



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Ν. ΚΑΒΑΝΤΖΑΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ  
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ  
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ)»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΜΣ  
ΣΤ. ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
Νέο-επικουρική ακτινοθεραπεία σε σαρκώματα μαλακών  
μορίων

Όν/μο: Ιωάννης Δ. Μπαζιώτης

Αρ. μητρώου: 20190638

Ιδιότητα: Ιατρός

Επιβλέπων ΜΔΕ: Γεώργιος Αγρογιάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ 2024

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την  
απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο:  
Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της  
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

**Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

**ΒΑΘΜΙΔΑ**

**ΥΠΟΓΡΑΦΗ**

**Γ. ΑΓΡΟΓΙΑΝΝΗΣ (Επιβλέπων)**

**ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

**Α.Χ. ΛΑΖΑΡΗΣ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

**Ε. ΘΥΜΑΡΑ**

**ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

**ΑΘΗΝΑ 2024**

## 1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα σαρκώματα μαλακών μορίων (soft tissue sarcoma - STS) αποτελούν έναν σπάνιο τύπο κακοήθων νεοπλασμάτων, αποτελώντας το 1% των νέων περιπτώσεων καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Εκδηλώνονται ως ανάπτυξη παθολογικών κυττάρων στους μαλακούς ιστούς του σώματος. Περιγράφονται πάνω από 50 ιστολογικοί τύποι σαρκωμάτων μαλακών μορίων με βάση την πρόσφατη ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO – World Health Organization).

Η μεγάλη ετερογένεια αυτής της ομάδας καθιστά δύσκολη την ιστολογική διάγνωση αυτών. Η θεραπευτική παρέμβαση για κάθε ασθενή εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο, το βαθμό ιστολογικής κακοήθειας, το μέγεθος, τη ανατομική εντόπιση και τον ρυθμό ανάπτυξης του STS από το οποίο πάσχει. Η κύρια θεραπεία αυτών είναι η χειρουργική εκτομή. Η συμβολή της ακτινοθεραπείας είναι καθοριστική στον τοπικό έλεγχο της νόσου. Η χημειοθεραπεία αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή στα μεταστατικά σαρκώματα.

Στην νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία στα STS χορηγείται μικρότερη συνολική δόση όγκου ακτινοβολίας με αποτέλεσμα το συνολικό χρονικό διάστημα ακτινοβολίας να είναι συντομότερο. Το πεδίο ακτινοβολήσης είναι μικρότερο με αποτέλεσμα να εμφανίζεται μικρότερη τοξικότητα από τους φυσιολογικούς ιστούς. Ωστόσο, ο κίνδυνος ανάπτυξης επιπλοκών από επούλωση του χειρουργικού τραύματος είναι αυξημένος. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία παρατηρείται αύξηση του τοπικού ελέγχου, αύξηση του διαστήματος ελεύθερου νόσου καθώς και μεγαλύτερα ποσοστά επίτευξης εκτομής επί υγιών ορίων στην μετέπειτα χειρουργική εξαίρεση του όγκου.

Σκοπός της διπλωματικής είναι η συγκέντρωση και η παρουσίαση των νεότερων δεδομένων για τη χρήση της νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας στα STS.

**Λέξεις κλειδιά:** νεοεπικουρική, ακτινοθεραπεία, σαρκώματα μαλακών μορίων, ακτινοθεραπεία με εξωτερική δέσμη, χειρουργείο

## **2. ABSTRACT**

Soft tissue sarcoma (STS) is a rare type of malignant neoplasm, accounting for 1% of new cancer cases in the United States. They manifest as the growth of abnormal cells in the soft tissues of the body. Over 50 histological types of soft tissue sarcomas are described based on the recent World Health Organization (WHO) classification.

The great heterogeneity of this group makes their histological diagnosis difficult. The therapeutic intervention for each patient depends on the histological type, grade of histological malignancy, size, anatomical location and growth rate of the STS from which he/she suffers. The main treatment of these is surgical resection. The contribution of radiotherapy is crucial in the local control of the disease. Chemotherapy is the main therapeutic option in metastatic sarcomas.

In neoadjuvant radiotherapy in STS, a smaller total dose of radiation volume is administered, resulting in a shorter total radiation time. The irradiation field is smaller resulting in less toxicity occurring from normal tissues. However, the risk of developing complications from surgical wound healing is increased. In patients undergoing neoadjuvant radiotherapy there is an increase in local control, an increase in disease-free interval and higher rates of achieving resection at healthy margins in subsequent surgical excision of the tumor.

The aim of this thesis is to collect and present the latest data on the use of neoadjuvant radiotherapy in STS.

