



Diretrizes para tratamento de tumores abdominais com radioterapia

AUTORIA: SOCIEDADE BRASILEIRA DE RADIOTERAPIA

Participantes:

Eduardo Weltman
Gustavo Nader Marta
Helena Spíndola Baraldi
Leonardo Pimentel
Marcus Castilho
Maria Aparecida Conte Maia
Maria da Saete Fonseca dos Santos Lundgren
Michael Jenwei Chen
Paulo Eduardo Ribeiro dos Santos Novaes
Rafael Gadia
Robson Ferrigno
Rodrigo Motta
Samir A Hanna
Wilson Almeida

Objetivo

O objetivo dessa diretriz é avaliar a técnica mais adequada de radioterapia para o tratamento dos pacientes com tumores abdominais.

Descrição do método de coleta de evidência

Através da elaboração de três questões clínicas relevantes e relacionadas com a temática proposta, buscou-se apresentar as principais evidências em relação à segurança, a toxicidade e a efetividade das técnicas de radioterapia em questão. A população estudada foi composta por pacientes do sexo masculino e feminino, de todas as idades, portadores de tumores abdominais (de estômago, de pâncreas, de vias biliares e sarcomas) independente do tipo histológico, do estadiamento, do contexto de tratamento (neoadjuvante, radical ou adjuvante) da doença ou da presença de comorbidades. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática da literatura nas bases primárias de informação científica (Medline - Pubmed; Embase -



Elsevier; Lilacs - Bireme; Cochrane Library - Registro de Ensaios Controlados). Todos os artigos disponíveis até o dia 30 de novembro de 2012 foram considerados. Os termos de busca utilizados na pesquisa foram: (Retroperitoneal Neoplasms OR Sarcoma OR Abdomen OR intra-abdominal sarcoma OR abdominal neoplasms OR intra-abdominal neoplasms OR abdominal pelvic OR stomach OR gastrointestinal OR gastric), (Radiotherapy, Conformal OR "3D radiotherapy" OR "tridimensional radiotherapy" OR "3D RT" OR "3DCRT" OR "CRT"), (Conventional radiotherapy OR "2D radiotherapy" OR "2D RT" OR "standard radiotherapy"). Os artigos foram selecionados a partir da avaliação crítica utilizando os instrumentos (escores) propostos por Jadad e Oxford; foram usadas as referências com maior grau de evidência. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão com o grupo elaborador composto por 14 membros da Sociedade Brasileira de Radioterapia. A diretriz foi revisada por um grupo especializado, independente, em diretrizes clínicas baseadas em evidências. Após a sua finalização, a diretriz foi colocada em consulta pública por 15 dias e as sugestões encaminhadas para os elaboradores para a avaliação e consideração no texto final.

Grau de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Conflito de interesse

Nenhum conflito de interesse declarado

Introdução

A radioterapia é utilizada em pelo menos uma fase dos tratamentos nos principais tumores malignos da região abdominal, entre eles o de estômago, de



pâncreas, de vias biliares e nos sarcomas de partes moles.

No câncer de estômago, a radioterapia é realizada após a cirurgia (adjuvante) nos tumores estadiados como localmente avançados¹⁻³(A), nos pacientes com margens positivas e, como tratamento paliativo, nos tumores irresssecáveis e em pacientes com alto risco cirúrgico^{4,5}(B).

No câncer de pâncreas, a radioterapia é indicada após a cirurgia (adjuvante) para evitar recidiva da doença loco-regional⁶⁻⁸(A). Outra aplicação é para tumores irresssecáveis com a finalidade de torná-los ressecáveis cirurgicamente, de preferência, associada à quimioterapia^{9,10}(B).

Para os tumores malignos das vias biliares, a radioterapia possui a função de controlar focos microscópicos de doença residual após ressecção cirúrgica^{11,12}(B) ou para tratamento paliativo em tumores irresssecáveis, utilizando-se inclusive, altas doses de radiação¹³(B).

Os sarcomas da região abdominal se originam geralmente na porção do retroperitônio. A radioterapia possui papel fundamental nesses tumores para diminuir os índices de recidiva local após cirurgia¹⁴⁻¹⁶ (B).

