

Obsevanje benignih bolezni z ionizirajočimi žarki

Boris Jančar

Uvod

Ionizirajoče sevanje, ki ga poznamo že več kot 100 let, se že od začetka uporablja za zdravljenje. V prvem obdobju so z njim zdravili celo vrsto bolezni. Obsevali so dosti več benignih bolezni (bb), kot malignih, zlasti trdovratne glivične okužbe kože, gnojna vnetja, degenerativna in revmatična obolenja, povečane bezgavke na vratu pri otrocih in odraslih ter druge bolezni, za katere tedaj ni bilo drugega učinkovitega zdravljenja. Več desetletij je bilo obsevanje bb splošna praksa. Tako je bilo na primer leta 1925 v nizozemskem radioterapevtskem središču v Leidenu obsevanih 37 bolnikov zaradi malignih tumorjev, 143 pa zaradi bb. V Rotterdamu za leta 1948 obsevali 857 bolnikov z rakom in 3348 z bb. (1)

Akutni sopojavi so bili prehodni in na videz nepomembni, o poznih posledicah sevanja ni bilo nič znanega. Obsevanje so pri ponavljajočih se boleznih ali simptomih nekritično vedno znova uporabljali, do zelo visokih skupnih odmerkov, kar je povzročilo kronične atrofične spremembe kože in celo razjede. Večinoma so bili nič hudega sluteči poskusni kunci in prve žrtve so bili navdušenci in pionirji zdravljenja z obsevanjem. Ker je pri vsakem obsevanem bolniku tudi zdravnik, ki je izvajal obsevanje, pogosto prejel manjši odmerek sevanja, so bili skupni odmerki zelo visoki. Že 8 let po začetku zdravljenja z obsevanjem je bila opisana akutna poškodba roke, ki je vodila v kronične spremembe in vznik raka v močno obsevanem predelu. Prava teža poznih posledic pa se je pokazala v 50. in 60. letih, ko se je pokazalo tveganje, da lahko pride do novega raka, predvsem levkemije. Raziskava pri 14.554 bolnikih, obsevanih zaradi ankiloznega spondilitisa, je pokazala, da jih je 52 umrlo zaradi levkemije in 15 zaradi aplastične anemije. Po epidemioloških podatkih bi pri neobsevani populaciji te bolezni pričakovali samo pri 6 ljudeh. Podatki o odmerkih in volumnih obsevanega kostnega mozga pri teh bolnikih so pomanjkljivi, zato danes zanesljiva ocena tveganja ni mogoča.

Bolezni, ki so se pokazale pri preživelih žrtvah Hirošime in Nagasakija, pa so povezale posledice eksplozije atomske bombe in zdravljenje z obsevanjem v sinonim, ki se ga slednje še danes ni uspelo znebiti, čeprav je velika razlika med enkratno silovito eksplozijo sproščene moči atomov in dolgotrajnim natančnim odmerjanjem razmeroma nizkih odmerkov sevanja pri zdravljenju.

Večina terapevtov je zato v grozi odskočila od nadaljnega obsevanja benignih bolezni, saj je po splošni oceni samo obsevanje »zahrbtno« maligne bolezni opravičevalo

tveganje zdravljenja z radioaktivnim sevanjem. Poleg tega so sčasoma za veliko »benignih«, vendar bolečih, motečih in drugače neprijetnih bolezni v nadaljnjih desetletjih odkrili nove, učinkovite načine zdravljenja, ki so tudi prispevali, da se je zdravljenje z obsevanjem opustilo. Uvedba antibiotikov v klinično prakso je na primer skoraj povsem izkoreninila obsevanje bakterijskih vnetij. Sprememba se je pokazala tudi v poimenovanju, saj je večina radioterapevtov (radiotherapist) spremenila svoj naziv v onkolog (radiation oncologist).

Opustitev obsevanja benignih bolezni pa le ni bila tako vsesplošna, kot se je sprva zdelo. Posamezni zdravniki, ki so zaupali svojim izkušnjam in uspehu pri zdravljenju posameznih benignih bolezni, so obsevanje še uporabljali.

V posameznih državah in radioterapevtskih središčih se zelo različno odločajo, katere benigne bolezni bodo obsevali z ionizirajočimi žarki. To se je pokazalo v anketi o zdravljenju bb z obsevanjem, ki jo je EORTC izvedla leta 1996. V vprašalniku, na katerega je odgovorilo 508 središč iz Evrope in Amerike, je bilo naštetih 28 najpogostejših benignih bolezni, za katere je bilo znano, da jih v posameznih državah ali središčih obsevajo.

Najpogosteje obsevane benigne bolezni in spremembe so: keloidi, endokrini orbitopatija, heterotopna osifikacija, agresivne fibromatoze, pterigij, degeneracija makule, artroze, histiocitoza, tendinitis, bursitis, angiofibrom nosnega žrela, ameloblastom, piogeni granulom in druge.

Analiza odgovorov je pokazala velike razlike med posameznimi središči v različnih državah ter celo v isti državi. Skrajni primer teh razlik je npr. bolezen, ki se v neki državi zelo pogosto zdravi z obsevanjem, v drugi pa se takšno zdravljenje obravnava skoraj kot šarlatanstvo. (1)

Prvo posvetovanje o obsevanju bb, ki je bilo v Bruslju konec leta 1999, je bilo sklicano, da bi se izkušnje, ki so jih v desetletjih zdravljenja z obsevanjem zbrali posamezni radioterapevti in središča, kritično analizirale in da bi se doseglo soglasje o indikacijah za obsevanje.

Keloidi, endokrini orbitopatija, heterotopna osifikacija, pterigij in agresivne fibromatoze so bolezni, za katere je splošno sprejeto, da se zdravijo z obsevanjem. Pri degenerativnih boleznih, hemangiomih in angiofibromih nosnega dela žrela, arteriovenskih malformacijah, pa so glede primernosti zdravljenja z obsevanjem opazne razlike med posameznimi državami. Adamantinomi, anevrizmatske kostne ciste, angiomi, hidradenitis, furunkuloza, glivične okužbe, sarkoidoza, bradavice, piogeni granulomi se v nekaterih središčih obsevajo, drugod pa ne. (2)

Bolezni in spremembe, ki se v Evropi najpogosteje obsevajo, so:

Endokrina orbitopatija (eo)

Eo je bolezen, ki je klinično opazna pri 20–40 % bolnikov z hipertireozo, s preiskavami pa subklinično prisotnost bolezni dokažemo skoraj pri vseh bolnikih. Navadno se pojavlja na obeh očesih s proptozo, oteklino periorbitalnega tkiva, prizadetostjo očesnih mišic in pritiskom na očesni živec.

