

Κεφάλαιο 35

Εισαγωγική – προεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Γ. Σαρρής

Ν. Μπουντούρογλου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ακτινοθεραπεία στην θεραπεία των κακοήθων όγκων μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνη με σκοπό την ίαση – αποκλειστική ή ριζική ακτινοθεραπεία-ή με σκοπό την ανακούφιση του ασθενούς – παρηγορητική ακτινοθεραπεία.

Πολύ συχνά και ειδικά τα τελευταία 20 χρόνια εφαρμόζεται σε συνδυασμό με μία ή περισσότερες ογκολογικές θεραπείες όπως χειρουργική, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, ανοσοθεραπεία και πιο πρόσφατα με μοριακά στοχευμένες θεραπείες. Όταν η Ακτινοθεραπεία συνδυάζεται με την χειρουργική δύναται να εφαρμοσθεί πριν ή μετά την χειρουργική επέμβαση-προεγχειρητική ή μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Σε κάποιες λιγότερο συχνές περιπτώσεις μπορεί να εφαρμοσθεί και διεγχειρητικά.

Όταν συνδυάζεται με χημειοθεραπεία δύναται να εφαρμοσθεί σαν βασική θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως π.χ. σε καρκίνους ρινοφάρυγγα, καρκίνους του πρωκτού κ.α. Ο συνδυασμός ακτινοχημειοθεραπείας εφαρμόζεται σε πολλές περιπτώσεις προ ή μετεγχειρητικά.

Είναι γνωστό ότι πολύ συχνά η θεραπεία ορισμένων όγκων με μόνη χειρουργική ή μόνη ακτινοθεραπεία δεν προσφέρει ιδιαίτερα ικανοποιητικά αποτελέσματα. Αυτός είναι και ο βασικός λόγος για τον οποίον το ενδιαφέρον και η

έρευνα εστράφη, και ορθώς όπως αποδείχθηκε από τα αποτελέσματα, στον συνδυασμό των δύο αυτών θεραπειών.

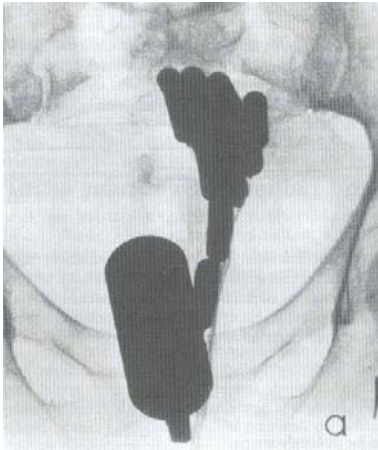
Επειδή η Ακτινοθεραπεία στηρίζεται εκτός των άλλων κυρίως στην εμπειρία που αποκτήθηκε στα 110 περίπου χρόνια εφαρμογής της αξίζει να σημειωθεί ότι προσπάθειες συνδυασμού ακτινοθεραπείας – χειρουργικής αναφέρονται πολύ ενωρίς, λίγα χρόνια μετά την ανακάλυψη των ακτίνων Χ το 1895 (η δημοσίευση της ανακάλυψης του Roentgen έγινε στις 29 Ιανουαρίου του 1896).

Ειδικά κατά την δεκαετία 1930 ο συνδυασμός αυτός (βασικά προεγχειρητική ενδοκοιλιακή βραχυθεραπεία) χρησιμοποιήθηκε κυρίως στην θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου – η λεγόμενη «μέθοδος Packing» του HEYMAN - με ποσοστά επιβίωσης που έφθαναν το 60%^{1,2} (εικόνα 1).

Τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου που αντιμετώπιζονταν μόνο με Ακτινοθεραπεία κατά τα έτη 1914 – 1930 έφθαναν το 33%, και των επιλεγμένων ασθενών που αντιμετώπιζονταν μόνο με χειρουργική το 41%.

Στα χρόνια που ακολούθησαν παράλληλα με την αυξανόμενη κλινική εμπειρία, που κατέδειξε τους περιορισμούς των δύο αυτών μεθόδων, όταν χρησιμοποιούνται χωριστά, αναδείχθηκαν και οι δυνατότητες που προέκυπταν από τον συνδυασμό τους³⁻⁶. Οι πειραματισμοί και

η πρόοδος στην Ακτινοθεραπεία και βιολογία του καρκίνου, διέυρυναν τις θεωρητικές βάσεις αυτού του συνδυασμού και επηρέασαν σημαντικά την κλινική πράξη.



Εικόνα 1. Ακτινογραφία κοιλιακού κυλίνδρου και ενδομητρίου «packing» του Heyman
Θεωρητικές αρχές του συνδυασμού ακτινοθεραπείας – χειρουργικής και κλινική εμπειρία

Ακτινοθεραπεία και χειρουργική είναι μέθοδοι που στοχεύουν κυρίως στον τοπικό – περιοχικό έλεγχο της νόσου. Η χειρουργική δύναται να αφαιρέσει ακόμη και ιδιαίτερα μεγάλους όγκους, ενώ σε ανάλογες περιπτώσεις ακόμη και πολύ υψηλές δόσεις ακτινοθεραπείας ενδεχομένως θα απέτυχαναν. Αντίθετα

οι μικροσκοπικές εναποθέσεις γύρω από τον πρωτοπαθή όγκο και από τους περιτοχικούς λεμφαδένες μπορούν να εκριζωθούν αποτελεσματικά ακόμη και με μέτριες δόσεις ακτινοθεραπείας και κυρίως με ελάχιστες παρενέργειες των γύρω φυσιολογικών ιστών. Τα θεωρητικά συμπεράσματα σχετικά με την ύπαρξη μιας ιδιαίτερα στενής σχέσης μεταξύ δόσης ακτινοθεραπείας, τοπικού ελέγχου και αριθμού κλωνογόνων κυττάρων (μέγεθος όγκου) έχουν επιβεβαιωθεί στην κλινική πράξη από τον Fletcher και άλλους⁷ πριν από πολλά χρόνια και αποτέλεσαν την βάση επάνω στην οποία στηρίχθηκε ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας – χειρουργικής.

Όταν η Ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται προεγχειρητικά ή κατευθύνεται σε ιστούς που δεν έχουν υποστεί αλλοιώσεις μετεγχειρητικά, δόσεις των 45 περίπου Gy με κλασσική κλασματοποίηση είναι επαρκείς, δύναται δηλαδή να εκριζώσουν πλέον του 90% της μικροσκοπικής νόσου. Όταν η Ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται μετεγχειρητικά σε ιστούς που έχουν διαταραχθεί από την χειρουργική επέμβαση η δόση πρέπει να αυξηθεί μέχρι τα 60 Gy^{8,9} περίπου για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα (πίνακας 1).

Πίνακας 1. Τοπικός έλεγχος σύμφωνα με το μέγεθος του όγκου και τη δόση της χορηγηθείσας ακτινοβολίας στον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου

Δόση Gy (10 Gy/εβδομάδα)	Ποσοστό ελέγχου για διάφορους καρκίνους
50	>90% για υποκλινική τραχηλική λεμφαδενική νόσο. 50% για τραχηλικούς λεμφαδένες μεγέθους 2-3 εκ.
60	80-90% για T1 νόσο στο φάρυγγα και λάρυγγα. 50% για T3-T4 νόσο στις αμυγδαλές.
70	90% για τραχηλικούς λεμφαδένες μεγέθους 1-3 εκ. 70% για τραχηλικούς λεμφαδένες μεγέθους 3-5 εκ.

Fletcher GH, Shukovsky LJ. *J Radiol Electrol* 1975;56:383-400

Η ερμηνεία του φαινομένου αυτού δεν είναι απόλυτα σαφής. Η κλασσική εξή-

γηση της παρουσίας υποξαιμικών κυττάρων, που είναι σχετικά ακτινοάντοχα,

στις διαταραγμένες χειρουργικά περιοχές, είναι μία λογική εξήγηση. Πιθανότατα όμως οφείλεται σε επιταχυνόμενο επαναπληθυσμό κλωνογενών κυττάρων (clonogen repopulation) μετά την χειρουργική εξαίρεση^{10,11}.

Ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χειρουργικής δύναται να επιτύχει ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά τοπικού ελέγχου με ελάχιστες ανατομικές παραμορφώσεις και δυσλειτουργίες.