A radioterapia evoluiu nas últimas décadas graças aos avanços dos sistemas computadorizados que permitem o reconhecimento das estruturas internas do corpo. Esse reconhecimento é realizado pelo exame de imagem do paciente, em geral a tomografia computadorizada. A distribuição de dose com mais acurácia, atingindo a região a ser tratada, poupando ao mesmo tempo, os órgãos normais, é obtida graças à informação passada ao aparelho de radioterapia pelo sistema computadorizado de planejamento desenvolvido. Essa forma de liberação de dose é conhecida como técnica conformada. Além do programa de computador mostrar a distribuição da dose de radiação no interior do corpo do paciente, ele cria gráficos com a intensidade de dose ao longo de cada órgão ou volume alvo. Isso permite termos a informação da potencial toxicidade desses órgãos e se o tumor está sendo adequadamente tratado¹⁷.

Na região abdominal, onde se encontra vários órgãos sensíveis à radiação, como fígado, pâncreas, intestino delgado, medula espinhal, baço e rins, o emprego da radioterapia conformada torna-se a técnica minimamente recomendada para



segurança do paciente¹⁷.

Baseada em experiências clínicas com complicações da radioterapia, foi criada uma padronização de limite de dose por volume de órgão normal, publicada em 2010, chamada QUANTEC (sigla inglesa “Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic”)¹⁸. Esse trabalho foi realizado por numerosos investigadores, autores, revisores e profissionais de suporte. Essa padronização é recomendada em todo o mundo atualmente como guia prático para realização de radioterapia em todas as partes do corpo. Só é possível saber essa quantificação de dose a partir de técnica conformada.

Pelos motivos expostos acima, a radioterapia convencional deve ser abandonada se a área a ser tratada possui órgãos sensíveis à radiação, como a região abdominal, uma vez que essa técnica não fornece qualquer informação sobre distribuição de dose nesses órgãos.

1- Há superioridade na irradiação da região abdominal com radioterapia conformada em relação à radioterapia convencional?

Tumores do estômago

Estudos dosimétricos mostram superioridade da radioterapia conformada em relação à radioterapia convencional, em alguns quesitos, tais como, menor irradiação de rins e medula espinhal, com menor volume destes órgãos recebendo doses maiores de radiação^{19 - 25}(B) e melhor irradiação dos alvos de interesse, como leito gástrico e regiões de drenagem linfonodal^{1, 20, 23}(B), ficando clara, a superioridade da segurança e distribuição de dose da radioterapia conformada em relação à convencional.

Tumores de pâncreas e vias biliares

Estudos retrospectivos com análise dosimétrica mostram vantagens da técnica conformada²⁶(B). Estudos prospectivos não comparativos mostram a importância da correta identificação do local a ser irradiado e dos órgãos de risco²⁷⁻²⁹(B) e a



importância de se determinar a dose em órgãos parcialmente irradiados e sua associação com toxicidade tardia³⁰⁻³² (B).

Os estudos que avaliaram o planejamento da radioterapia conformada com entrada de campos de radiação em diferentes angulações demonstraram melhores resultados clínicos o que torna a radioterapia conformada superior à convencional no planejamento da radioterapia para tumores do pâncreas e das vias biliares^{23,25,33-38} (B).

Sarcomas de Partes Moles

Os estudos dosimétricos de diversas Instituições demonstram melhor distribuição da dose em regiões do abdome onde os sarcomas habitualmente originam-se, tanto em adultos^{35,40,41} (B) quanto em crianças⁴² (B), quando a técnica conformada foi empregada.

Todos os estudos utilizarem sistemas de planejamento computadorizado que permitiram o reconhecimento dos volumes alvos e dos órgãos de risco com geração de gráficos com distribuição de dose por volume (histogramas dose-volume) possibilitando a análise adequada da distribuição da dose nos tecidos normais e a escolha da melhor técnica.

Além disso, a técnica conformada possibilitou a seleção do plano terapêutico que melhor se adapta a cada caso, respeitando as peculiaridades individuais e incrementando a integração multidisciplinar.

2- Há menor toxicidade no emprego da radioterapia conformada em relação à radioterapia convencional para tumores abdominais?