Obsevanje je ustaljeno zdravljenje. Sevanje deluje na limfocite, ki infiltrirajo retroorbitalni prostor, ter zmanjša proliferacijo fibroblastov in tvorbo glikozaminoglikanov. Indikacije za zdravljenje so aktivna, napredovala bolezen, pri kateri so prizadete očesne mišice, in optična nevropatija. Diabetična retinopatija in prejšnja kemoterapija sta kontraindikaciji. Bolniki obsevanje navadno prenesejo brez težav, prehodno vzplamtitev vnetnih znakov pa preprečimo s kortikosteroidi. Siva mrena je zelo redka, retinopatija pa samo pojavi samo pri odmerkih, ki so dosti višji, kot ti, ki se uporabljajo za eo.

Učinkovitost obsevanja orbite je bila preverjena z randomizirano, dvojno slepo študijo. 30 bolnikov je bilo obsevanih z odmerkom 20 Gy, pri kontrolni skupini, v kateri je bilo 30 bolnikov, pa je po povsem enakem postopku bilo izvedeno lažno obsevanje. Merili so proptozo, oteklino in retrakcijo vek. Pri obsevani skupini je bilo izmerjeno jasno klinično izboljšanje v 63 %. Razlika v primerjavi z neobsevano skupino je bila statistično pomembna.

Raziskave so pokazale, da odmerki, večji od 20 Gy, s standardno frakcionacijo niso nič učinkovitejši, povečajo pa možnost stranskih učinkov in zapletov. Obsevani so celotna orbita, zrklo in insercija mišic, izognemo pa se leči.

V nobeni opravljeni študiji ni bilo opisano, da bi bil sprožen nov rak. (2, 3, 4, 5)

Profilaktično obsevanje po operaciji pterigija

Pterigij je fibrovaskularno razraščeno tkivo veznice, navadno v notranjem očesnem kotu, zelo redko pa tudi v zunanem. Po operaciji se bolezen ponovi pri 20–30 % bolnikov, po pooperativnem obsevanju pa le pri 1,4 % bolnikov, kot poroča Van den Brenk, ki je obseval 1300 pterigijev pri 1064 bolnikih. Objavljenih je veliko raziskav o učinkovitosti pooperativnega obsevanja pterigija s stroncijem, vendar je med njimi samo ena dvojno slepa randomizirana raziskava. Po operaciji obseva se predel veznice, kontaktno s Sr90-aplikatorjem (radioaktivni stroncij je sevalec β-žarkov). Obsevanje naj bi bilo v 24 urah po operaciji, po eni od raziskavi pa je bil rezultat pri obsevanih v 8 urah po operaciji boljši kot v 16 do 24 urah. Navadno obsevajo z več odmerki, enkrat na teden. Enkratno obsevanje z visokim odmerkom je povezano z večjim tveganjem in je večinoma opuščeno. (2, 3, 4, 5)

Starostna degeneracija rumene pege

Starostna degeneracija rumene pege (sdrp) je najpogostejši vzrok slepote v starosti. Pogostnost raste s starostjo, saj je

med 65. in 74. letom 11 %, po 75. letu pa 28 %.

Eksudativna oblika (wet type) nastane, ko žilje preraste Bruchovo membrano, raste pod mrežnico in povzroča krvavitve ter odstop mrežnice. Edino zdravljenje pri izbranih bolnikih je fotokoagulacija z laserjem, po kateri se bolniku poslabša vid ter ostane stalen skotom.

Obsevanje zavre proliferacijo endotelnih celic, zmanjša vnetje ter morda povzroči obliteracijo žil. Tehnika obsevanja je nekoliko zahtevnejša, saj je treba obsevati samo mrežnico, izogniti pa se je treba drugim občutljivim strukturam v orbiti.

Začetni rezultati so bili zelo obetavni; po obsevanju se je vid izboljšal pri 80 % bolnikov. Po 12 do 18 mesecih spremljanja pa v večini študij ni bilo razlik med obsevano in kontrolno skupino.

Končna ugotovitev več študij je, da obsevanje z nizkim odmerkom začasno stabilizira propadanje vida pri sdrp (»wet type«), vendar je učinek le prehodan. Zdravljenje sdrp z obsevanjem je zato večinoma opuščeno.

Heterotopna osifikacija

Heterotopna osifikacija (ho) je atipična osifikacija zunaj normalne kosti, ki se dogaja v mišicah in vezivu po poškodbah, operaciji ali opeklini. Ho nastane po zlomu acetabula, po poškodbah hrbtnjače ter pri paraplegičnih bolnikih. Po presaditvi popolne endoproteze kolka se ho pojavi pri 65 %, pri protezi komolca pri 50 %, pri kolenu pa 9 % bolnikov. Pri bolnikih z že prej znano ho na drugih sklepih pa je pogostnost več kot 80 %. Patogeneza tega zapleta ni pojasnjena in individualnega tveganja pri posameznem bolniku ne moremo oceniti. Trenutno veljavna hipoteza pravi, da se zaradi poškodbe in kirurškega posega sproži pluripotentna mezenhimska celica, ki se nato diferencira v osteogeno »prekurzorsko« celico. Znani dejavniki tveganja so ho na drugih sklepih, hipertrofični osteoarthritis, spondilitis ankilosans, sladkorna bolezen ter alkoholizem. Ho se pojavi 3–6 tednov po operaciji in je po približno 3 mesecih končana, čeprav tedaj še ni popolnoma kalcinirana.

Zdravljenje ho je kirurško; indicirano je pri bolnikih z bolečinami ali zmanjšano gibljivostjo. Uspešnost kirurškega zdravljenja je slaba. Splošna profilaksa je torej priporočljiva po poškodbah ali operacijah, kjer lahko pričakujemo pojav ho.

Obsevanje kot profilakso ho uporabljajo v bolnišnicah po vsej Evropi in ZDA. Poročila izvirajo iz radioterapevtskih središč na univerzah Essen, Karlsruhe, Innsbruck, Lausanne, Cremona, Frankfurt, Birningham, Baltimore in drugih. Obsevanje uporabljajo pri operacijah kolkov, kolen in drugih sklepov.