Όταν ο στόχος των δύο αυτών θεραπευτικών μεθόδων, δηλαδή ο τοπικο-περιοχικός έλεγχος, επιτυγχάνεται σημαίνει ότι εκριζώνεται μόνιμα ο πρωτοπαθής όγκος και η περιοχική λεμφαδενική μεταστατική νόσος. Είναι επομένως απόλυτα αναγκαία προϋπόθεση για να επιτευχθεί η ίαση.

Αντίθετα σε περίπτωση αποτυχίας όχι μόνον δεν επιτυγχάνεται ίαση αλλά ο ασθενής θα αντιμετωπίσει ιδιαίτερα δυσάρεστα και σοβαρά τοπικο-περιοχικά προβλήματα με μοιραία ενδεχομένως κατάληξη.

Σήμερα πλέον γνωρίζουμε ότι ο συνδυασμός Ακτινοθεραπείας και χειρουργικής δύναται να αυξήσει την ελεύθερη νόσου επιβίωση και τα ποσοστά ίασης σε πολλούς όγκους όπως π.χ. γυναικολογικός καρκίνος, καρκίνος του πνεύμονα, λάρυγγος και κεφαλής τραχήλου γενικότερα. Επειδή ο συνδυασμός αυτός στοχεύει σε τοπικο-περιοχικό έλεγχο της νόσου αντιλαμβανόμεθα γιατί στον συνδυασμό αυτό συχνά προστίθεται και η χημειοθεραπεία, η οποία δύναται, εκτός των άλλων, να εξολοθρεύσει καρκινικά κύτταρα και πέραν των χειρουργικών και ακτινοθεραπευτικών ορίων.

Η επιτυχία από την εφαρμογή Χημειοθεραπείας ή και Ακτινοθεραπείας μετά την χειρουργική επέμβαση με αύ-

ξηση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης και των ποσοστών ίασης σε πολλές περιπτώσεις όπως π.χ. καρκίνος μαστού, καρκίνος παχέος εντέρου (Dukes B₂, C), και ορθοσιγμοειδούς, εκτεταμένος καρκίνος ουροδόχου κύστεως, ώθησε στην χρήση της χημειοθεραπείας ή και Ακτινοθεραπείας πριν την χειρουργική επέμβαση εισαγωγική (induction) ή προεγχειρητική (neoadjuvant - preoperative) θεραπεία. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση αύξησε την επιβίωση σε πολλές επίσης περιπτώσεις όπως φλεγμονώδης και προχωρημένος καρκίνος του μαστού, στον καρκίνο του πνεύμονα st IIIA και IIIβ, καρκίνο ρινοφάρυγγος και σε καρκίνους της ουροδόχου κύστεως.

Έτσι σήμερα σε πολλές περιπτώσεις η Ακτινοθεραπεία δύναται να εφαρμοσθεί προ ή μετεγχειρητικά μόνη της ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το ενδιαφέρον είναι ότι πολύ συχνά υπάρχουν αρκετοί λόγοι για τους οποίους θα μπορούσε να επιλεγεί η μια ή η άλλη θεραπευτική προσέγγιση. Είναι επομένως οπωσδήποτε ωφέλιμο, να γνωρίζουμε τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς και των δύο αυτών θεραπευτικών σχεδιασμών.

Στην πράξη πάντως η απόφαση για την επιλογή της σειράς με την οποία θα εφαρμοσθεί ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας – χειρουργικής θα εξαρτηθεί κυρίως από την κλινική εμπειρία και τον τύπο του καρκίνου που καλούμεθα να αντιμετωπίσουμε.

Πλεονεκτήματα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι:

- Δύναται να εξολοθρεύσει την πιθανή μικροσκοπική ή υποκλινική νόσο πέραν των χειρουργικών ορίων.
- Μειώνει την πιθανότητα «εμφύτευσης» καρκινικών κυττάρων, με την ε-

λάττωση του αριθμού των βιώσιμων (viable) καρκινικών κυττάρων, μέσα στο χειρουργικό πεδίο.

- «Αποστειρώνει» λεμφαδενικές μεταστατικές εναποθέσεις εκτός χειρουργικού πεδίου.
- Ελαττώνει την δυνατότητα διασποράς κλωνογόνων καρκινικών κυττάρων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.
- Μειώνει το «καρκινικό φορτίο» πριν την χειρουργική εξαίρεση και αυξάνει την χειρουργησιμότητα ενός όγκου.
- Επειδή εφαρμόζεται σε περιοχές που δεν έχουν διαταραχθεί από την χειρουργική επέμβαση, και επομένως η οξυγόνωση των ιστών είναι ικανοποιητική, μπορεί να χορηγηθεί με μικρότερες δόσεις και επομένως με λιγότερες παρενέργειες.

Πιθανοί περιορισμοί της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι:

- Σε πολλές περιπτώσεις η χειρουργική εφαρμόζεται περίπου 4 εβδομάδες μετά το πέρας της Ακτινοθεραπείας και επομένως οι ασθενείς με θετικά χειρουργικά όρια θα πρέπει να αντιμετωπισθούν με ακτινοθεραπεία «Split – course» που είναι λιγότερο αποτελεσματική.
- Αύξηση των χειρουργικών παρενεργειών^{12,13}.
- Επειδή οι ασθενείς που υποβάλλονται σε προεγχειρητική Ακτινοθεραπεία δεν έχουν βέβαια επιλεγεί βάσει μίας επιμελούς χειρουργικής σταδιοποίησης, αλλά με άλλα κριτήρια, πιθανότατα κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς δεν ήταν απαραίτητο να υποβληθούν και σε ακτινοθεραπεία.

Πλεονεκτήματα της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι:

- Επειδή με την χειρουργική εξαίρεση η έκταση της νόσου καθίσταται επακρι-

βώς γνωστή η ακτινοθεραπεία θα σχεδιασθεί έτσι ώστε να περικλείει μόνον τις περιοχές που κρίνεται απαραίτητο να ακτινοβληθούν.

- Με την χειρουργική επέμβαση γνωρίζουμε την πιθανή ύπαρξη θετικών ή «κοντινών» χειρουργικών ορίων, και επομένως γνωρίζουμε την περιοχή που χρήζει συμπληρωματικής δόσης «boost dose» ακτινοθεραπείας. Ειδικά δε όταν έχουν τοποθετηθεί χειρουργικά clips το έργο του ακτινοθεραπευτή είναι σημαντικά πιο εύκολο και ακριβές.
- Με την χειρουργική επέμβαση έχουμε όλες τις αναγκαίες παθολογοανατομικές πληροφορίες για μία ενδεχόμενη και εξατομικευμένη ακτινοθεραπεία – δεν υποβάλλονται σε Ακτινοθεραπεία ασθενείς που δεν χρειάζονται να υποβληθούν σε Ακτινοθεραπεία.
- Δεν έχουμε αύξηση των χειρουργικών επιπλοκών.

Πιθανοί περιορισμοί της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι:

- Καθυστέρηση στην έναρξη της ακτινοθεραπείας λόγω χειρουργικών επιπλοκών, μπορεί να σημαίνει επαναπληθυσμό κλωνογόνων κυττάρων αλλά και υποτροπή.
- Οι δόσεις της ακτινοθεραπείας είναι συνήθως μεγαλύτερες και ενδεχομένως και τα πεδία της ακτινοθεραπείας, διότι πρέπει να περιλαμβάνουν όλη την περιοχή της χειρουργικής κοίτης και τους περιοχικούς λεμφαδένες.
- Η χειρουργική επέμβαση είναι δυνατόν να δημιουργήσει συμφύσεις και να προκαλέσει καθήλωση οργάνων μέσα στα πεδία της ακτινοθεραπείας, με αύξηση των παρενεργειών. Π.χ. αύξηση των εντερικών επιπλοκών διότι το λεπτό έντερο μπορεί να παραμένει καθηλωμένο στην πύελο έτσι ώστε το ίδιο τμήμα

του να ακτινοβολείται καθημερινά. Στις περισσότερες των περιπτώσεων από τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δεν είναι εύκολο να εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα σχετικά με μία πιθανή υπεροχή της προεγχειρητικής (preoperative – induction – neoadjuvant) ακτινοθεραπείας ή της μετεγχειρητικής (adjuvant – postoperative) ακτινοθεραπείας. Είναι πολύ λίγες οι κλινικές μελέτες (και αφορούν κυρίως σε καρκίνους ορθού, κεφαλής τραχήλου, ουροδόχου κύστεως και σαρκώματα μαλακών μοριών) στις οποίες έγινε κατευθείαν σύγκριση μεταξύ προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και τα αποτελέσματά τους ήταν αρκετά αντιφατικά. Εκτός από τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου^{14,15}, βασικά μόνον στον καρκίνο του ορθού¹³ έγινε σύγκριση προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας σε μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες και εδώ, αντίθετα από τα αποτελέσματα των μελετών για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, τα αποτελέσματα ήσαν υπέρ της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.