Tumores de estômago

As complicações que mais usualmente podem ocorrer na irradiação do leito gástrico e/ou abdômen superior são enteropatia, nefropatia, hepatopatia, cardiopatia e pneumopatia associadas à radiação^{1,19,21,24,25,33,43-51}.

No âmbito do tratamento do câncer gástrico, taxas importantes de toxicidade associada à técnica convencional de irradiação foram observadas em coorte



prospectiva, com 33% de complicações gastrointestinais grau III ou maior e com 17% dos pacientes tornando-se inclusive inabilitados para o término do tratamento proposto, com radioterapia e quimioterapia adjuvantes ao tratamento cirúrgico radical^{1,43}(A).

Séries institucionais com coorte prospectiva, em que os pacientes receberam radioterapia conformada, mostraram taxas menores de complicações relacionadas ao tratamento, se comparadas às taxas observadas com radioterapia convencional, além de menor incidência de suspensão do tratamento⁴⁴⁻⁴⁶(B). Outras séries com radioterapia conformada relatam índices variados de complicações gastrointestinais grau III ou maior, desde valores nulos até em torno de 57%, que podem também ser creditados a esquemas mais tóxicos de quimioterapia, porém, menores do que os índices históricos com radioterapia convencional^{24,33,47,51-53}(B).

Tumores de pâncreas e vias biliares

Estudos prospectivos mostram a relação entre dose e volume do órgão de risco irradiado, tais como rins, fígado, estômago e intestino delgado e índice de complicações desses órgãos^{48,54}(B). A principal complicação reportada, quando há excesso de dose, é a queda da função renal quando a dose nos rins é maior do que a sua tolerância⁵⁵(B).

As avaliações de dose recebida por volume do órgão irradiado mostram os limiares de tolerância abaixo do qual não há toxicidade⁵⁶⁻⁶³(D). Diversos estudos prospectivos associam parâmetros dosimétricos à toxicidade dos órgãos de risco, mostrando menor toxicidade com radioterapia conformada quando comparada com a convencional^{20,64-74}(B).

Sarcomas

As complicações tardias que podem ocorrer com a radioterapia nos sarcomas abdominais são enterite, perfuração, fístula e obstrução intestinal⁷⁵(B). Isso pode elevar o número de internações hospitalares e indicação de laparotomias de urgência. Ademais, o acometimento dos rins por irradiação espalhada pode causar insuficiência



renal dialítica se os limites de dose não forem respeitados⁷²(B).

A morbidade associada à radioterapia conformada é menor do que a técnica convencional^{76,77}(B). Há relatos de taxa importante de toxicidade associada à técnica convencional de irradiação, com necessidade de intervenção hospitalar ou que evoluíram com obstrução intestinal¹⁶(B).

Séries institucionais em que os pacientes receberam radioterapia conformada mostraram taxas baixas de complicações relacionadas ao tratamento, tais como hemorragia, obstrução intestinal e nefropatia⁷⁸⁻⁸¹(B).

3- Há diferença de eficácia entre a radioterapia conformada e convencional?

Tumores de estômago

Em um estudo retrospectivo que avaliou duas coortes históricas consecutivas, observou-se melhor sobrevida livre de recidiva e sobrevida livre de metástases à distância para pacientes portadores de câncer gástrico operados e submetidos a tratamento adjuvante com radioterapia conformada, em comparação com radioterapia convencional. Neste estudo, além da diferença estatisticamente significativa em favor da radioterapia conformada, em termos de sobrevida livre de recidiva ($p=0,03$) e sobrevida livre de metástases à distância ($p=0,05$) em 5 anos, observou-se, em análise multivariada, que o uso de técnica de planejamento com tomografia computadorizada foi preditivo para melhor controle loco-regional, sobrevida livre de recidiva, sobrevida livre de metástases à distância e sobrevida global (hazard ratio: 0,41, $p=0,005$)⁴⁶(B).

Dados de séries prospectivas que utilizaram técnica de radioterapia conformada demonstram taxas de sobrevida global variando de 70 a 88% e sobrevida livre de recidiva variando de 64 a 70% em dois anos^{48,50}(B), sugerindo-se taxas melhores do que as obtidas em coorte prospectiva com radioterapia convencional, com sobrevida global de 58% e sobrevida livre de recidiva de 55% em dois anos^{1,43} (B).

