Lung Cancer* 2006 Sept;8(2):116
  62. Yajnik S, Rosenzweig KE, Mychalczak B, et al. Technique for external beam treatment for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1319-1326
  63. Kodali D, Seetharaman K. Primary Cardiac Angiosarcoma. *Sarcoma* 2006 Oct;3:39130
  64. Diehm NA, Mahler F, Do DD, Baumgartner I. Endovascular brachytherapy. *Radiology* 2006 May;239(2):610
  65. Van de Steene J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000;55:263
  66. Whelan TJ, Julian J, Wright J et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:1220
  67. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337:949
  68. Orecchia R, Kyrgias G, Luini A, Gatti G, Ciocca M, Tosi G, Vavassori A, Marsiglia H, Veronesi U. Intraoperative electron-beam radiation therapy (IOERT) after conservative surgery for early stage breast cancer. *Tumori* 2001, Jul-Aug; 87, (4), pp S19-S21.
  69. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177
  70. Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606
  71. Morris M, Eifel PJ et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999;340:1137
  72. Ahmad NR, Lanciano RM, Corn BR, Shultheiss T. Postoperative radiation therapy for surgically staged endometrial cancer: Impact of time factors (overall treatment time and surgery-to-radiation interval) on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:837
  73. Carey M, O'Connell G. Good outcome associated with a standardized treatment protocol using selective post-operative radiation with clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1995;57:138
  74. Alektiar KM, McKee A, Venkatraman E, et al. Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage IB (FIGO grade 1,2) endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:707
  75. Anderson JM, Stea B, Hallum AV, et al.

- Hogh-dose-rate postoperative vaginal cuff irradiation alone for stage IB and IC endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:417
76. Chyle V, Zagars GK, Wheeler JA, et al. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina: outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:891
  77. Grigsby PW. Vaginal Cancer. Current treatment options in oncology. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3:125
  78. Perez CA, Grigsby PW, Garipagaoglu M, et al. Factors affecting long-term outcome of irradiation in carcinoma of the vagina. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:37
  79. Kucera H, Mock U, Knocke TH, et al. Radiotherapy for invasive vaginal cancer: outcome with intracavitary high-dose rate brachytherapy versus conventional low-dose rate brachytherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:355
  80. Tyree WE, Cardenes H, Randall M, et al. High-dose rate brachytherapy for vaginal cancer: learning from treatment complications. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:27.
  81. Landoni F, Maneo A, Zanetta G, et al. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-Fu and Mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;61:321
  82. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a Gynecologic Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1007
  83. Akl A, AkIM, Boike G, et al. Preliminary results of chemoradiation as primary treatment for vulvar carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:415
  84. Han SC, Kim DH, Higgins SA, et al. Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1235
  85. Fyles AW, Thomas GM, Pintilie M, et al. A randomized study of two doses of abdominal pelvic radiation therapy for patients with optimally debulked stage I, II and III ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:543
  86. Sorbe P. On behalf of the SNCSG (Swedish-Norwegian Cancer Study Group). Consolidation treatment of advanced (FIGO Stage III) ovarian cancer in complete surgical remission after induction chemotherapy: A randomized, controlled trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy and no further therapy. *Int J Gynecol Cancer*, 2003;13:278
  87. Young RC, Brady MF, Nieberg RK, et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: A randomized phase III trial of intraperitoneal P<sup>32</sup> or intravenous cyclophosphamide and cisplatin – A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2003;21:4350
  88. Zanetta G, Bonazzi C, Cantu M, et al. Survival and reproductive function after treatment of malignant germ-cell ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2001;19:1015
  89. Roach M III, Lu J, Pilepich MV, et al. Long-term survival after radiotherapy alone: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) prostate cancer trials. *J Urol* 1999;161:864
  90. Shu HK, Lee TT, Vugneuly E, et al. Toxicity following high dose three-dimensional conformal and intensity-modulated radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 2001;57:102
  91. Pan CC, Kim KY, Taylor JM et al. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1139
  92. The B, Woo SY, Butler B. Intensity-modulated radiation (IMRT): A new promising technology in radiation oncology. *The Oncologist* 4, 1999;4:433
  93. Boyer A, Butler B, Dipetrillo TA, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT): Current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:880
  94. Burman CM, Zelefsky MJ, Leibel SA. Treatment planning, dose delivery and