Επιπλοκές - παρενέργειες

Σχετικά με τις επιπλοκές της συνδυασμένης θεραπείας, όταν η Ακτινοθεραπεία συνδυάζεται με την χειρουργική οι παρενέργειες – επιπλοκές οξείες αλλά και όψιμες μπορεί να είναι περισσότερες από αυτές που προκαλούν οι δύο αυτές θεραπείες όταν εφαρμόζονται χωριστά.

Συνήθως η υποκλασματοποιημένη προεγχειρητική ακτινοθεραπεία φαίνεται ότι δεν προκαλεί αύξηση των άμεσων χειρουργικών επιπλοκών (π.χ. 5 συνεδρίες των 400 CGy ή 500 CGy προεγχειρητικά για τον καρκίνο του ορθού).

Αντίθετα φαίνεται ότι οι άμεσες χειρουργικές επιπλοκές αυξάνουν σε πολ-

λές περιπτώσεις όταν δίδονται προεγχειρητικά δόσεις των 45-50 Gy με κλασική κλασματοποίηση. Γι' αυτό τον λόγο είναι συχνά αναγκαία η τροποποίηση των χειρουργικών τεχνικών και απαιτείται ανάλογη χειρουργική εμπειρία.

Μεγάλη προσοχή επίσης απαιτείται από τον χειρουργό όταν πρόκειται για ασθενείς που έχουν ήδη προγραμματισθεί για μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Όσον αφορά στις όψιμες παρενέργειες φαίνεται ότι αυξάνουν ακόμη και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χαμηλής δόσης υποκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία π.χ. για καρκίνο του ορθού με χρόνιες παρενέργειες στην εντερική λειτουργία¹⁶.

Σε κάθε περίπτωση η Ακτινοθεραπεία προ ή μετεγχειρητικά πρέπει να σχεδιάζεται με ιδιαίτερη προσοχή σαν να επρόκειτο για ριζική – αποκλειστική ακτινοθεραπεία έστω και αν οι δόσεις που χρησιμοποιούνται είναι μικρότερες, ώστε να αποφευχθούν οι οξείες αλλά κυρίως οι χρόνιες (όψιμες) παρενέργειες.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗΣ - ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Μελέτες προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, μόνης, στον χειρουργήσιμο αλλά και ανεγχείρητο καρκίνο του πνεύμονα απέτυχαν να επιδείξουν αύξηση της επιβίωσης.

Η πρώτη αναφορά προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας για ΜΜΚΠ οφείλεται στον Bromley και Szur¹⁷ το 1955. Ακολούθησαν και άλλες τυχαιοποιημένες μελέτες με τα ίδια πενιχρά αποτελέσματά¹⁸. Τελικά το 1975 δημοσιεύθηκαν 2 ξεχωριστές αλλά ενσωματωμένες τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές (NCI-

USA) μελέτες¹⁹ σχετικά με την εφαρμογή της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας τόσο στον χειρουργήσιμο όγκο όσο και στον ανεγχείρητο καρκίνο του πνεύμονα που δεν απέδειξαν καμμία σημαντική αύξηση στην επιβίωση. Αποδεικνύεται έτσι, ότι η ακτινοθεραπεία σαν μόνη εισαγωγική θεραπεία δεν έχει θέση στην θεραπευτική αντιμετώπιση του οριακά χειρουργήσιμου ή ανεγχείρητου καρκίνου πνεύμονα σταδίου IIIA και IIIB.

Οι περισσότερες μελέτες σήμερα αφορούν στην εφαρμογή προεγχειρητικής ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας²⁰. Πράγματι φαίνεται ότι από τον συνδυασμό ταυτόχρονης «neoadjuvant» ακτινοθεραπείας – χημειοθεραπείας έχουμε κάποια ελπιδοφόρα αποτελέσματα, έχει δε το πλεονέκτημα αυτός ο συνδυασμός της μέγιστης συνέργειας μεταξύ των δύο θεραπευτικών προσεγγίσεων και την ελάχιστη καθυστέρηση στην εφαρμογή του²¹ (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Προεγχειρητική (neoadjuvant) σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα (κλασική κλασματοποίηση της ΑΚΘ).

Συγγραφέας	Ποσοστό χειρουργικής αφαίρεσης %	Τριετής επιβίωση %
Faber et al.	68	40
Welden et al.	34	20
Strauss et al.	61	22 (5ετής επιβίωση)
SWOG	76	37
Langer et al.	32	25
Law et al.	69	29

Σχετικά με την συνδυασμένη προεγχειρητική ακτινοθεραπεία για ασθενείς st IIIA (N₂) ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μία σημαντική μελέτη (updated results of North America intergroup trial

0139-RTOG 9309) που παρουσιάστηκε στο ASCO 2005.

Σε αυτήν την μελέτη²² έγινε σύγκριση ταυτόχρονης ακτινοχημειοθεραπείας με ταυτόχρονη ακτινοχημειοθεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργική. Αρχική ανάλυση απέδειξε σημαντικά καλύτερη ελεύθερης υποτροπής επιβίωση (progression free survival - PFS) για την ομάδα της προεγχειρητικής ακτινο-χημειοθεραπείας, αλλά όχι και στατιστικά σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης (overall survival - OS).

Η πενταετής επιβίωση ήταν, για N₀ status κατά την χειρουργική επέμβαση 41%, και για N₁-N₃ 24%.

Διαφαίνεται από τις μέχρι τώρα μελέτες ότι, όταν η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία στον συνδυασμό με χημειοθεραπεία εφαρμόζεται με υπερκλασματοποίηση τα ποσοστά εγχειρησιμότητας είναι πολύ υψηλά²³ (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Προεγχειρητική (neoadjuvant) σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα (υπερκλασματοποίηση της ΑΚΘ).

Συγγραφέας	Ποσοστό χειρουργικής αφαίρεσης %	Τριετής επιβίωση %
Choi et al.	81 (IIIa N ₂)	37
Grunenwald et al.	57	25
Eberhardt et al.	53	36 (IIIa) 26 (IIIb)
Choi et al.	52 (IIIb)	54

Όσον αφορά στους όγκους Pancoast (Superior sulcus tumor), σήμερα η συνήθης θεραπευτική αντιμετώπιση περιλαμβάνει προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία (δόση 45 Gy) και χειρουργική εξαίρεση μετά 3-4 εβδομάδες.

Η θεραπευτική αυτή προσέγγιση (Phase II, SWOG protocol) κατέδειξε ποσοστό 2ετούς επιβίωσης που φθάνει το 55%²⁴.

Μόνο προεγχειρητική ακτινοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί σε μία σειρά από μελέτες, στις οποίες η 5ετής επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 20-34%²⁵.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Μη φλεγμονώδης τοπικά προχωρημένος καρκίνος του μαστού

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοσθεί σε ορισμένες περιπτώσεις προεγχειρητικά στον μη φλεγμονώδη τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού. Για ανεγχείρητους T₃ και T₄ όγκους η τοπικο-περιοχική ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται μετά την αρχική χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία και συχνά ακολουθεί η χειρουργική επέμβαση.

Η ιδανική τοπική θεραπεία στον μη φλεγμονώδη τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού δεν έχει καθορισθεί επακριβώς.

Ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία, ειδικά αν αυτή επιβεβαιώνεται από επαναλαμβανόμενη βιοψία δύνανται να αντιμετωπισθούν με μόνη ακτινοθεραπεία.^{26,27}

Αν η νόσος δεν ανταποκριθεί σημαντικά, στα περισσότερα κέντρα αποφασίζεται μαστεκτομή και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Σημαντική αναδρομική ανασκόπηση (Mallinckrodt Institute)²⁸ απέδειξε μία αύξηση της επιβίωσης όταν η μαστεκτομή εφαρμόζεται μετά την ακτινοθεραπεία σαν μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού.

Γενικά αν το ζητούμενο δεν είναι η διατήρηση του μαστού στην θεραπευτική αντιμετώπιση του τοπικά προχωρη-

μένου καρκίνου του μαστού, η μαστεκτομή μπορεί να εφαρμοσθεί με ασφάλεια σε ασθενείς που παρουσίασαν πλήρη ή σχεδόν πλήρη ανταπόκριση μετά την εισαγωγική χημειοθεραπεία.