Tumores de pâncreas e vias biliares



Os estudos de coorte prospectiva com radioterapia conformada mostram índices de controle local comparáveis ou superiores àqueles conseguidos com radioterapia convencional⁸²⁻⁸⁵(B). Não há diferença clara de eficácia no controle tumoral mensurável entre as técnicas conformada e convencional no momento atual, através de estudo prospectivo e randomizado.

Sarcomas

Dados de estudos retrospectivos demonstram taxas de sobrevida livre de doença em cinco anos de 28-60% em pacientes submetidos à radioterapia convencional^{80,86}(B). De forma semelhante, as séries de pacientes tratados com radioterapia conformada demonstraram taxas de controle local que variou de 20-69%^{80,81,87}(B), não havendo diferença de eficácia entre os tratamentos de radioterapia convencional e conformada.

Conclusões

Em termos de evolução técnica, o advento da radioterapia conformada representou um avanço importante para distribuir a radiação de forma mais precisa e segura aos pacientes, principalmente em áreas com órgãos normais sensíveis à radiação, como a região abdominal.

Embora não haja nível 1 de evidência de maior curabilidade com radioterapia conformada, quando comparada à convencional, a necessidade de avaliação de dose distribuída pelos órgãos de risco e dados prospectivos com menor toxicidade são importantes o suficiente para justificar a recomendação de radioterapia conformada como técnica minimamente aceitável para radioterapia dos tumores abdominais (B).

Atualmente, a radioterapia conformada já é considerada a técnica padrão mínima para a região abdominal¹⁷ e serve de base de comparação para estudos que avaliam técnicas mais modernas, tais como técnica de modulação da intensidade do feixe de radiação (“IMRT”) e radioterapia guiada por imagem (“IGRT”)^{19,88-91}.

Referências



- 1- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-30.
- 2- Kevin R Kozak, Jhon S. Moody The survival impact of the intergroup 0116 trial on patients with gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 517-21.
- 3- Sung Kim, Do Hoon Lim, Jeeyun Lee, et al. An Observational Study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 63: 1279-85.
- 4- Klaasen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5- fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5- fluorouracil. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J clin Oncol* 1985: 373.
- 5- Tsukiyama I, Akine Y, Kajiura Y, et al. Radiation Therapy for advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:123.
- 6- Kalsner MH, Ellenberg SS. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer* 1987; 9: 2006-10.
- 7- Corsini MM, Miller RC, Haddock MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008; 26: 3511-6.
- 8- Herman JM, Swartz MJ, Hsu CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3503-10.
- 9- Evans DB, Varadhachary GR, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine-based chemoradiation for patients with resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26:3496-502.



- 10-Varadhachary GR, Wolff RA, Crane CH, et al. Preoperative gemcitabine and cisplatin followed by gemcitabine-based chemoradiation for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3487-95.
- 11-Kraybill WG, Lee H, Picus J, et al. Multidisciplinary treatment of biliary tract cancers. *J Surg Oncol* 1994; 55:239.
- 12-Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:581.
- 13-Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23:8739
- 14-Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 92:359.
- 15-Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997; 15:2832.
- 16-Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C, et al. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29:1005.
- 17-Almeida CE, Haddad CK, Ferrigno R. A evolução técnica da radioterapia externa. In: Sociedade Brasileira de Radioterapia. *Radioterapia Baseada em Evidências. Recomendações da Sociedade Brasileira de Radioterapia. 1ª Edição. São Paulo: SBRT. Capítulo 2, pág. 21-6.*
- 18-Marks LB, Haken RKT, and Martel MK. Quantitative analyses of normal tissue effects in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (3) Supp: 1 – 160.
- 19-Milano MT, Garofalo MC, Chmura SJ, Farrey K, Rash C, Heimann R, Jani AB. Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques. *Br J Radiol.* 2006 Jun;79(942):497-503.
- 20-Pemberton L, Coote J, Perry L, Khoo VS, Saunders MP. Adjuvant



chemoradiotherapy for gastric carcinoma: dosimetric implications of conventional gastric bed irradiation and toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006 Nov;18(9):663-8.