**Key words:** neoadjuvant, radiotherapy, soft tissue sarcomas, external beam radiation therapy, surgery

### **3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

<b>1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	<b>3</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ</b> .....	<b>5</b>
<b>4. ΠΡΟΛΟΓΟΣ</b> .....	<b>7</b>
<b>5. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ</b> .....	<b>9</b>
5.1 Ιστορική Αναδρομή στην Ακτινοθεραπεία .....	9
5.2 Αρχές Αλληλεπίδρασης Ακτινοβολίας με την ύλη .....	13
5.2.1 Είδη Ακτινοβολίας .....	13
5.2.2 Αλληλεπιδράσεις φωτονίων με τους ιστούς .....	16
5.2.4 Παράγοντες Ανταπόκρισης Ακτινοθεραπείας .....	19
5.3 Τύποι Ακτινοθεραπείας.....	22
5.3.1 Εξωτερική Ακτινοθεραπεία (Τηλεθεραπεία) .....	22
5.3.2 Εσωτερική Ακτινοθεραπεία (Βραχυθεραπεία) .....	22
5.4 Σκοπός της Ακτινοθεραπείας.....	24
5.5 Σχεδιασμός Πλάνου Θεραπείας.....	25
5.5.1 Gross Tumor Volume (GTV).....	26
5.5.2 Clinical Target Volume (CTV) .....	26
5.5.3 Internal Target Volume (ITV) .....	26
5.5.4 Planning Target Volume (PTV) .....	27
5.5.5 Organs At Risk (OAR).....	27
5.5.6. Dose Volume Histogram (DVH) .....	28
5.6 Σύγχρονες Τεχνικές Ακτινοθεραπείας.....	28
5.6.1 Τριδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D-CRT).....	28
5.6.2 Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (IMRT).....	28
5.6.3 Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (IGRT).....	29
5.6.4 Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία (SRT).....	29
5.7 Ανεπιθύμητες Ενέργειες Ακτινοθεραπείας .....	30
<b>6. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ</b> .....	<b>33</b>
6.1 Επιδημιολογία.....	33
6.2 Αιτιολογία.....	34
6.2.1 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες.....	34
6.2.2 Κληρονομικότητα .....	34
6.2.3 Ανοσολογικοί Παράγοντες.....	36
6.3 Βιολογική Συμπεριφορά.....	36
6.4 Ταξινόμηση Σαρκωμάτων Μαλακών Μορίων .....	37
6.4.1 Παθολογοανατομική Ταξινόμηση.....	38

6.4.2 Σταδιοποίηση TNM.....	44
6.4.3 Βαθμός Ιστολογικής Κακοήθειας .....	46
6.4.4 Καθορισμός Προγνωστικού Σταδίου.....	47
6.5 Κλινικές Εκδηλώσεις – Διάγνωση.....	48
6.5.1 Κλινική Εικόνα .....	49
6.5.2 Απεικονιστικός Έλεγχος .....	49
6.5.3 Ιστοπαθολογική εξέταση .....	50
6.5.4 Επιπρόσθετες Τεχνικές Διάγνωσης .....	51
6.6 Θεραπευτική Προσέγγιση .....	53
6.6.1 Χειρουργική Εκτομή .....	53
6.6.2 Χημειοθεραπεία.....	55
6.6.3 Στοχευμένη Θεραπεία .....	56
6.6.4 Ακτινοθεραπεία.....	57
<b>7. ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ....</b>	<b>61</b>
7.1 Κλινικές Εφαρμογές Νεοεπικουρικής Ακτινοθεραπείας.....	61
7.2 Πλεονεκτήματα Νεοεπικουρικής Ακτινοθεραπείας .....	63
7.3 Σχεδιασμός Όγκου Στόχου – Χορηγούμενη Δόση Ακτινοβολίας .....	64
7.3.1 Σχεδιασμός Όγκου Στόχου στα STS Άκρων και Επιφάνειας του Κορμού .....	65
7.3.2 Χορηγούμενη Δόση Ακτινοβολίας στα STS Άκρων και Επιφάνειας του Κορμού .....	65
7.3.3 Μελέτη RTOG-0630 και Μείωση Πεδίου Ακτινοβολίας στα STS Άκρων .....	67
7.3.4 Σχεδιασμός Όγκου Στόχου στα STS Οπισθοπεριτοναϊκού χώρου.....	68
7.3.5 Χορηγούμενη Δόση Ακτινοβολίας στα STS Οπισθοπεριτοναϊκού χώρου .....	68
7.4 Περιορισμοί Δόσης στα OAR .....	69
7.5 Επιπλοκές.....	70
7.6 Παρακολούθηση μετά τη Θεραπεία .....	71
<b>8. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ - ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ.....</b>	<b>72</b>
<b>9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>74</b>

#### 4. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα σαρκώματα μαλακών μορίων αποτελούν έναν σπάνιο τύπο κακοήθων νεοπλασμάτων. Υπολογίζεται ότι αποτελούν το 1% των νέων περιπτώσεων καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, και εκδηλώνονται ως ανάπτυξη παθολογικών κυττάρων στους μαλακούς ιστούς του σώματος. Οι μαλακοί ιστοί συνδέουν, υποστηρίζουν και περιβάλλουν άλλες δομές του σώματος. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι μύες, το λίπος, τα αιμοφόρα αγγεία, τα νεύρα, οι τένοντες και οι χόνδροι των αρθρώσεων (George et al., 2018).