Na univerzi v Essenu so s serijo randomiziranih študij ugotovili, da sta predoperativno in pooperativno obsevanje pri preprečevanju ho enako uspešna. Po razvrstitvi essenske univerze ločimo bolnike po stopnjah tveganja za nastanek HO v naslednje skupine:

»visoka stopnja tveganja« – bolniki z ipsi ali kontralateralno ho

- »srednja stopnja tveganja« – hipertrofični osteoartritis, večkrat operirani bolnikifrakturna acetabuluma, Mb: Paget, Mb. Bechterew
- »nizka stopnja tveganja« – bolniki z displazijo, osteofiti

V seriji prospektivnih randomiziranih študij na Univerzi v Würzburgu se je pokazalo, da je po presaditvi kolčne endoproteze uspešna profilaksa ho z indometacinom ali diclofenacom, in sicer takoj po operaciji, če traja vsaj 7 dni. Najboljši profilaktični ukrep pa je obsevanje. Oba načina preprečita resnejšo ho. V Würzburgu preventivno obsevajo bolnike, pri katerih je uporaba nesteroidnih antirevmatikov (nsar) kontraindicirana. Po izrezu ho uporabljajo kombinacijo obsevanja in nsar.

Obsevanje je torej učinkovita preventiva ho. Optimalen čas za profilaktično obsevanje je 4 ure ali manj pred operacijo ali do 48 ur po operaciji, po nekaterih avtorjih tudi do 72 ur. Obsevamo operirani predel z varnostnim robom, uporabljamo pa energije v megavoltnem razredu. (2, 3, 4, 5)

Tudi profilaksa z nsar je uspešna, treba pa je oceniti, kolikšno je tveganje za nastanek vnetja želodčne sluznice, krvavitve iz prebavil in agranulocitoze. Podatkov o tem tveganju je zelo malo.

Agresivne fibromatoze

Fibromatoze so benigni tumorji veziva, ki so histološko podobni spektru sorodnih bolezni, kot so keloidi, Dupuytrenova kontraktura, Peyronijeve bolezen, palmoplantarne fibroza in myositis osificans fibrosa. Nastanejo v vezivu in aponevrozah na kateremkoli mestu na telesu, najpogosteje na trupu in okončinah. Pojavljajo se pri mladih ljudeh, navadno okoli 30. leta. Rastejo počasi ter infiltrativno, omejitvev proti zdravemu tkivu je nejasna. Pogosto infiltrirajo mišice, obrastejo žile in živce ter prirastejo na kost. Tumorozne spremembe so neboleče, zato bolniki zelo pozno iščejo pomoč, ponavadi šele tedaj, ko so tumorji že zelo veliki. Zaradi lokalno invazivne rasti je upravičeno ime agresivna fibromatoza, saj je smrtnost pri teh tumorjih, ki so sicer uvrščeni med benigne, 1–2 %. Epidemiološke študije ocenjujejo, da se ti tumorji na leto pojavijo pri 2–4 ljudeh na milijon oseb.

Navadno se za zdravljenje uporablja resekcija s širokim varnostnim robom. Vnovična razrast po operaciji je zelo pogosta, pojavi se pri 40–90 % bolnikov. Če se bolezen ponovi, je po novi resekciji indicirano pooperativno obsevanje. Tumorji, ki jih ni mogoče odstraniti z operacijo, se zdravijo samo z obsevanjem. Ewing je že leta 1928 poročal, da lahko z obsevanjem dosežemo zmanjšanje fibromatoz.

Obsevanje je zelo učinkovito zdravljenje, uspeh dosežemo v 80 %. Zmanjševanje tumorjev po obsevanju je počasno, navadno traja več mesecev ter celo let. Pri dolgoročnem spremljanju bolnikov se je izkazalo, da je samo obsevanje enako učinkovito kot kombinacija obsevanja in operacije.

Keloidi

Keloidna brazgotina je prekomerna razrast vezivnega tkiva, ki nastane v podkožju in je navadno posledica poškodbe

kože, najpogosteje po kirurškem posegu. Vzroka za nastanek ne poznamo, morda nastane zaradi trakcije brazgotine. Klinično se kaže kot groteskno hipertrofiran rdečkast tumor, ki se po operaciji ali poškodbi širi preko brazgotine. Videz brazgotine se s časom ne izboljša. Poelg tega, da je neprijetnega videza, pogosto srbi, lahko pa povzroča tudi funkcionalne motnje. Standardno zdravljenje je kirurško, vendar ni preveč uspešno. Po operaciji se ponovi v 50–80 %. Zaradi slabega uspeha operacije se je razvilo več vrst dodatnega zdravljenja: injekcije kortikosteroidov, silikonski gel, kompresijska oblačila, stalen pritisk po operaciji in druge. Noben pa ni posebnost uspešen, saj je ponovitev več kot 50 %.

Keloidi lahko zdravimo z obsevanjem. Najboljši uspeh dosežemo s pooperativnim obsevanjem v 24 urah po operaciji; uspeh je približno 80 %. Zdravljenje keloidov brez predhodne operacije je manj uspešno, vendar nekateri avtorji poročajo o zelo dobrem uspehu celo pri keloidih, ki so bili obsevani celo eno leto po nastanku. Keloidi, nastali po opeklini, se zdravijo manj uspešno kot tisti, ki so nastali po operaciji ali mehanski poškodbi.

Bursitis in tendinitis

Epicondylitis humeri (eph) in peritendinitis humeroscapularis (phs) sta degenerativni bolezni vezivnega tkiva, ki prizadaneeta narastišča tetiv komolca in ramena. Eph je znana tudi pod popularnimi imeni, kot so »teniški komolec« in »komolec igralcev golfa«, bolj strokovno pa kot insercijski tendonitis. Njegov nastanek skuša razložiti več hipotez, vendar so morfološke spremembe najdene le redko. Značilna bolečina nastane pri hudih obremenitvah, npr. pri mesarji ali tesarjih, pa tudi pri finih gibih. Slabo obvladane tehnike športa pretirano obremenijo mišice podlakti, kar tudi povzroči značilno bolečino pri prej omenjenih športih. Različni klinični testi, kot so Thomsenov test stiska roke, Talbotov test s pritiskom ter Coenenov test »tleska s prsti«, se uporabljajo zato, da bi izzvali bolečino in postavili diagnozo.