Για ασθενείς που παρουσίασαν μερική ανταπόκριση η μαστεκτομή προτείνεται να συμπεριλαμβάνεται στον θεραπευτικό χειρισμό.

Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού

Η Ακτινοθεραπεία επίσης μπορεί να εφαρμοσθεί προεγχειρητικά σε αρκετές περιπτώσεις φλεγμονώδους καρκίνου του μαστού. Συνήθως ο φλεγμονώδης (T_{4a}) καρκίνος του μαστού αντιμετωπίζεται αρχικά με χημειοθεραπεία και ακολούθως με κάποια τοπική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η ανάγκη εφαρμογής χημειοθεραπείας στον φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού είναι αναμφίβολη και είναι αποδεκτή ως η αρχική θεραπεία εκλογής. Η πιθανότητα ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία ανέρχεται και στον φλεγμονώδη καρκίνο στο 80-90%. Όσον αφορά στην τοπική θεραπεία που ακολουθεί μετά την χημειοθεραπεία, σε πολλές μελέτες έχει χρησιμοποιηθεί μόνη ακτινοθεραπεία, σε ασθενείς με κλινική ανταπόκριση αποδεδειγμένη και ιστολογικά. Αν εφαρμοσθεί μόνη ακτινοθεραπεία η δόση που απαιτείται είναι αρκετά υψηλή, περίπου 60 Gy. Αυτό συμβαίνει επειδή συχνά στον φλεγμονώδη καρκίνο είναι δύσκολο να καθορισθεί επακριβώς η περιοχή στην οποία θα εφαρμοσθεί η συμπληρωματική δόση και είναι ωφέλιμο επομένως να ακτινοβολείται ολόκληρος ο μαστός με υψηλή δόση.

Αν βέβαια είναι δυνατόν θα δοθεί σε μικρότερη περιοχή συμπληρωματική δόση με φωτόνια ή ηλεκτρόνια.

Σε πολλές μελέτες εφαρμόζεται μετά

την αρχική χημειοθεραπεία μία πιο επιθετική τοπική θεραπευτική αντιμετώπιση²⁹ με μαστεκτομή και ακολούθως τοπικο-περιοχική ακτινοθεραπεία.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι μεγαλύτερες δόσεις ακτινοθεραπείας ελαττώνουν την πιθανότητα υποτροπής³⁰. Στον φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού η ενσωμάτωση στον θεραπευτικό σχεδιασμό διαφόρων ογκολογικών θεραπειών αύξησε την 5ετή επιβίωση από το 0-10%, στο 30-50%^{30,31}.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΚΑΙ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Καρκίνος του οισοφάγου

Η μόνη μελέτη που έχει αποδείξει σημαντική βελτίωση της επιβίωσης ήταν η Σκανδιναβική μελέτη των Nygaard και

Πίνακας 4. Τυχαιοποιημένες μελέτες προεγχειρητικής συνδυασμένης χημειο-ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του οισοφάγου

Μελέτη	N	Ιστολ. Τύπος	Θεραπεία	Παθολ/κη Πλήρης Υφέση	Διάμεση επιβίωση (μήνες)	3 χρόνια %	Τοπική υποτροπή %
Urba et al. ³⁴	100	75% Αδενο/μα 25% Πλακώδες	Προεγχ. ΧΜΘ/ΑΚΘ	28	17	30*	19**
			Χειρουργείο	0	17	15	42
Walsh et al.	113	100% Αδενο/μα	Προεγχ. ΧΜΘ/ΑΚΘ	25	16**	32**	
			Χειρουργείο	0	11	6	
Bosset et al.	282	100% Αδενο/μα	Προεγχ. ΧΜΘ/ΑΚΘ	26	19	36	
			Χειρουργείο	0	19	36	
Burnmeister et al.	256	61% Αδενο/μα	Προεγχ. ΧΜΘ/ΑΚΘ		22		
			Χειρουργείο		19		

* P= Στατιστικά σημαντικό, ** P= Στατιστικά μη σημαντικό

Καρκίνος του στομάχου

Όσον αφορά στον καρκίνο του στομάχου μόνο μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη από το Πεκίνο με συνολικά 370 ασθενείς απέδειξε σημαντική αύξηση της επιβίωσης και του τοπικού ελέγχου

συνεργατών. Στην πραγματικότητα δεν επρόκειτο για μόνη προεγχειρητική ακτινοθεραπεία αλλά για προεγχειρητική συνδυασμένη θεραπεία σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνωμα³² οισοφάγου.

Αντίθετα η πρόσφατη μετα-ανάλυση από την ομάδα Oesophageal Cancer Collaborative group δεν κατέδειξε μία σαφή αύξηση της επιβίωσης με προεγχειρητική ακτινοθεραπεία³³ όπως και 6 τυχαιοποιημένες μελέτες στο παρελθόν προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας για ασθενείς με κλινικά χειρουργήσιμη νόσο. Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν 4 τυχαιοποιημένες μελέτες (πίνακας 4) σύγκρισης προεγχειρητικής συνδυασμένης θεραπείας με μόνη χειρουργική για ασθενείς με κλινικά χειρουργήσιμη νόσο³⁴.

με την εφαρμογή της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας³⁵.

Χρειάζονται τυχαιοποιημένες μελέτες και στις δυτικές κοινωνίες ώστε να επιβεβαιωθεί αυτό το αποτέλεσμα. Επειδή ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασαν τα

αποτελέσματα της προεγχειρητικής συνδυασμένης ακτινοχημειοθεραπείας σε αδενοκαρκινώματα της γαστροοισοφαγικής συμβολής η συνδυασμένη αυτή θεραπεία επεκτάθηκε και στον καρκίνο του στομάχου³⁶.

Σήμερα φαίνεται απόλυτα δικαιολογημένη, χωρίς βέβαια να πρόκειται για τη standard θεραπευτική αντιμετώπιση, ή εφαρμογή προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας χημειοθεραπείας, σε αδενοκαρκινώματα T₂ με θετικούς λεμφαδένες της γαστροοισοφαγικής συμβολής και του στομάχου.

Σε αυτήν την περίπτωση συνιστάται η εφαρμογή διαγνωστικής λαπαροσκόπησης πριν την έναρξη της θεραπείας ώστε να αποκλεισθούν ασθενείς με περιτοναϊκές ή ηπατικές μεταστάσεις που είχαν διαφύγει του προηγούμενου απεικονιστικού διαγνωστικού ελέγχου³⁷.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗΣ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Μελέτες προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας για τον καρκίνο του παγκρέατος είναι μάλλον σπάνιες και συνήθως πρόκειται για μικρές σειρές όπως η μελέτη των Pilepich και Miller που περιελάμβανε 17 ασθενείς³⁸. Εξ αυτών οι 16 ασθενείς είχαν κριθεί ανεγχείρητοι λόγω επέκτασης δια μέσου της κάψας του οργάνου. Έλαβαν προεγχειρητικά 40-50 Gy με κλασσική κλασματοποίηση. Από τους 11 ασθενείς που επανασταδιοποιήθηκαν οι 6 υποβλήθηκαν σε ριζική εκτομή. Οι 2 παρέμεναν ελεύθεροι νόσου για 5 χρόνια.

Στη μελέτη του Jessup³⁹ με 16 ασθενείς χρησιμοποιήθηκε προεγχειρητική εξωτερική ακτινοθεραπεία και 5-Fu, 2 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική εξαίρεση.

Επίσης Γιαπωνέζικη μελέτη με 22 ασθενείς⁴⁰ αναφέρει αύξηση της εγχειρισμότητας.

Σε γενικές γραμμές όμως προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν χρησιμοποιείται ιδιαίτερα σήμερα, αντίθετα υπάρχει κάποιο ενδιαφέρον για εφαρμογή προεγχειρητικής χημειοθεραπείας (GNANT-Πανεπιστήμιο Βιέννης). Πράγματι από τις μέχρι τώρα μελέτες διαφαίνεται ότι η προεγχειρητική χημειοθεραπεία προσφέρει σημαντική όσον αφορά στον τοπικό έλεγχο αλλά όχι όσον αφορά στην επιβίωση. Δεν υπάρχει μελέτη φάσης III σύγκρισης προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής θεραπείας ώστε να καθορισθεί η επίδραση της συνδυασμένης θεραπείας στην επιβίωση και στον τοπικό και συστηματικό έλεγχο σε ασθενείς με χειρουργήσιμους καρκίνους του παγκρέατος.