- outcome of IMRT for localized prostate cancer. In *Intensity Modulated Radiation Therapy – A practical guide*, Medical Physics Publishing, Madison Wisconsin, 2003, pp 169-190
95. Herr H, Schwalb D, Zhang Z, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: Ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995;13:1404
  96. Bohle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: A formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90
  97. Pollack A, Zagars GK, Swanson D. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: Prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:267
  98. Pollack A, Zagars GK. Radiotherapy for stage T3b transitional cell carcinoma of the bladder. *Semin Urol Oncol* 1996;14:86
  99. Shipley WU, Kaufman DS, Zehr E, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: Long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology* 2002;60:62
  100. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn RE, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061
  101. Krieg R, Hoffman R: Current management of unusual genitourinary cancer: Part 1: Penile Cancers. *Oncology* 1999;13:1347
  102. Crook J, Grimard L, Tsihlias J, et al. Interstitial brachytherapy for penile cancer: An alternative to amputation. *J Urol* 2002;167:506
  103. Krieg R, Hoffman R: Current management of unusual genitourinary cancer: Part 2: Urethral Cancer. *Oncology* 1999;13:1511
  104. Dalbagni G, Zhang ZF, Lacombe L: Male urethral carcinoma: Analysis of treatment outcome. *Urol* 1999;53:1126.
  105. Thomas GM. Para-aortic radiotherapy for stage I seminoma: A new standard. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:413.
  106. Fossa S, Horwich A, Russell J et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:1146
  107. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma: A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:665.
  108. Aref I, Bociek RG, Salhani D. Is postoperative radiation for renal-cell carcinoma justified? *Radiation Oncol* 1997;43:155
  109. Crane C et al. Is the therapeutic index better with gemcitabine-based chemoradiation than chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1293.
  110. Dobelbower RR et al. Intraoperative electron-beam radiation therapy (IOEBRT) for carcinoma of the exocrine pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:113.
  111. Dawson L, McGinn C, Normolle D, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000;18:2210
  112. Wagman R, Yorke E, Giraud P, et al. Reproducibility of organ position with respiratory gating for liver tumors: Use in dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:28.
  113. Henning GT, Schild SE, Stafford SL, et al. Results of irradiation or chemoradiation following resection of gastric adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:589.
  114. Smalley SR, Gunderson L, Tepper JE, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report-rational and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:283.
  115. Nemoto K, Yamada S, Hareyama M, et al. Radiation therapy for superficial esophag-

- eal cancer: A comparison of radiotherapy methods. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:639
116. Cooper JS, Guo MD, Harskovic A, et al. Chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. Long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999;281:1623
  117. Sur RK, Donde B, Levin VC, et al. Fractionated high-dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:447
  118. Onaitis MW, Noone RB, Fields R, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001;8:801
  119. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107
  120. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol* 2001;177:173
  121. Wolmark N, Weiland HS, Hyams DM, et al. Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388
  122. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, et al. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. *Cancer* 1994;73:1569
  123. Peiffert D, Bey P, Pernot M, et al. Conservative management by irradiation of epidermoid cancers of the anal canal: Prognostic factors of tumor control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:313
  124. Weber DC, Kurtz JM, Allal AS. The impact of gap duration on local control in anal canal carcinoma treated by split-course radiotherapy and concomitant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:675
  125. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party: Epidermoid anal cancer: results from UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone, versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin. *Lancet* 1997;348:1049
  126. Koh WJ, Chiu M, Stelzer KJ, et al. Femoral vessel depth and the implications for groin node radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:969
  127. Wang CJ, Chin YY, Leung SW, et al. Topographic distribution of inguinal lymph node metastasis. Significance in determination on treatment margin for elective inguinal lymph node irradiation of low pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:133
  128. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs :a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2235
  129. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16:197
  130. Choong PF, Petersen IA, Nascimeento AG, et al. Is radiotherapy important for low grade soft tissue sarcoma of the extremity? *Clin Orthop* 2001;191
  131. Nag S, Shasha D, Janjan N, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1033
  132. Glenn J, Sindelar WF, Kinsella T, et al. Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. *Surgery* 1985;97:316
  133. Petersen IA, Haddock MG, Donohue JH, et al. Use of intraoperative electron beam radiotherapy in the management of retroperitoneal soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:469
  134. Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosar-

- coma of the pelvis: experience of the cooperative osteosarcoma study group. *J Clin Oncol* 2003;21:334
135. Watkins L, Khudados ES, Kaleoglu M, et al. Skull base chordomas: A review of 38 patients, 1958-88. *Br J Neurosurg* 1993;7:241
  136. Tatsuzaki H, Urie MM. Importance of precise positioning for proton beam therapy in the base of skull and cervical spine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:757
  137. Niemerko A, Urie M, Gotein M. Optimization of 3D radiation therapy with both physical and biological endpoints and constraints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:99
  138. Schoenthaler R, Castro JR, Petti PL, et al. Charged particle irradiation of sacral chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:291
  139. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: Impact of tumor size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:113
  140. Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, et al. Extramedullary plasmacytoma: Tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999;85:2305
  141. Leigh B, Kurtts T, Mack C, et al. Radiation therapy for the palliation of multiple myeloma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:801
  142. Freeman AI, Boyett JM, Glicksman AS, et al. Intermediated-dose methotrexate versus cranial irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia: A ten-year follow-up. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:98
  143. Veerman AJ, Hahlen K, Kamps WA, et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Results of protocol ALL VI from the Dutch Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 1996;14:911
  144. Silverman LD, Dederck L, Gelber RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000;14:2247
  145. Gratwohl A, Hermans J, Niederwieser D, et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: Long-term results. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:509
  146. Chao KSC, Perez CA, Brady LW (eds). *Radiation Treatment of Benign Disease*, in *Radiation Oncology Management Decisions*, Lippincott Williams and Wilkins Ed., Philadelphia 2002, pp 677-688
  147. Chao KSC, Perez CA, Brady LW (eds). *Palliation: Brain, Spinal Cord, Bone and Visceral Metastases in Radiation Oncology Management Decisions*, Lippincott Williams and Wilkins Ed., Philadelphia 2002, pp 689-698