Bolnik se navadno začne zdraviti z nesteroidnimi antirevmatikami (nsar) lokalno in sistemsko, pogosto skupaj s kortikosteroidi. Postopno preide vse vrste zdravljenja, od fizioterapije, različnih vrst neionizirajočega sevanja do akupunkture. Njihov dolgoročni uspeh je vprašljiv, kot je pokazala pred kratkim objavljena nizozemska študija. (41) Kljub dokazanemu učinku se vsaj v Evropi obsevanje uporablja kot zadnji terapevtski poskus, pri nas pa obsevanja pri teh boleznih sploh ne uporabljamo.

Od številnih objavljenih študij je značilna študija, izvedena v Essnu in Erlangenu.

Zdravili so 156 bolnikov s 182 bolečimi mesti (zaradi obojestranskih težav), torej 83 bolnikov s 93 bolečimi komolci in 73 bolnikov z 89 bolečimi ramami, pri katerih so bili vsi drugi načini zdravljenja neuspešni. Bolniki so bili zdravljeni z anestetiki, steroidi, tako lokalno kot sistemsko, z različnimi načini imobilizacije, fizioterapije ter akupunkturo in lokalno kirurgijo. 45 bolnikov z eph je moralo zaradi bolezni spremeniti delovno mesto, 14 jih je bilo upokojenih zaradi bolečin. Med bolniki s phs jih je bilo

61 močno omejenih pri poklicni dejavnosti. Pred obsevanjem so bili pregledani po prej izdelanem interdisciplinarnem programu, v sodelovanju z ortopedom. Bolečine, omejeno gibljivost sklepov in druge znake, so ocenili in dokumentirali z različnimi ortopedskimi parametri in merilnimi sistemi. Enake preiskave so ponovili 6 tednov po obsevanju in ob naslednjih kontrolah. Bolnike so spremljali najmanj 1 leto, povprečno pa 4 leta. Obsevanje so izvedli v dveh delih, med katerima je bilo 6 tednov. Obsevali so samo prizadeti epikondil. Pri 43 bolnikih, pri katerih je bilo 50 komolcev s phs, in pri 39 bolnikih, ki so imeli 44 komolcev z eph, je bil odgovor popoln, torej so bolečine povsem prenehale, pri 24 komolcih in 28 ramah pa je prišlo do zelo dobrega izboljšanja. Pri 17 bolnikih (19 komolcev) ter 5 bolnikih (5 ram) je bila potrebna operacija. Po njej je bilo 9 eph in 1 phs izboljšanih, pri 10 eph in 4 phs pa je bilo izboljšanje minimalno ali ga sploh ni bilo. 20 % neuspeh zdravljenja pri bolnikih, ki so bili izbrani zato, ker noben drug način zdravljenja ni bil uspešen, lahko ocenimo kot dokaz učinkovitosti obsevanja pri omenjenih boleznih.

Poročila o povzročitvi levkemije z obsevanjem se navajajo kot razlog, da bi se temu učinkovitemu zdravljenju izogibali. Vendar v literaturi ni niti enega primera, ki bi pokazal, da je prišlo do malignoma zaradi obsevanja z majhnimi dozami, kakršne se uporabljajo pri zdravljenju teh degenerativnih boleznih.

Dupytrenova kontraktura (dk)

Za dk podobno kot za keloide ne poznamo vzroka nastanka. Bolezen je omejena na kite fleksorjev na dlani in se ne širi na zapestje. Pojavi se na eni ali obeh rokah. Dk je evolutivna bolezen, katere potek je agresivnejši pri mlajših bolnikih ter na bolj aktivni roki. Začne se kot kontraktura, končna posledica pa so upognjeni prsti, zaradi česar je roka neuporabna. Podobne spremembe se pojavljajo tudi drugod po telesu (Mb. Peyronie na penisu, na plantarni fasciji). Klasično zdravljenje, ki ni dosti učinkovito, obsega kompresivni povoj, steroide, silikonski gel ter presaditev kože. Kirurško zdravljenje je težavno in le redko uspešno, ker odpravi le kontrakturo. Bolnikova reakcija na operacijo je nepredvidljiva, zato je db opisana kot nerešen kirurški problem.

Na univerzi v Erlangenu so z obsevanjem zdravili 168 bolnikov z dk. Pred zdravljenjem so ocenili stopnjo boleznih z razvrstitvijo po Tubiani. Kontrolni pregled eno leto po končanem zdravljenju je pokazal, da je pri 60 % bolnikov prišlo do remisije, pri 36 % do stabilizacije, pri 6 % bolnikov pa do napredovanja boleznih. Reakcije 1. in 2. stopnje so se na koži pojavile pri 12 % in 17 % bolnikov.

Podatki drugih študij kažejo, da je tudi dolgoročni učinek dober in je ponovitev le malo. V začetnih obdobjih je torej zdravljenje z obsevanjem zelo učinkovito.

Peyronijeva bolezen

Bolečo ukrivljenost penisa je Peyronie opisal že leta 1743. Tudi za to ne poznamo vzroka nastanka. Zaradi poškodbe

naj bi prišlo do poškodb drobnih žil, pri osebah z genetsko nagnjenostjo k fibrozi pa do bolezenske fibroze, pri kateri se tvorijo vozlički, trakovi in trde plošče; pri napredovali bolezni pride celo do kalcifikacije. Bolnik ima lahko hkrati tudi Dupytrenovo kontrakturo. Bolečina ter ukrivljenost penisa sta poglavitni težavi, zaradi katerih bolniki iščejo pomoč.

Različne vrste zdravljenja, npr. z vitaminom E, kolhicinom, tamoxifenom, injekcijami kortikosteroidov, kolagenaze ali verapamila v plake, so uspešne pri določenem odstotku bolnikov. Če tako zdravljenje ni uspešno, je indicirana operacija, pri kateri izrežemo plake in popravimo deformacijo penisa.

Mb. Peyronie se zdravi z obsevanjem že od leta 1939. Obsevanje je zelo učinkovito, saj približno 80 % bolnikov po obsevanju nima več bolečin. Ukrivljenost penisa se zmanjša le pri 20–50 % bolnikov.

Zdravljenje je uspešno, ko je bolezen v aktivni fazi, ko pa preide v stabilno, je uspeh obsevanja manjši. Obsevamo z nizkimi odmerki; pri tem v literaturi ni opisanih kroničnih posledic ali sprožitve raka.

Radiacijska sinovektomija z itrijem

Uporabljamo jo kot protibolečinsko zdravljenje pri psoriatičnem in revmatoidnem artritisu ter vilonodularnem sinovitisu, kadar so vse druge vrste zdravljenja neuspešne.