21-Wieland P, Dobler B, Mai S, Hermann B, Tiefenbacher U, Steil V, Wenz F, Lohr F. IMRT for postoperative treatment of gastric cancer: covering large target volumes in the upper abdomen: a comparison of a step-and-shoot and an arc therapy approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul 15;59(4):1236-44.

22-El-Hossiny HA, Diab NA, El-Taher MM. A Comparative Dosimetric Study of Adjuvant 3D Conformal Radiotherapy for Operable Stomach Cancer Versus AP-PA Conventional Radiotherapy in NCI-Cairo. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2009 Sep;21(3):197-202.

23-Leong T, Willis D, Joon DL, Condrón S, Hui A, Ngan SY. 3D conformal radiotherapy for gastric cancer--results of a comparative planning study. *Radiother Oncol*. 2005 Mar;74(3):301-6.

24-Wals A, Contreras J, Macías J, Fortes I, Rivas D, González P, Herruzo I. Damage assessment in gastric cancer treatment with adjuvant radiochemotherapy: calculation of the NTCP's from the differential HDV of the organs at risk. *Clin Transl Oncol*. 2006 Apr;8(4):271-8.

25-Marcenaro M, Foppiano F, Durzu S, Barra S, Corvò R. Kidney-sparing radiotherapy by multiple-field three-dimensional technique in the postoperative management of patients with gastric cancer: comparison with standard two-field conformal technique. *Tumori*. 2006 Jan-Feb;92(1):34-40.

26-Chu JC, Solin LJ, Hwang CC, Kesler H, Hanks GE. Three-dimensional dosimetric comparison of radiation therapy treatment planning on the pancreas. *Med Dosim*. 1992 Winter; 17(4):199-203.

27-Tsujita N, Yamaguchi S, Murakami R, Hattori T, Maruyama M, Nakaguchi Y, Kakei K, Saito T, Teshima K. Impact of setup error and anatomical change on dose distribution during conventional radiation therapy. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*. 2011;67(12):1559-64.



- 28-Ahmad N, Attia G, El-Ghoneimy E, Radwan A, El-Badawy S. Conventional (2D) Versus Conformal (3D) Techniques in Radiotherapy for Malignant Pediatric Tumors: Dosimetric Perspectives. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2009 Dec;21(4):309-14.
- 29-Juan-Senabre XJ, Ferrer-Albiach C, Rodríguez-Cordón M, Santos-Serra A, López-Tarjuelo J, Calzada-Feliu S. Retroperitoneal tumour radiotherapy: clinical improvements using kilovoltage cone beam computed tomography. *Clin Transl Oncol.* 2009 Apr;11(4):253-6.
- 30-Yorke ED, Kutcher GJ, Jackson A, Ling CC. Probability of radiation-induced complications in normal tissues with parallel architecture under conditions of uniform whole or partial organ irradiation. *Radiother Oncol.* 1993 Mar;26(3):226-37.
- 31-Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, Robertson JM, Lyman JT, Lavigne ML, Brown MB, DuRoss DJ, Andrews JC, Ensminger WD, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(4):781-8.
- 32-Howell RM, Scarboro SB, Taddei PJ, Krishnan S, Kry SF, Newhauser WD. Methodology for determining doses to in-field, out-of-field and partially in-field organs for late effects studies in photon radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2010 Dec 7;55(23):7009-23.
- 33-Soyfer V, Corn BW, Melamud A, Alani S, Tempelhof H, Agai R, Shmueli A, Figer A, Kovner F. Three-dimensional non-coplanar conformal radiotherapy yields better results than traditional beam arrangements for adjuvant treatment of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Oct 1;69(2):364-9.
- 34-Brown MW, Ning H, Arora B, Albert PS, Poggi M, Camphausen K, Citrin D. A dosimetric analysis of dose escalation using two intensity-modulated radiation therapy techniques in locally advanced pancreatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 May 1;65(1):274-83.
- 35-Nevinny-Stickel M, Seppi T, Poljanc K, Forthuber BC, Posch A, Lechner J, Ulmer H, Sweeney R, Saurer M, Lukas P. Competing irradiation techniques for para-aortic lymph nodes: dose distribution and NTCP for the kidney. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 15;63(4):1206-13.