Επομένως φαίνεται απολύτως δικαιολογημένο, οι ασθενείς να ενημερώνονται σχετικά με την νόσο και την δυσμενή πρόγνωση αυτής, και γενικά να ενθαρρύνεται η εισαγωγή τους σε τυχαιοποιημένες μελέτες εκτίμησης νέων χημειοθεραπευτικών παραγόντων και νέων χημειοακτινοθεραπευτικών πρωτοκόλλων. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι σε καμία από τις μελέτες προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας δεν αναφέρθηκαν σοβαρές οξείες ή όψιμες παρενέργειες.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗΣ - ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΘΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ

Είναι γνωστό ότι η χειρουργική είναι θεραπεία εκλογής για τον καρκίνο του ορθού, με ποσοστά 5ετούς επιβίωσης από 73 έως 94%, από 60 έως 82% και από 17 έως 33% για Dukes A, B και C στάδια

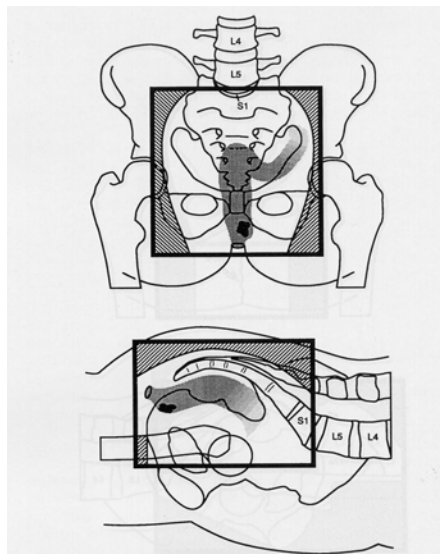
αντίστοιχα. Η χειρουργική τεχνική είναι ιδιαίτερα καθοριστική ως προς την έκβαση, κυρίως όσον αφορά στον τοπικό έλεγχο της νόσου.

Παρά την σημαντική βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών (total mesorectal resection) τα ποσοστά τοπικής υποτροπής στις περισσότερες μελέτες είναι της τάξεως του 20% και πλέον. Η Ακτινοθεραπεία είναι σε θέση να ελαττώσει αυτά τα ποσοστά κατά 25 ως 50%⁴¹ και σύμφωνα με σχετικά πρόσφατες ενδείξεις⁴² αυξάνει την επιβίωση όταν συνδυάζεται με χειρουργική εξαίρεση.

Στον καρκίνο του ορθού η ακτινοθεραπεία μπορεί να εφαρμοσθεί προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική, πιθανότατα διότι εφαρμόζεται σε περιοχές που δεν έχουν διαταραχθεί χειρουργικά, με καλύτερη οξυγόνωση και επομένως μεγαλύτερη κυτταρική ακτινοευαισθησία. Φαίνεται επίσης ότι προκαλεί λιγότερες οξείες παρενέργειες από το λεπτό έντερο για λόγους που έχουν ήδη αναφερθεί. Το βασικό μειονέκτημα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι η πιθανή υπερθεραπεία (over treatment) ασθενών αρχικών σταδίων (T₁-T₂,N₀) ή με μη διαγνωσμένη μεταστατική νόσο. Οι διαγνωστικές τεχνικές που εφαρμόζονται όμως σήμερα βοηθούν στην ορθή επιλογή των ασθενών και ελαττώνουν τη πιθανότητα υπερθεραπείας (διορθικό υπερηχογράφημα, MRI).

Συνολικά έχουν δημοσιευθεί 12 σύγχρονες τυχαιοποιημένες μελέτες προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας για κλινικά χειρουργήσιμο καρκίνο ορθού⁴³, στις οποίες η ακτινοθεραπεία εφαρμόστηκε με μέτριες ή χαμηλές δόσεις. Σχεδόν σε

όλες τις μελέτες απεδείχθη ότι η ακτινοθεραπεία ελαττώνει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής. Σε μερικές από αυτές διαφαίνεται και κάποια αύξηση της επιβίωσης. Μόνον η Swedish rectal cancer trial αναφέρει μία σημαντική αύξηση της επιβίωσης⁴². Δύο μετά-αναλύσεις που ακολούθησαν κατέληξαν σε αντιφατικά συμπεράσματα^{44,45}. Η πλέον πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη προεγχειρητικής Ακτινοθεραπείας με ανάλογο σύντομο σχήμα ακτινοθεραπείας σε κλινικά χειρουργήσιμο (T₁-3) καρκίνο ορθού, Dutch CKVO 95-04 trial, δεν απέδειξε αύξηση της επιβίωσης μεταξύ της ομάδας της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και αυτής που υποβλήθηκε μόνον σε TMR (total mesorectal resection)⁴⁶.



Σχήμα 1. Πρόσθιο και πλάγιο πεδίο για την προεγχειρητική ΑΚΘ του ορθού.

Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (σχήμα 1) μπορεί να εφαρμοσθεί βασικά με 2 τρόπους:

- Γρήγορο επιταχυνόμενο σχήμα των 5 ημερών που απέδωσε άριστα αποτελέσματα, για κινητούς χειρουργήσιμους όγκους - ασθενείς κλινικών σταδίων T₁-

T₃. Η χειρουργική επέμβαση ακολουθεί 1 εβδομάδα μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας.

- Κλασσικό μεγαλύτερο σχήμα διάρκειας 4-5 εβδομάδων, συνήθως σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία – ασθενείς κλινικών σταδίων T₃. Η χειρουργική επέμβαση ακολουθεί αρκετές (4-7) εβδομάδες μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας. Περίπου 6 εβδομάδες για καθυλωμένους όγκους.

Συνήθως χορηγούνται 44 Gy σε 22 συνεδρίες σε διάστημα 4,5 εβδομάδων με εφαρμογή ακτινοθεραπείας με σχεδιασμό 3 ή 4 πεδίων και κλασσική κλασματοποίηση. Η δόση μπορεί να φθάσει τα 50,4 Gy με ημ. δόση 1,8 Gy.

Δεν είναι εύκολο να συγκρίνουμε τα ποσοστά τοπικού ελέγχου και επιβίωσης που επιτυγχάνονται με το επιταχυνόμενο σχήμα προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με αυτά του κλασσικού μεγαλύτερου σχήματος προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και Χημειοθεραπείας διότι η επιλογή ασθενών (T₁-T₃) είναι υπέρ των σειρών επιταχυνόμενου σχήματος προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Αντίθετα η προεγχειρητική συνδυασμένη θεραπεία αφορά κυρίως σε ασθενείς κλινικού σταδίου T₃.

Φαίνεται ότι ο συνδυασμός προεγχειρητικής συνδυασμένης θεραπείας είναι μάλλον πιο αποτελεσματικός⁴⁷ από την προεγχειρητική Ακτινοθεραπεία μόνη και χαρακτηρίζεται από λιγότερες οξείες παρενέργειες σε σχέση με την μετεγχειρητική συνδυασμένη θεραπεία⁴⁸.

Πάντως το κατά πόσον η προεγχειρητική συνδυασμένη θεραπεία είναι περισσότερο αποτελεσματική της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας μόνης και πόσο απαραίτητη είναι η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι αντικείμενο μελέ-

της από την σε εξέλιξη μελέτη της EORTC 22921.

Με ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα της Γερμανικής πολυκεντρικής τυχαιοποιημένης μελέτης (CAO/ARO/AIO 94) στην οποία γίνεται σύγκριση μεταξύ συνδυασμένης προεγχειρητικής χημειοθεραπείας ακτινοθεραπείας με συνδυασμένη μετεγχειρητική θεραπεία για κλινικά χειρουργήσιμους T₃ καρκίνους του ορθού⁴⁹. Τα αρχικά αποτελέσματα ως προς την διατήρηση του σφιγκτήρα ήσαν υπέρ της προεγχειρητικής συνδυασμένης θεραπείας.

Τα αρχικά αποτελέσματα της ανάλογης τυχαιοποιημένης μελέτης NSABP R-03, η οποία δεν συνεχίζεται λόγω χαμηλού ρυθμού εισαγωγής ασθενών, ήσαν υπέρ της προεγχειρητικής συνδυασμένης θεραπείας⁵⁰. Το ποσοστό των ασθενών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με διατήρηση του σφιγκτήρα και χωρίς ένδειξη νόσου ήταν υψηλότερο στην προεγχειρητική ομάδα (44% vs 34%).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗΣ - ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Η προεγχειρητική Ακτινοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε για αρκετά χρόνια κυρίως μεταξύ 1960-1980 με σκοπό την βελτίωση των αποτελεσμάτων της χειρουργικής σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ουροδόχου κύστεως. Αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω της μείωσης της πιθανότητας τοπικής υποτροπής και της δυνατότητας εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων από την χειρουργική επέμβαση.