Itrij (90Yt) je radioaktivni izotop, ki se uporablja za radiacijsko sinovektomijo. Zdravljenje se danes uporablja le v redkih središčih, vendar je po poročilih avtorjev zelo uspešno. Itrij je beta sevalec z razpolovno dobo 2,5 dneva. Ker je ta izotop pri sobni temperaturi tekoč, se vbrizga v sklep. Učinek je zelo dober, saj traja remisija najmanj eno leto, navadno pa več let. Sklepi, primerni za tako zdravljenje, so: kolk, koleno, rama, zapestje, gleženj.

C. Roch-Berry je zdravil 472 sklepov z injekcijami itrija v sklep. Najboljši odgovor (100 %) je bil pri zdravljenju kolka, ki je povprečno trajalo 25 mesecev, nekoliko slabši pri zdravljenju kolena – 80 %, (55 mesecev), najslabši, 76 %, pa pri zdravljenju rame, pri čemer je učinek povprečno trajal 65 mesecev. Avtor je mnenja, da je tako zdravljenje učinkovito, tako bolnik kot terapevt pa sta izpostavljena le nizkemu odmerku sevanja.

Trn petnice

Trn petnice zraste na podplatu, največkrat na narastišču tetive na petnico (tuberculum mediale calcanei), redkeje pa raste dorzalno v ahilovo tetivo.

Najpogosteje se ta bolezen pojavi v starosti, vzrok nastanka pa je še vedno sporen. Splošno drži, da je razlog za nastanek nefiziološka obremenitev ali travmatske spremembe v narastišču plantarne aponevroze. Bolečina v peti se lahko širi tako v golen kot tudi naprej proti prstom.

Bolniki imajo težave pri hoji, lahko pa tudi če samo stojijo. Z zdravljenjem naj bi zmanjšali bolečino, ne pa odstranili trn. Navadno se zdravi z različnimi vrstami fizioterapije,

z lokalnimi injekcijami steroidov in lokalnih anestetikov, nsar in ortopedskimi vložki. Pri večini bolnikov bolečina zaradi zdravljenja ali pa spontano preide, pri približno 20 % pa ne odneha niti po daljšem času. Operacija ali obsevanje se uvrščata med skrajne oblike zdravljenja.

Obsevanje je zelo učinkovito zdravljenje, ki se v Evropi uporablja že desetletja, v ZDA in tudi v Sloveniji pa je skoraj opuščeno. Klinična študija univerze v Erlangenu je pokazala, da je obsevanje zelo učinkovito zdravljenje bolečega trna petnice, saj 72 % bolnikov po njem ni imelo več bolečin, pri 22 % pa so se močno zmanjšale. Odmerek sevanja je bil nizek. Analiza podatkov je pokazala, da je uspeh slabši pri bolnikih, ki so prišli na zdravljenje z obsevanjem pozno in pri katerih je bila bolezen že kronična. Avtorji študije menijo, da je trebna po neuspešnem konzervativnem zdravljenju bolnike takoj obsevat.

Največja skrb pri obsevanju bb je seveda tveganje, da bi sprožili nastanek malignoma. V MSKKC v zadnjih 50 letih niso opazili s sevanjem sproženih sarkomov, če je bil odmerek sevanja pod 30 Gy.

Tudi drugod v literaturi ni opisanih primerov takih malignomov pri odmerkih pod 30 Gy, zato je sprejeto mnenje, da je verjetnost, da bi se to zgodilo, zelo majhna.

Obsevanje žlez slinavk pri sialoreji

Pri boleznih motoričnega nevrona (progresivna bulbarna paraliza, amiotrofna lateralna skleroza), včasih pa tudi po kapi je pretirano, stalno nenadzorovano slinjenje huda nadloga, ki močno zagreni življenje bolniku in negovalnemu osebju. Zdravljenje z antiholinergiki ima resne stranske učinke, kirurško zdravljenje pa navadno ni mogoče. Obsevanje učinkovito zmanjša slinjenje in močno izboljša kakovost življenja bolnikov in zmanjša obremenitev osebja. Stranskih učinkov ni; edini stranski učinek so lahko suha usta, če je odmerek sevanja previsok.

Syndroma Frey

Bolezen nastane po operaciji v predelu obušesne slinavke, ker se prekine aurikulotemporalni živec. Kaže se z gustatornim znojenjem in rdečico v senčničem predelu. Alternativno zdravljenje z antiholinergiki je večinoma neučinkovito, kirurško, pri katerem prežemo aurikulotemporalni živec, je le redko uspešno. Z obsevanjem pa znojenje učinkovito preprečimo.

Obsevanje pri ekcemu in luskavici

Obsevanje je zelo učinkovito pri trdovratnih ponavljajočih se ekcemih ter pri oblikah luskavice, ki slabo reagirajo na zdravljenje, zlasti pri obliki acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau, to je pri pustularni luskavici zadnjega prstnega člena, ki je pogosto odporna proti klasičnemu zdravljenju.

Bolnik s tako boleznijo mora biti seveda zdravljen pri dermatologu in šele, ko je ta mnenja, da vse drugo

zdravljenje ni več učinkovito ali pa je povezano s preveč tveganimi stranskimi učinki in zapleti, se odločimo za obsevanje.

Uporabljamo najnižjo mogočo energijo sevanja, pogosto » x-žarke grenz » ali » mehke« X-žarke. Žarki »grenz« so posebnost, saj je njihova razpolovna debelina v tkivu samo 0,2 mm. Obsevanje z njimi ne povzroči niti radiodematitisa niti epilacije ali atrofije. To sevanje učinkuje na Langerhansove celice v koži, ki so ključne za uravnavanje imunskega dogajanja v koži. Akutne posledice zdravljenja so blag eritem ter morda srbenje.

PUVA je kombinacija topičnega ali sistemskega zdravljenja s psoraleni ter obsevanja z ultraviolečnimi žarki A. Uporablja se za zdravljenje luskavice in kožnih T-celičnih limfomov. Izkazalo se je, da je PUVA bolj karcinogena kot ionizirajoče sevanje, saj je dokazano, da pogostnost z njo sproženih primerov kožnega raka raste linearno z odmerkom. Najpogosteje se pojavi ploščatocelični karcinom, redkeje maligni melanom ter zelo redko bazaliom.

Bolnika moramo seznaniti z akutnimi sopojavi zdravljenja ter zagotoviti, da pisno privoli v zdravljenje z obsevanjem. Pri teh odmerkih in pri taki energiji poznih posledic sevanja skoraj ni. Možnost karcinogeneze, ki je sicer zelo majhna, je treba bolniku pojasniti in jo primerjati z zelo resnimi stranskimi učinki in zapleti zdravljenja s kortikosteroidi ali citostatiki ter PUVA.