- 36-Higgins PD, Sohn JW, Fine RM, Schell MC. Three-dimensional conformal pancreas treatment: comparison of four- to six-field techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Feb 1;31(3):605-9.
- 37-Murphy JD, Chang DT, Abelson J, Daly ME, Yeung HN, Nelson LM, Koong AC. Cost-effectiveness of modern radiotherapy techniques in locally advanced pancreatic cancer. *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1119-29.
- 38-Vieillot S, Azria D, Riou O, Moscardo CL, Dubois JB, Aillères N, Fenoglio P. Bilateral kidney preservation by volumetric-modulated arc therapy (RapidArc) compared to conventional radiation therapy (3D-CRT) in pancreatic and bile duct malignancies. *Radiat Oncol*. 2011 Oct 31;6:147.
- 39-Lohr F, Dobler B, Mai S, Hermann B, Tiefenbacher V, Wieland P, Steil V, Wenz F. Optimization of dose distribution for adjuvant locoregional radiotherapy of gastric cancer by IMRT. *Strahlenther Onkol* 2003; 179(8):557-63.
- 40-Yovino S, Poppe M, Jabbour S, David V, Garofalo M, Pandya N, Alexander R, Hanna N, Regine WF. Intensity-modulated radiation therapy significantly improves acute gastrointestinal toxicity in pancreatic and ampullary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 79(1): 158-62.
- 41-Gearheart DM, Walker P, Colleti BS, Modur RS. An improved approach to external beam radiation therapy for intra-abdominal cavity lesions for rural cancer centers. *Med Dosim* 2007; 32(4): 271-7.
- 42-Paulino AC, Ferenci MS, Chiang KY, Nowlan AW, Marcus RB Jr. Comparison of conventional to intensity modulated radiation therapy for abdominal neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(7):739-44.
- 43-Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 1;30(19):2327-33.
- 44-Minn AY, Hsu A, La T, Kunz P, Fisher GA, Ford JM, Norton JA, Visser B, Goodman KA, Koong AC, Chang DT. Comparison of intensity-modulated radiotherapy and 3-dimensional conformal radiotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *Cancer*.



2010 Aug 15;116(16):3943-52.

45-Ringash J, Khaksart SJ, Oza A, Couture J, Japp B, Moore M, Siu LL, Hedley D, Swallow C, Wong S, Cummings B, Kim J, Wong R, Brierley J. Post-operative radiochemotherapy for gastric cancer: adoption and adaptation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005 Apr;17(2):91-5.

46-Chang AT, Ng WT, Law AL, Ku KM, Lee MC, Lee AW. Adjuvant chemoradiation for resected gastric cancer: a 10-year experience. *Gastric Cancer*. 2011 Mar;14(1):63-71.

47-Kassam Z, Lockwood G, O'brien C, Brierley J, Swallow C, Oza A, Siu L, Knox JJ, Wong R, Cummings B, Kim J, Moore M, Ringash J. Conformal radiotherapy in the adjuvant treatment of gastric cancer: Review of 82 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):713-9.

48-Jansen EP, Saunders MP, Boot H, Oppedijk V, Dubbelman R, Porritt B, Cats A, Stroom J, Valdés Olmos R, Bartelink H, Verheij M. Prospective study on late renal toxicity following postoperative chemoradiotherapy in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 1;67(3):781-5.

49-Welz S, Hehr T, Kollmannsberger C, Bokemeyer C, Belka C, Budach W. Renal toxicity of adjuvant chemoradiotherapy with cisplatin in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Dec 1;69(5):1429-35.

50-Alani S, Soyfer V, Strauss N, Schifter D, Corn BW. Limited advantages of intensity-modulated radiotherapy over 3D conformal radiation therapy in the adjuvant management of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jun 1;74(2):562-6.

51-Boda-Heggemann J, Hofheinz RD, Weiss C, Mennemeyer P, Mai SK, Hermes P, Wertz H, Post S, Massner B, Hieber U, Hochhaus A, Wenz F, Lohr F. Combined adjuvant radiochemotherapy with IMRT/XELOX improves outcome with low renal toxicity in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov 15;75(4):1187-95.