Υπήρξαν κάποιες αναδρομικές μελέτες που έδειξαν βελτίωση των αποτελεσμάτων με την προσθήκη της ακτινοθε-

ραπείας^{51,52} αντίθετα άλλες σειρές δεν κατέδειξαν βελτίωση σε σχέση με μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές⁵³.

Τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες στις οποίες έγινε σύγκριση προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και ριζικής κυστεκτομής με μόνη ριζική κυστεκτομή δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των 2 θεραπευτικών προσεγγίσεων⁵⁴.

Μία σημαντική ανασκόπηση από το M.D. Anderson Hospital κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία βελτιώνει τα αποτελέσματα μόνο σε μία υποομάδα ασθενών (T_{3b}) χωρίς σημαντικές όμως διαφορές όσον αφορά στην ελεύθερη νόσου επιβίωση και overall survival.

Είναι προφανές ότι η θέση της προεγχειρητικής ΑΚΘ μόνης παραμένει ασαφής. Η ριζική κυστεκτομή αντιπροσωπεύει την standard θεραπεία για υποψήφιους για χειρουργική επέμβαση ασθενείς.

Η θέση της εισαγωγικής (neoadjuvant) χημειοθεραπείας με ή χωρίς ακτινοθεραπεία για τοπικά προχωρημένους όγκους ουροδόχου κύστεως είναι αντικείμενο έρευνας σε εξέλιξη.

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στην προσπάθεια διατήρησης οργάνου, για ασθενείς με διηθητικό καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως είναι ιδιαίτερα σημαντικός.

Φαίνεται ότι βασική προϋπόθεση για την επίτευξη του στόχου, αυτής της συνδυασμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης, είναι η σχολαστική επιλογή των ασθενών με ευνοϊκούς προγνωστικούς παράγοντες οι οποίοι και σχετίζονται άμεσα με αύξηση των ποσοστών αντα-

πόκρισης.

Μόνον οι ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση μετά την αρχική θεραπεία είναι οι ιδανικοί υποψήφιοι, εκείνοι δηλαδή που πρέπει να προχωρήσουν στην ολοκλήρωση του θεραπευτικού προγράμματος, διότι μόνον αυτοί πιθανότατα θα διατηρήσουν την ουροδόχο κύστη τους. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου, εκείνοι που μετά την αρχική θεραπεία διαπιστώνεται ότι δεν παρουσιάζουν πλήρη ανταπόκριση, πρέπει να υποβάλλονται σε κυστεκτομή πριν την ολοκλήρωση της θεραπείας τους, ώστε να αποφύγουν και όλες τις πιθανές παρενέργειες που προέρχονται από αυτήν.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού ακτινοχημειοθεραπείας στην εκρίζωση της νόσου έχει αποδειχθεί και παθολογοανατομικά με την απουσία υπολειμματικής νόσου μετά την χειρουργική επέμβαση.

Σε μία σημαντική μελέτη από το Πανεπιστήμιο του Παρισιού, οι ασθενείς που παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση μετά την αρχική συνδυασμένη θεραπεία υποβλήθηκαν ή σε συμπληρωματική ακτινοχημειοθεραπεία ή σε κυστεκτομή. Συνολικά 18 ασθενείς οι οποίοι μετά την αρχική θεραπεία παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση υποβλήθηκαν σε κυστεκτομή. Σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν απεδείχθη η ύπαρξη υπολειμματικής νόσου στο χειρουργικό παρασκεύασμα⁵⁵.

Ο καθορισμός των προγνωστικών παραγόντων είναι πολύ σημαντικός για την σωστή επιλογή των ασθενών υποψηφίων για ολοκλήρωση της συνδυασμένης θεραπευτικής προσέγγισης.

Φαίνεται ότι τα αρχικά στάδια της νόσου και η απουσία καρκινώματος in situ είναι οι προγνωστικοί παράγοντες, που

σχετίζονται άμεσα με την πλήρη ανταπόκριση στην θεραπεία⁵⁶. Διαφαίνεται επίσης ότι καλύτερα αποτελέσματα αναμένονται όταν έχει επιτευχθεί μία πλήρης διουρηθρική εκτομή (TURB) πριν από την ακτινοχημειοθεραπεία και όταν χρησιμοποιείται χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Η ιδανική ακολουθία και ενσωμάτωση της χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία δεν έχει ακόμη καθορισθεί.

Υπάρχουν κάποιες μελέτες στις οποίες η χημειοθεραπεία συνδυάζεται με υπερκλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία (Vikrain et al)⁵⁷.

Επίσης διαφαίνεται μία τάση ενσωμάτωσης τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3DCRT) και ακτινοθεραπείας μεταβαλλόμενης έντασης (IMRT) στον σχεδιασμό μελλοντικών «dose escalation» μελετών.

Από όλες τις δημοσιευμένες μελέτες καταδεικνύεται ότι δεν υπάρχει καμία ελάττωση των ποσοστών επιβίωσης ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και ακολούθως υποβλήθηκαν σε «salvage» κυστεκτομή.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗΣ - ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΑΡΚΩΜΑΤΩΝ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Για πολλά χρόνια τα σαρκώματα μαλακών μορίων εθεωρούντο ιδιαίτερος ακτινοάντοχα και γι αυτό η ακτινοθεραπεία είχε χρησιμοποιηθεί μόνον σε περιπτώσεις υποτροπών και μεταστάσεων. Υπήρξαν αρκετές μελέτες που απέδειξαν⁵⁸ ότι τα σαρκώματα δεν είναι τόσο ακτινοάντοχα όσο εθεωρούντο και ότι η ακτινοθεραπεία είναι σε θέση εφ' όσον εφαρμόζεται με υψηλές δόσεις να προσφέρει την ίαση.

Σήμερα μόνο η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σε ασθενείς που κρίνονται ανεγχείρητοι λόγω εντόπισης της νόσου ή λόγω ιατρικών προβλημάτων ή όταν δεν δέχονται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση.

Η Ακτινοθεραπεία συνδυάζεται πλέον με την χειρουργική με διάφορους τρόπους και στρατηγικές, όπως προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή και διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) που περιλαμβάνει βραχυθεραπεία ή δέσμη ηλεκτρονίων.

Οι συνδυασμοί αυτοί της ακτινοθεραπείας με την χειρουργική που εφαρμόζονται σήμερα οφείλονται στα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών^{59,60} και στην δημοσίευση ενός consensus statement (National Institute of health) στο οποίο συνιστώνται οι θεραπευτικοί χειρισμοί διατήρησης μέλους για τα σαρκώματα ενηλίκων, μαλακών μορίων και οστεοσαρκώματα⁶¹.

Όσον αφορά στη εφαρμογή της ακτινοθεραπείας προεγχειρητικά υπάρχουν αρκετά θεωρητικά πλεονεκτήματα αλλά και περιορισμοί. Το σημαντικότερο ίσως πλεονέκτημα είναι τα μικρότερα πεδία της ακτινοθεραπείας όταν αυτή εφαρμόζεται προεγχειρητικά όπως προέκυψε από την μελέτη του Nielsen και συνεργατών⁶².

Δεν είναι υπερβολική η επισήμανση ότι τα αποτελέσματα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας ήσαν εντυπωσιακά.

Ο Barkley και συνεργάτες στη μελέτη τους⁶³ που περιελάμβανε 110 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και ακολούθως σε εκτεταμένη χειρουργική εξαίρεση (MDAH) μεταξύ των ετών 1970-1984 ανέφεραν με ελάχιστο follow-up 17 μηνών, ποσοστά

τοπικού ελέγχου 90% και επιβίωση ελεύθερης νόσου 61%. Αξίζει να σημειωθεί ότι στο 89% των περιπτώσεων επρό-

κειτο για όγκους μεγαλύτερους των 5 εκατοστών.