Možnost, da bi se zaradi obsevanja pojavil kožni rak, je bila preučena v švedski študiji. 14.140 bolnikom, obsevanih z žarki »grenz«, so sledili povprečno 15 let. Obsevali so jih zaradi benignih bolezni, kot so luskavica, kronični ekcem in bradavice. Izkazalo se je, da ni bil izzvan noben maligni melanom. V celotni obsevani populaciji je bilo 8 primerov kožnega karcinoma, ki so se pojavili več kot 5 let po obsevanju. Med temi osmimi bolniki jih je bilo 6 dodatno zdravljenih zaradi svoje osnovne bolezni, za dva pa podatki manjkajo. Štirje od teh bolnikov so se zdravili zaradi luskavice, trije zaradi nevrodermitisa, eden zaradi lichen planus. Trije so bili zdravljeni z arzenom, eden z ortovoltnim obsevanjem, eden s kemoterapijo z MTX in hydroxyureo. Pet jih je bilo zdravljenih tudi s katranom. UV-sevanje je znan karcinogen pri nastanku kožnih karcinomov. Pri teh bolnikih podatki o izpostavljanju UV-žarkom niso znani, razen pri enem, ki je bil zdravljen tudi z UV-obsevanjem.

Med omenjenimi 14.140 bolniki jih je bilo 481 obsevanih z odmerki, večjimi kot 10.000 radov. Pri nobenem od njih niso opazili malignoma.

Pruritus ani et vulvae

Obsevanje srbeče kože je bilo ena najpogostejših indikacij za obsevanje v začetnem obdobju radioterapije. Odmerek sevanja je zelo nizek, učinek pa hiter. Mehanizma terapevtskega učinka ne poznamo, vendar je učinkovitost obsevanja opisana in potrjena. Hess je npr. opisal ozdravitev ali zelo dober umik bolezni po obsevanju pri več kot dveh tretjinah od 123 bolnikov. To obsevanje je bilo

pozneje večinoma opuščeno, predvsem zaradi strahu, da bi zaradi njega nastali kožni karcinomi. Kot kaže v prejšnjem odstavku citirana študija, pa tudi druge, je pri obsevanju z nizkimi odmerki in mehkiimi žarki verjetnost za nastanek novega kožnega raka minimalna, če ne celo povsem teoretična.

Hidradenitis axillaris, paronihija

Obsevanje paronihije in hidradenitisa se v antibiotičnem obdobju zdi anahronizem, vendar je objavljenih veliko člankov, ki potrjujejo uporabo inučinkovitost takega obsevanja. Protivnetno obsevanje z zelo nizkimi odmerki je najučinkovitejše ob prvih znakih vnetja. Do leta 1989 so v Vzhodni Nemčiji (GDR) rutinsko obsevali akutne bakterijske okužbe. Opisujejo hitro (v nekaj urah) zmanjšanje bolečine, otekline in drugih znakov vnetja. Če so obsevali v prvih 24 urah, so dosegli več kot 90 % ozdravitev, pozneje pa se je učinkovitost obsevanja zmanjšala.

Kronične oblike teh bolezni se težko zdravijo in pri izbranih primerih je zdravljenje z zelo nizkimi odmerki sevanja po poročilih več avtorjev zelo uspešno.

Baske je zdravil 231 bolnikov z različnimi stopnjami akutnega ali kroničnega vnetja pazdušnih ekrinih žlez, pri 90 so prej že opravili incizijo. Pri 95 je bilo vnetje akutno, pri 92 kronično, pri 21 grobo nodularno, pri 10 je šlo za napredovalo bolezen z ognjokom, pri 5 pa za flegmonozno vnetje. Popolna ozdravitev je bila dosežena pri 89 bolnikih, močno izboljšanje pri 92. Pri petih je prišlo do spontane perforacije. Samo pri dveh bolnikih obsevanje ni bilo učinkovito.

Limfatične fistule in limfokele

Po operaciji na žilah pri približno 2 % bolnikov nastane limfatična fistula ali limfokela. Konzervativno zdravljenje je pogosto zelo dolgotrajno, včasih pa je spet potrebna operacija.

Obsevanje je zelo učinkovito, ker popoln umik bolezni dosežemo že pri zelo nizkih odmerkih, tudi kadar je bilo konzervativno in kirurško zdravljenje neuspešno.

Na univerzi v Karlsruhe so obsevali 31 bolnikov, 26 s fistulami, od teh dva z retroperitonealno fistulo in pet z limfokelo. Pri 30 bolnikih so fistule ali limfokele izginile, pri enem bolniku pa je bila potrebna operacija z revizijo rane.

Obsevanje bb osrednjega živčevja

Arteriovenske malformacije (avm) v ož se po obdukcijskih podatkih pojavljajo pri 0,6 % populacije. Avm so klobčič nenormalnih arterij in ven, ki nimajo običajnega kapilarnega prehoda. Največja nevarnost je krvavitev. Zdravljenje izbora je popolna ekscizija. Pri globoko ležečih in slabo dostopnih avm (možgansko deblo, bazalni gangliji), kjer dostop za operacijo ni mogoč, uporabljamo embolizacijo in obsevanje. Popolno obliteracijo avm redko dosežemo samo z embolizacijo. Pri avm uporabljamo

tridimenzionalno obsevanje z zelo zapleteno tehniko na linearnem pospeševalniku ali posebne vrste obsevalnih naprav, prilagojenih samo za radiokirurgijo (gamma knife). Navadno obsevamo samo z eno frakcijo z visokim odmerkom. Posledica je obliterativni vaskulitis, ki povzroči zaprtje žile. Uspešnost radiokirurgije je 60–80 %.

Akustični nevrom je benigni tumor osmega možganskega živca. Zdravimo ga lahko kirurško ali pa ga obsevamo. Stereotaktična radiokirurgija se uporablja kot alternativa operaciji. Uspeh je dober, saj dosežemo ozdravitev v 80 %. Z radiokirurgijo navadno ohranimo normalno delovanje obraznega živca, kar je z operacijo uspelo samo pri dveh tretjinah bolnikov. Kombinirano zdravljenje je navadno uspešnejše kot posamično. Študija je pokazala, da pri nepopolni resekciji tumor pri 59 % bolnikov spet zraste. Pooperativno obsevanje zmanjša odstotek ponovitev na 6 %.