52-Leong T, Joon DL, Willis D, Jayamoham J, Spry N, Harvey J, Di Iulio J, Milner A, Mann GB, Michael M. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal



- radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Mar 1;79(3):690-5.
- 53-Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli G, Angelini F, Marchetti P, Tirindelli Danesi D. Postoperative adjuvant chemoradiation in completely resected locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 15;54(4):1069-75.
- 54-Dewit L, Anninga JK, Hoefnagel CA, Nooijen WJ. Radiation injury in the human kidney: a prospective analysis using specific scintigraphic and biochemical endpoints. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Oct;19(4):977-83.
- 55-May KS, Khushalani NI, Chandrasekhar R, Wilding GE, Iyer RV, Ma WW, Flaherty L, Russo RC, Fakhri M, Kuvshinov BW, Gibbs JF, Javle MM, Yang GY. Analysis of clinical and dosimetric factors associated with change in renal function in patients with gastrointestinal malignancies after chemoradiation to the abdomen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Mar 15;76(4):1193-8.
- 56-Xu ZY, Liang SX, Zhu J, Zhu XD, Zhao JD, Lu HJ, Yang YL, Chen L, Wang AY, Fu XL, Jiang GL. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 May 1;65(1):189-95.
- 57-Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Liu HS, Huang DY, Cheng SH, Tsai SY, Jian JJ, Lin YM, Cheng TI, Horng CF, Huang AT. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma: dosimetric analysis and implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Sep 1;54(1):156-62.
- 58-Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, Jian JJ, Yang PS, Chuang VP, Huang AT. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol.* 2002 Apr;63(1):41-5.
- 59-Ng A, Brock KK, Sharpe MB, Moseley JL, Craig T, Hodgson DC. Individualized 3D reconstruction of normal tissue dose for patients with long-term follow-up: a step



- toward understanding dose risk for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Nov 15;84(4):e557-63.
- 60-Nakamura A, Shibuya K, Matsuo Y, Nakamura M, Shiinoki T, Mizowaki T, Hiraoka M. Analysis of dosimetric parameters associated with acute gastrointestinal toxicity and upper gastrointestinal bleeding in locally advanced pancreatic cancer patients treated with gemcitabine-based concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Oct 1;84(2):369-75.
- 61-Kim H, Lim do H, Paik SW, Yoo BC, Koh KG, Lee JH, Choi MS, Park W, Park HC, Huh SJ, Choi DH, Ahn YC. Predictive factors of gastroduodenal toxicity in cirrhotic patients after three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):302-6.
- 62-Lee IJ, Seong J, Shim SJ, Han KH. Radiotherapeutic parameters predictive of liver complications induced by liver tumor radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jan 1;73(1):154-8.
- 63-Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim SH, Choi JI, Kim HB, Lee WJ, Park SJ, Hong EK, Kim CM. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jan 1;67(1):225-31.
- 64-Köst S, Dörr W, Keinert K, Glaser FH, Endert G, Herrmann T. Effect of dose and dose-distribution in damage to the kidney following abdominal radiotherapy. *Int J Radiat Biol.* 2002 Aug;78(8):695-702.
- 65-Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jul 15;53(4):810-21.
- 66-Stewart FA. Radiation nephropathy after abdominal irradiation or total-body irradiation. *Radiat Res.* 1995 Sep;143(3):235-7.
- 67-Nichols RC Jr, Huh SN, Prado KL, Yi BY, Sharma NK, Ho MW, Hoppe BS, Mendenhall NP, Li Z, Regine WF. Protons offer reduced normal-tissue exposure for patients receiving postoperative radiotherapy for resected pancreatic head cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May 1;83(1):158-63.