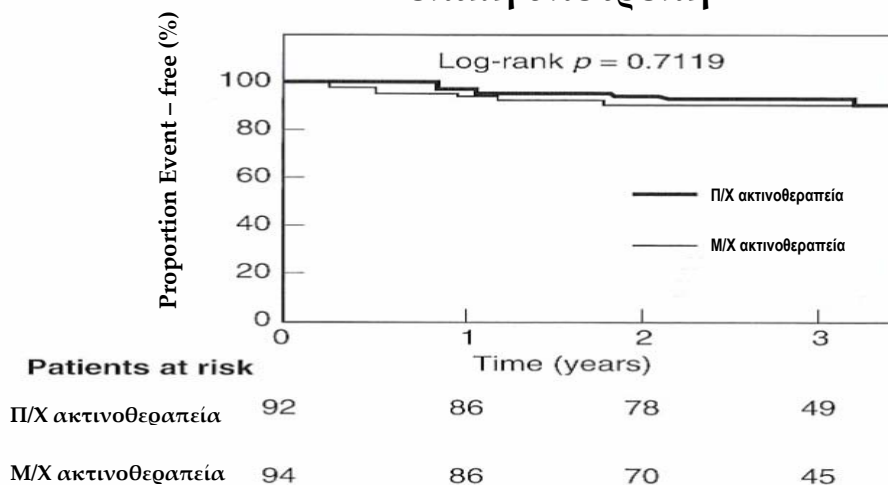
Πίνακας 5. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας

Θεραπεία	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Προεγχειρητική ΑΚΘ	Μικρότερα πεδία ΑΚΘ. Μειώνεται η πιθανότητα διασποράς καρκινικών κυττάρων κατά το χειρουργείο. Μείωση του χειρουργείου. Αυξάνεται η χειρουργησιμότητα του όγκου.	Καθυστερημένο χειρουργείο. Καθυστέρηση της επούλωσης λόγω της ΑΚΘ. Διάγνωση βασισμένη σε μικρό δείγμα ιστού. Σταδιοποίηση του όγκου μόνο με κλινική εξέταση και απεικονιστικές μεθόδους

Ο Suit και συνεργάτες (MGH) στην δική τους⁶⁴ μελέτη διαπίστωσαν μία υπεροχή της προεγχειρητικής ακτινοθερα-

πείας σε ότι αφορά τον τοπικό έλεγχο σε σχέση με την μετεγχειρητική ειδικά για μεγάλους όγκους (σχήμα 2).

Τοπική υποτροπή



Σχήμα 2. Ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου με προ εγχειρητική και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η τυχαίοποιημένη μελέτη του NCIC⁶⁵ σύγκρισης προεγχειρητικής vs μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μοριών.

Η μελέτη αυτή σταμάτησε όταν μία εσωτερική ανάλυση κατέδειξε μεγαλύτερο ποσοστό οξέων χειρουργικών παρενεργειών με την εφαρμογή της προ-

εγχειρητικής ακτινοθεραπείας.

Παρά ταύτα με ένα μέσο follow-up περίπου 3,5 ετών η μελέτη κατέδειξε ότι δεν υπήρξαν διαφορές στα ποσοστά τοπικού ελέγχου, και λειτουργικότητας, υπήρξε όμως μία υπεροχή της προεγχειρητικής Ακτινοθεραπείας στην επιβίωση.

Σε αρκετές μελέτες⁶⁶ στην προεγχει-

ρητική ακτινοθεραπεία προσετέθη και η χημειοθεραπεία διαδοχικά ή ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία.

Μερικές από τις πιο σημαντικές είναι του Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)⁶⁷ 95-14 μία μελέτη φάσης II, προεγχειρητικής χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, με σαρκώματα μαλακών μοριών, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Στη μελέτη των Edmonson⁶⁶ και συνεργατών επίσης τα αποτελέσματα ή-

Πίνακας 6. Προεγχειρητική ΑΚΘ και Χ/Θ για τα σαρκώματα μαλακών μοριών. Η εμπειρία του UCLA

Χρονική περίοδος	Ασθενείς (n)	Χημειοθεραπεία	Ακτινοθεραπεία (Gy)	Τοπική υποτροπή (%)	Ακρωτηριασμός	Συνολική επιβίωση (Grade III)	Επιπλοκές
1974-81	77	Ενδαρτηριακά Αδριαμυκίνη	35	7 (9)	4	52%	27
1981-84	137	Ενδαρτηριακά Αδριαμυκίνη	17,5	20 (15)	9	63%	35
1984-87	112	Ενδαρτηριακά ή ενδοφλέβια Αδριαμυκίνη	28	10 (9)	6	64%	26
1987-90	46	Ενδοφλέβια Αδριαμυκίνη και Σισπλατίνη	28	5 (11)	4	64%	18
1990-92	44	Ενδοφλέβια Ιφωσφαμίδη, Αδριαμυκίνη, Σισπλατίνη	28	1 (2)	2	88%	8
Σύνολο (%)	416			43 (10)	25 (6%)		114 (27%)

Eilber FR, Eckarett J, Rosen G, et al: Preoperative therapy for tissue sarcoma. Hematol Clin North Am. 1995;9:817-823

Σε αρκετές περιπτώσεις Schray (Mayo Clinic)⁶⁹, Edmonson⁶⁶ μη οπισθοπεριτοναϊκών σαρκωμάτων έχουν γίνει προσπάθειες ενσωμάτωσης της βραχυθεραπείας, χειρουργικής επέμβασης και εξωτερικής ακτινοθεραπείας.

Όσον αφορά στα οπισθοπεριτοναϊκά σαρκώματα που αποτελούν μία ιδιαίτερη υποομάδα 15% όλων των σαρκωμάτων μαλακών μοριών ενηλίκων γίνονται ενδιαφέρουσες προσπάθειες ενσωμάτωσης της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας

σαν ικανοποιητικά. Σε αυτή την μελέτη χρησιμοποιήθηκε και συμπληρωματική δόση ακτινοβολίας στην κοίτη του όγκου με διεγχειρητική ακτινοθεραπεία, με βραχυθεραπεία ή εξωτερική ακτινοθεραπεία. Η 5ετής επιβίωση εκτιμάται γύρω στο 80%.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα προεγχειρητικής ακτινοχημειοθεραπείας της μελέτης του Eilber και συνεργατών⁶⁸ (The UCLA experience, πίνακας 6).

(IORT) χειρουργικής και εξωτερικής ακτινοθεραπείας.

Στην αναδρομική μελέτη του Gieschen και συνεργατών⁷⁰ γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων από 17 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική εξωτερική ακτινοθεραπεία, χειρουργική και διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (IORT) με τα αποτελέσματα από 17 επίσης ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοθεραπεία και μόνον χειρουργική. Τα αποτελέσματα όσον αφορά στον το-

πικό έλεγχο και την επιβίωση ήταν σαφώς υπέρ της ομάδας της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Heyman J. The Radiumhemmet method of treatment and results in cancer of the corpus of the uterus. *J. Obstet. Gynaecol Br Emp* 1936;43:655
2. Heyman J, Reuterwall O, Benner S. The Radiumhemmet experience with radiotherapy in cancer of the corpus of the uteri. *Acha Radiol* 1941;22,14
3. MacComb WS, Fletcher GH. Planned combination of Surgery and radiation in treatment of advanced primary head and neck cancers. *Ann Surg* 1957;77:397-414
4. Bagshaw MA, Thompson RW. Elective irradiation of neck in patients with primary carcinoma of head and neck. *JAMA* 1971; 456-458
5. White EC, Fletcher GH. Surgical experience with [reoperative irradiation for carcinoma of the breast. *Ann Surg* 1962;155: 958-956
6. Fletcher GH. The evaluation of the basic concepts underluing the practice of radiotherapy from 1949 to 1977. *Radiology* 1978;127:3-19
7. Fletcher GH. Irradiation of subclinical disease in the draining lymphatics *Int J Rad oncol Biol phys* 1984;10:939-942
8. Amdur PS, Parsous JT. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications *Int J Rad oncol Biol phys* 1989; 25-36
9. Pollack A, Zagars GK. Preoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas a matter of presentation *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:563-572
10. Peters LS. Applying radiobiological principles to combined modality treatment of head and neck cancers-the time factor *Int. J. Rad Oncol Biol Phys* 1997;39:831-836
11. Withers HR, Sunwinski R. Radiation dose response for subclinical metastases. *Semin Radial oncol* 1998;8:224-228
12. Suit HD et al. Preoperative, intraoperative and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma cancer 1985;55:2659-2667
13. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlaman L, Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomised trial and an evaluation of secondary effects. *Dis Colon Rechum* 1993;36:564-572
14. Vanderebrouck C, Sancho H, Lefur R, et al. Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx *Cancer* 1977;39:1445-1449
15. Tupchong L, Scott CB, Blitner PH et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term Follow up of RTO study 73-03. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1991;20:21-28
16. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W. Preoperative irradiation affects functional results of the surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon rectum* 1998;41:543-551
17. Bromley L, Szur L. Combined radiotherapy and resection for carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1955;5:937. Abstract
18. Shields TW, Higgins GAS, Lawtout R, et al. preoperative X-ray therapy as an adjuvant in the treatment of bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1982;50:1713
19. Warram J. preoperative irradiation of cancer of the lung. Final report of a therapeutic trial. A collaborative study *Cancer* 1975;36:914
20. Albain KS, Rusch VW, Crawley JJ. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) and IIIB NSCLC: Mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880
21. R. Kowaki, C. Scott, D. Ettinger. Randomized study of chemotherapy/radiation therapy combinations for favourable patients with locally advanced inoperable NSCLC-RTOG 92-01 *Int J Radit oncol Biol Phys*