Nevralgija trovejnega živca je bolezen, katere zdravljenje je težavno, ponovitve pa pogoste. Zdravljenje s klonazepamom ali karbamazepmom ni zelo uspešno. Kirurško zdravljenje z mikrovaskularno dekompresijo, termokoagulacijo ali blokado živcev prav tako ni zelo upešno, povezano pa je z zapleti ter zelo pogostimi ponovitvami. Radiokirurgija (gamma knife) z visokimi odmerki uspešno zmanjša ali povsem odpravi bolečine pri 77 % oziroma 58 % bolnikov.

Hordom, pilocitni astrocitom, benigni tumorji epifize, benigni meningeom, hemangioblastom so bolezni, pri katerih je operacija prvo zdravljenje. Pri nepopolni resekciji s pooperativnim obsevanjem izboljšamo lokalno kontrolo in delež ozdravljenih bolnikov.

Intravaskularna brahiradioterapija pri obstruktivni koronarni bolezni

Leta 1977 je A. Gruentzig vpeljal perkutano transluminalno koronarno angioplastiko (ptca) kot prvo nekirurško zdravljenje obstruktivne koronarne bolezni.

Že kmalu po uvedbi so ugotovili, da je njena največja slabost vnovična stenoza v zdravljenem predelu, do katere je prišlo pri 30–50 % bolnikov do 6 mesecev po posegu.

Mehanizem nastanka restenoze vključuje elastični »recoil« žile, lokalno tvorbo trombusa, vaskularno remodeliranje z krčenjem žile ter pretiran proces celjenja z neointimalno proliferacijo in sintezo matrixa.

Izum koronarne opornice (stenta), ki močno zmanjša »recoil« ter remodeliranje žile, je izboljšal rezultate ptca in zmanjšal restenozo na 20–40 %, vendar sama koronarna opornica močno pospeši normalno proliferativno reakcijo, ki je odgovor na poškodbo, povzročeno z opornico.

V ZDA na leto zdravijo več kot 500.000 bolnikov s ptca. Restenoza se ob izboljšani tehnologiji pojavi pri 30–40 % bolnikov po ptca z balonom ter pri 20–30 % bolnikov po ptca in vstavitvi koronarne opornice. Z različnimi zdravili so jo skušali zmanjšati, toda uspeh je le delen. Restenoza je zlasti v manjših žilah ter daljših odsekih žil še vedno pomemben dejavnik kardiovaskularne obolevnosti in smrtnosti.



Slika 1. BetaCath sistem (Novoste) za intravaskularno brahiradioterapijo

Številne predklinične študije na živalih (večinoma prašičih) so potrdile učinkovitost endovaskularne brahiradioterapije pri preprečevanju restenoze koronarnih in perifernih arterij. Pionirsko delo je leta 1990 začel Liermann v Frankfurtu, ko je obseval 4 bolnike po femoralni transkutani angioplastiki. V Venezueli je Condado leta 1994 prvi uporabil endovaskularno brahiradioterapijo za obsevanje koronarnih arterij. Sledil je prvi val kliničnih poskusov, ki je potrdil učinkovitost in dolgoročno varnost postopkov, saj bolnikom iz prvih študij sledijo že več kot osem let. Drugi val kliničnih poskusov, katerih večina poteka v ZDA, se končuje oziroma je že končan.

Prestični NEJM je objavil rezultate dveh študij, s katerima so potrdili, da obsevanje po angioplastiki zmanjša restenozo. Študija, pri kateri so uporabljali beta sevanje, je pokazala, da pride po obsevanju celo do povečanja svetline žile. S tem je v ZDA intravaskularna brahiradioterapija dokazala svojo uspešnost. Odraz tega je, da je FDA (Food and Drug Administration) uradno odobrila uporabo dveh sistemov (Beta-Cath, Novoste in ChechMate IRT, Cordis) za rutinsko klinično zdravljenje, s katerim bi preprečevali restenozo pri bolnikih s stentom. V ZDA ocenjujejo, da je vsako leto 150.000 bolnikov, ki so ogroženi zaradi restenoze in pri katerih je potrebna intravaskularna brahiterapija.

Mnenje več uglednih avtorjev je, da je brahiradioterapija je edino fizikalno-tehnično zdravljenje, ki pomembno zmanjša pogostost ponovne zožitve koronark po katerikoli vrsti posega.

Zdravljenje z obsevanjem pa ni omejeno samo na žile v srcu, saj so enako dobre učinke dosegli tudi obsevanju perifernih arterij. Z intravaskularno brahiradioterapijo so zdravili bolnike po angioplastiki stegenskih arterij. Druga področja, kjer se zdravljenje z brahiradioterapijo že klinično preskuša, so jetrne, ledvične, vratne arterije, aorta ter arteriovenske anastomoze, ki so potrebne pri dializi.

V letih 1980 je bila intervencijska kardiologija imenovana »obdobje balona«, devdeseta leta so imenovana obdobje »stent«, zdi se, da bo prvo desetletje novega tisočletja imenovano obdobje intravaskularne brahiradioterapije.

Mehanizmi delovanja ionizirajočih žarkov

Pri obsevanju malignih bolezni dosežemo uspeh zaradi uničenja ali inaktivacije klonogenih malignih celic. Radiosenzitivnost, krivulje odmerka-odgovor, učinek frakcionacije, delovanje kisika in drugi radiobiološki fenomeni so večinoma skladni s kliničnim opažanjem, zato menimo, da je naše razumevanje delovanja sevanja v veliki meri pravilno.

Pri obsevanju bb igrajo vlogo povsem drugi radiobiološki procesi, ki jih večinoma še ne poznamo. Odmerki sevanja so dosti manjši, le 10–20 %, pri protivnetnem obsevanju celo samo 1 % odmerkov, ki jih uporabljamo pri obsevanju raka.

Pri nekaterih bb, kot so meningeomi, akustični nevromi, glomus tumorji, tumorji hipofize, lahko učinek obsevanja vsaj delno razložimo z uničenjem občutljivih celic.

Pri eo učinka ne moremo pojasniti s tem mehanizmom. Limfociti v retrobulbarnem prostoru se namreč lahko hitro nadomestijo z limfociti iz krvnega obtoka, zato delovanja sevanja ne moremo razložiti samo z uničenjem limfocitov.