- 68-Rodríguez ML, Martín MM, Padellano LC, Palomo AM, Puebla YI. Gastrointestinal toxicity associated to radiation therapy. *Clin Transl Oncol*. 2010 Aug;12(8):554-61.
- 69-De Bari B, Pointreau Y, Rio E, Mirabel X, Mornex F. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: liver. *Cancer Radiother*. 2010 Jul;14(4-5):344-9.
- 70-Wong Hee Kam S, Huguet F. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: kidney. *Cancer Radiother*. 2010 Jul;14(4-5):340-3.
- 71-Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, Ten Haken RK. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S94-100.
- 72-Dawson LA, Kavanagh BD, Paulino AC, Das SK, Miften M, Li XA, Pan C, Ten Haken RK, Schultheiss TE. Radiation-associated kidney injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S108-15.
- 73-Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, Das SK, Li XA, Ten Haken RK, Miften M. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S101-7.
- 74-Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, Zhu J, Zhao JD, Lu HJ, Yang YL, Chen L, Wang AY, Fu XL, Jiang GL. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: the risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jun 1;65(2):426-34.
- 75-Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(3):852-9.
- 76-Purdy JA. Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Phys*. 2008;95(5):666-76.
- 77-DeLaney TF, Trofimov AV, Engelsman M, Suit HD. Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Control*. 2005;12(1):27-35.
- 78-Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, Lind DS, Hochwald SN. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience. *Am J Clin Oncol*. 2005;28(3):310-6.



- 79-Kinsella TJ, Sindelar WF, Lack E, Glatstein E, Rosenberg SA. Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 1988;6(1):18-25.
- 80-Pawlik TM, Pisters PW, Mikula L, Feig BW, Hunt KK, Cormier JN, Ballo MT, Catton CN, Jones JJ, O'Sullivan B, Pollock RE, Swallow CJ. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(4):508-17.
- 81-Jones JJ, Catton CN, O'Sullivan B, Couture J, Heisler RL, Kandel RA, Swallow CJ. Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(4):346-54.
- 82-Milano MT, Chmura SJ, Garofalo MC, Rash C, Roeske JC, Connell PP, Kwon OH, Jani AB, Heimann R. Intensity-modulated radiotherapy in treatment of pancreatic and bile duct malignancies: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jun 1;59(2):445-53.
- 83-Cohen EP, Robbins ME. Radiation nephropathy. *Semin Nephrol.* 2003 Sep;23(5):486-99.
- 84-Masson-Côté L, Couture C, Fortin A, Dagnault A. Postoperative radiotherapy for lung cancer: improvement in locoregional control using three-dimensional compared with two-dimensional technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Jul 1;80(3):686-91.
- 85-Mornex F, Girard N, Beziat C, Kubas A, Khodri M, Trepo C, Merle P. Feasibility and efficacy of high-dose three-dimensional-conformal radiotherapy in cirrhotic patients with small-size hepatocellular carcinoma non-eligible for curative therapies--mature results of the French Phase II RTF-1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Nov 15;66(4):1152-8.
- 86-Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT Jr. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer.* 1981 May 15;47(10):2391-7.



- 87-Greiner RH, Munkel G, Blattmann H, Coray A, Kann R, Pedroni E, Thum P. Conformal radiotherapy for unresectable retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(2):333-41.
- 88-Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Liu HS, Huang DY, Tsai SY, Cheng SH, Jian JJ, Huang AT. Dosimetric analysis and comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma and radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 May 1;56(1):229-34.
- 89-Landry JC, Yang GY, Ting JY, Staley CA, Torres W, Esiashvili N, Davis LW. Treatment of pancreatic cancer tumors with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) using the volume at risk approach (VARA): employing dose-volume histogram (DVH) and normal tissue complication probability (NTCP) to evaluate small bowel toxicity. *Med Dosim.* 2002 Summer;27(2):121-9.
- 90-Poppe MM, Narra V, Yue NJ, Zhou J, Nelson C, Jabbour SK. A comparison of helical intensity-modulated radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and 3D-conformal radiation therapy for pancreatic cancer. *Med Dosim.* 2011 Winter;36(4):351-7.
- 91-Dahele M, Skinner M, Schultz B, Cardoso M, Bell C, Ung YC. Adjuvant radiotherapy for gastric cancer: A dosimetric comparison of 3-dimensional conformal radiotherapy, tomotherapy and conventional intensity modulated radiotherapy treatment plans. *Med Dosim.* 2010 Summer;35(2):115-21.