- 38(1997) 149-155
22. A. Chain KS, Swann RS, Rusch VR et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy versus CT/RT followed by surgical resection for phase III A (PN2) NSCLC: outcomes update of North American intergroup 0139 (RTOG 9309) *J Clin Oncol* 2005; 23: 165 (abstr # 7037)
 23. N.C. Choi, RW. Carey, W. Daly et al. Potential impact on survival of improved tumor down staging and resection rate by preoperative twice – daily RT and concurrent CT in stage IIIA NSCLC. *J Clin Oncol* 15(1997) 712-722
 24. Rusch VW, Giroux DJ, Kem et al. Induction chemoradiation and surgical resection for non–small cells carcinomas of the superior sulcus: Initial results of SWOG 9416 *J thorac cardiovas Sug* 2001; 121: 472.
 25. Shaw R, Paulsou DL, Kee J. Treatment of the superior sulcus tumor by irradiation followed by resection *Ann Surg.* 1964; 154: 29
 26. Swain S, Lippno M. Locally advanced breast cancer: The National cancer Institute experience. In: Ariel IM, et al. *High-risk Breast cancer: Therapy.* Berlin: Springer-Verlag; 1991: 416
 27. Schnartz GF, Birchansky et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for LACB *Cancer* 1994; 73: 362
 28. Perez CA, Graham ML, Taylor ME. Management of locally advanced carcinoma of the breast: Part I, Non-inflammatory. *Cancer* 1994; 74: 453
 29. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 4: 452-461, 1997
 30. Liao Z, Strom EA et al. Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: Effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence. *Int J Radiat and Biophys.* 2000; 47: 1191
 31. Peter CA, Fields JN et al. Management of LACB Part II Inflammatory carcinomas. *Cancer* 1994; 74: 466
 32. Nygaard K, Hageus, HS. Preoperative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized study of preoperative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992; 16: 1104
 33. Arnott SJ, Dunkon W. Preoperative RT in esophageal carcinoma: A meta-analysis using individual patient data (esophageal cancer collaborative group) *Int J Rad. Oncol. Bil Phis* 1998; 41: 579
 34. Urba SG, Orringer MB. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 305
 35. Zhang ZX, Gu XZ. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of the gastric cardia, Re-poutou 370 patients *Int J Tadiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 929
 36. Mausfield PF, Lowy AM et al. Preoperative chemoradiation for potentially resectable gastric cancer. *Proc ASCO* 2000; 19: 246a (abstract)
 37. Nord HJ, Brady PG. et al. Diagnostic laparoscopy guide lines for clinical application. *Gastro Intest Endosc.* 2001; 54: 818.
 38. Pilepich MV, Miller HH. Preoperative irradiation in carcinoma of the pancreas. *Cancer.* 1980; 46: 1941
 39. Jessup JM et al. Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma: *Arch Surg* 1993; 128: 559
 40. Ishikawa O, et al: Clinical and histological appraisal of preoperative irradiation for adenocarcinoma of the pancreaticoduodenal region. *J Surg Oncol* 1989; 40: 143
 41. Pahlman L, Glimelius B. Pre or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomised multicenter trial. I: *Ann Surg.* 1990 Feb; 211(2): 187-95
 42. Pahlman L, Glimelius B. The Swedish Rectal cancer Trial Group (1997) Radiotherapy Rectal cancer *N. Engl J Meet* 337: 346-348

43. Skibber JM, Hoff PM. Cancer of the rectum. In Devita V.T., Hellman S, 6th ed Cancer: Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincot, 2001: 1271
44. Camma C, Giunta M et al. Preoperative Radiotherapy for resectable cancer. A meta-analysis. *J Amor Med Assoc.* 2000; 284: 1008
45. Colorectal cancer collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer. *Lancet* 2001; 358: 1291
46. Kapiteijn E, Marihneu CAM, Nagtefaal ID et al. Preoperative RT cautioned with TMR for respectable rectal cancer. *N. Engl J Med* 2001; 345: 638
47. Minsky BD. Myltiolisciplinary management of resectable rectal cancer. *Oncology* 1996; 10: 1701
48. Minsky BD, Cohen AM et al. Combined modality therapy of rectal cancer: Decreased acute toxicity with the preoperative approach *J Clin Oncol* 1992; 10: 1218
49. Saner R, Fietkau R, Martis P. Adjuvant and Neoadjuvant radiochemotherapy for advanced rectal cancer. First results of the German multicenter phase III trial. *Int J Radial Oncol Biol Phys* 2000; 48: 119 (abstract)
50. Roh MS, Pefrelli N, Neiland H. Phase III randomized trial of preoperative vs postoperative multimodality therapy in patients with carcinoma of the rectum (NASBP R-O3). *Proc ASCO* 2001; 20: 123a (abstract)
51. Boileau MA, John DE: Bladder carcinoma. Results with preoperative radiation therapy and radical cystectomy. *Urology* 1980; 16: 560
52. Herr HW et al. Preoperative irradiation with and without chemotherapy as adjunct to radical cystectomy. *Urology.* 1985; 25: 127
53. Montie JE, Straffou RA: Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 1984; 131: 477
54. Anderstrom C, Nilsson S, et al. A prospective randomised study of preoperative RT with cystectomy or cystectomy alone for invasive bladder carcinoma. *Eur Urol* 1983; 9: 142
55. Housset N, Madard. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A prospective study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2150
56. Itoku KA, Stein BS. Superficial bladder cancer. *Haemat oncol Clin North Am.* 1992; 6: 94
57. Vikram B, Malamuds, et al. A pilot study of chemotherapy alternating with twice-a-day accelerated radiation therapy as an alternative to cystectomy in muscle infiltrating (T2 T3) cancer of the bladder. Preliminary results *J Urol* 1993; 151: 602
58. Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1985; 56: 475
59. Hintz BL, Miller WE. Adjuvant role of radiation in soft tissue sarcoma in adults. *J Surg Oncol* 1977; 9: 329
60. Suit HP, Proppe KH et al. Preoperative radiation therapy for sarcoma of soft tissue. *Cancer* 1981; 47: 2269
61. National Institute of Health. Limp sparing treatment of adult soft tissue sarcomas and osteosarcomas. *Natl Inst Health Consens Dev Conf Consensus statement.* 1985; 5:18
62. Nielsey OS, Cumminys B et al. Preoperative and postoperative irradiation of soft tissue sarcomas: Effect on radiation field size. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1595
63. Barkley HT, Marhu RG. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative radiation and conservative surgical resection. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1988; 14: 693
64. Suit HD, Spiro IJ: The role of radiation in patients with soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 1:592-598, 1994
65. O' Sullivan B, Davis AM, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcoma of the limbs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2235
66. Edmonson JH et al. Chemotherapy, irradiation and surgery for function – preserving therapy of primary extremity soft tissue sarcomas: Initial treatment with ifos-

- famide, mitomycin doxorubicin and cisplatin plus Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor. *Cancer* 2002; 94: 786
67. Kraybill NG, Spiro I et al. (RTOG) 95-14: A phase II study of neoadjuvant and RT in high risk (HR), high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremity and body wall: A preliminary report. *Proc ASCO*, 2001;20: 348a
 68. Eilber F, Rosen E, et al. Preoperative therapy for soft tissue sarcoma. *Hematol and clin North Ann.* 1995;9: 817
 69. Schray MF, Sim FH. Soft tissue sarcoma: intergration of brachytherapy, resection and external irradiation. *Cancer* 1990; 66: 451
 70. Giesecheu HL, Spiro IJ et al: Long term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 50: 127