Pri avm je učinek posledica delovanja na celice intimne žil, vnetje in zaprtje žile. Pri večini drugih bolezni pa delovanja sevanja ne moremo razložiti z uničenjem ali okvaro celic. Dokazano je, da obsevanje spremeni potek celjenja ran, zlasti pretiran odgovor na poškodbo, kar je lepo vidno pri keloidih, heterotopni osifikaciji ter restenozni po angioplastiki. Obsevanje z nizkimi odmerki deluje močno protivnetno, nasprotno pa obsevanje z visokimi odmerki pospešuje vnetje.

Učinke obsevanja bb lahko razvrstimo v več vrst:

- Protivnetni učinek, ki je temelj analgetičnega delovanja pri obsevanju phe, eph, osteoartritis, tudi pri ekcemih in luskavici. Raziskave kažejo, da med vnetjem sevanje deluje na stimulirane makrofage tako, da preprečuje sproščanje dušikovega oksida, za katerega je znano, da ima pri vnetju ključno vlogo.
- Antiproliferatorni učinek pri obsevanju keloidov, heterotopne osifikacije, fibromov, Dupuytrenove bolezni, restenoze. Razložimo ga lahko s tem, da obsevanje zavre proliferacijo celic v kritičnem obdobju zaradi česar ni mogoča naslednja stopnja, ki vodi v diferenciacijo celic.
- Imunomodulatorni učinek, ki povzroči dolgotrajno supresijo lokalnega avtoimunskega procesa, kot npr. pri eo.
- Funkcionalni učinki, ki so najmanj razumljeni. Menimo, da sevanje vpliva na avtonomno živčevje.

Privolitev v zdravljenje

Vsak bolnik, ki ga nameravamo obsevati zaradi benigne bolezni, mora podpisati privolitev. Ta naj vsebuje podatke,

kot so naravni potek bolezni, prognoza, učinkovitost zdravljenja in zapleti. Iz pisne razlage in zdravnikovega pojasnila morajo biti razvidni namen in pričakovani učinek obsevanja ter akutni in kronični stranski učinki in možne posledice. Razlaga mora obvezno vsebovati tudi stohastične učinke, torej tveganje za nastanek novega raka. Razložiti je treba tudi, kakšno je tveganje, da zaradi obsevanja kostnega mozga pride do levkemije.

Po izkušnjah v Italiji bolnike preplašijo besede, kot so »žarki« in »tveganje raka«, zato predlagajo, da bi se izognili tem besedam. V nekaterih središčih bolnike opozorijo, da je tveganje enako kot pri rentgenski preiskavi, npr. pri CT prsnega koša.

Stroški zdravljenja

Za obsevanje bb se najpogosteje uporabljajo ortovoltne naprave, lahko pa tudi telekobalt, linearni pospeševalnik ter pogosto tudi brahiterapija z različnimi izotopi.

O stroških obsevanja bb ni enotne ocene ali priporočil, objavljeni so samo podatki posameznih središč. V Italiji, v bolnišnici »Bielle Hospital« pri Torinu, je približno 71 % vseh bolnikov obsevanih zaradi benignih bolezni. Za leto 1999 so objavili oceno stroškov obsevanja bb v pokrajini Piemont. Za obsevanje enega polja so stroški 26,44 Eu, za načrtovanje pa 40,96 Eu. Za zdravljenje phs, ki obsega pregled, simulacijo, zdravljenje, kontrolo kakovosti in tedenske kontrole, je cena 318 Eu, za ho pa 632 Eu

V ZDA zdravstvena zavarovalnica povrne stroške (reimbursement) za zdravljenje naslednjih bolezni: keloidi (466 \$), endokrini orbitopatija (1302 \$), phs (820 \$), ho (960 \$).

V Nemčiji je v letu 1997 zdravljenje phs ali eph stalo 150 EU. V to zdravljenje so bili vključeni: pregled pred zdravljenjem, enkrat med zdravljenjem in po njem ter 12 frakcij obsevanja. Največ časa, približno 75 %, zdravnik porabi za razlago obrazca za bolnikovo privolitev za zdravljenje.

Članek je prikaz stanja na področju obsevanja bb, zato nisem predstavil redkejših indikacij, kot so obsevanje bradavic, kožni hemangiomi, hemangiomi v očesu, ginekomastijo, rentgensko kastracijo jajčnikov, obsevanje

nosnega pleteža pri trdovratnih krvavitvah pri bolnikih z Mb. Rendu. Osler-Weber, psevdotumor orbite in še nekatere redkejša indikacije.

Podrobnejši podatki o vrstah obsevanja, odmerkih, frakcionaciji, tehnikah obsevanja in podobno verjetno zanimajo samo radioterapevte, zato sem jih skoraj povsod izpustil.

V Sloveniji že desetletja rutinsko obsevamo eo in fibromatoze. Obsevali smo nekaj bolnikov s trnom petnice, hallux valgus, manjše število pterigijev po operaciji, nekaj bolnikov s psevdotumorjem orbite, štiri hemangiome v očesu ter samo tri bolnike s ho.

Za vpogled v trenutno stanje obsevanja bb v Evropi navajam naslednje podatke.

V Nemčiji je bila opravljena anketa o zdravljenju bb od leta 1994 do 1996. Na leto so zaradi bb obsevali povprečno 20.082 bolnikov, od tega 456 z vnetimi boleznimi, 12.600 z degenerativnimi (2711 s phs, 1555 z eph, 1382 s trnom petnice, 2334 z osteoartritisom), 927 hipertrofičnih bolezni, 1210 funkcionalnih bolezni (853 endokrinih orbitopatij) ter 4898 drugih, od teh 3680 profilaktičnih obsevanj pri ho.

Literatura

1. Leer JW, Van Houtte, Davelaar PJ. Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey. *Radiotherapy and Oncology* 1998
2. ESTRO-EORTC meeting on Radiation for Benign Disease: Current Status and Possible Perspectives. Brussels 10-13 Oct, 1999 In: Overgard J editor. *Radiotherapy and Oncology* Amsterdam; Elsevier 1999; 53 (suppl 1)
3. Order S E, Donaldson S S, editors. *Radiation Therapy of Benign diseases*, (2nd, revised edition) Springer Verlag, 1998
4. Meyer JL, Hinkelbein W, editors. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology. The Radiation therapy of Benign Diseases*. San Francisco, Berlin: Karger; 2001
5. Serber W, Dzeda MF, Hoppe RT. *Radiation Treatment of Benign Diseases* In: Perez C A and Brady LW, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology* (third ed.) Philadelphia: J. B. Lippincot Company; 1997.