Τα σαρκώματα μαλακών μορίων εντοπίζονται οπουδήποτε στο σώμα. Η συχνότερη εντόπιση αυτών είναι τα άκρα (40% των περιπτώσεων), και ακολουθούν τα σπλάχνα (22%), οπισθοπεριτοναϊκές και ενδοκοιλιακές εντοπίσεις (16%), ο κορμός (10%) και άλλες εντοπίσεις (12%).

Υπάρχουν πάνω από 50 ιστολογικοί τύποι σαρκωμάτων μαλακών μορίων με βάση την τελευταία ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO – World Health Organization). Ορισμένοι τύποι είναι πιο πιθανό να προσβάλλουν τα παιδιά. Άλλοι προσβάλλουν κυρίως ενήλικες. Αυτοί οι καρκίνοι μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωστούν επειδή μπορεί να συγχέονται με πολλούς άλλους τύπους όγκων (Sbaraglia et al., 2021).

Η κύρια θεραπεία των σαρκωμάτων μαλακών μορίων είναι η χειρουργική εκτομή αυτών. Η συμβολή της ακτινοθεραπείας είναι καθοριστική στον τοπικό έλεγχο της νόσου. Η χημειοθεραπεία αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή στα μεταστατικά σαρκώματα. Η θεραπεία εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο της νόσου, το μέγεθος, τη ανατομική εντόπιση της νόσου και από τον ρυθμό ανάπτυξης του όγκου (Gamboa et al., 2020).

Η ακτινοθεραπεία, είναι ένα είδος θεραπείας για κακοήθεις όγκους. Έχει όμως ένδειξη και σε πολλές καλοήθεις καταστάσεις όπως είναι η έκτοπη οστεοποίηση μετά από χειρουργική αποκατάσταση κατάγματος, τα χηλοειδή, τα μηνιγγιώματα, τα ακουστικά νευρινώματα και η νευραλγία τριδύμου. Στόχος της, η θανάτωση των καρκινικών κυττάρων μέσω χρήσης ιοντίζουσας ακτινοβολίας, και των βιολογικών επιδράσεων της σε αυτά. Στην ακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται κυρίως ακτίνες Χ. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα είδη ακτινοβολίας όπως η ακτινοβολία πρωτονίων (Gong et al., 2021).

Οι κλινικοί ιατροί που είναι υπεύθυνοι για τον σχεδιασμό και την υλοποίηση της θεραπείας του ασθενούς χρησιμοποιώντας ιοντίζουσα ακτινοβολία, είναι οι

Ακτινοθεραπευτές Ογκολόγοι. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ακτινοβολία κατευθύνεται σε ένα ακριβές σημείο του σώματος μέσω μηχανημάτων που ονομάζονται γραμμικοί επιταχυντές.

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί εντός ή εκτός του σώματός σας. Το πιο συνηθισμένο είδος είναι η Εξωτερική Ακτινοθεραπεία Σώματος (EBRT – External Body Radiation Therapy). Ένα είδος εσωτερικής ακτινοθεραπείας αποτελεί η βραχυθεραπεία. Στις νεότερες τεχνικές ακτινοθεραπείας περιλαμβάνονται η Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική (SRS – Stereotactic Radiosurgery) και η Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος (SBRT – Stereotactic Body Radiation Therapy) (Baskar et al., 2012).

Τα καρκινικά κύτταρα καταστρέφονται προκαλώντας βλάβες στο γενετικό τους υλικό κατά τη διάρκεια του μιτωτικού τους κύκλου, μέσω της ακτινοθεραπείας. Τα υγιή κύτταρα μπορεί να καταστραφούν μαζί με τα καρκινικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, όμως μπορούν να επιδιορθωθούν ευκολότερα από τα καρκινικά κύτταρα. Ο στόχος της ακτινοθεραπείας είναι να αντιμετωπιστεί ο καρκίνος ενώ βλάπτονται όσο το δυνατόν λιγότερα υγιή κύτταρα (Gong et al., 2021).



**Εικόνα 1.** Γραμμικός Επιταχυντής (Jiang et al., 2021).



## 5. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

### 5.1 Ιστορική Αναδρομή στην Ακτινοθεραπεία

Η ανακάλυψη των ακτινών Χ από τον Γερμανό φυσικό Wilhem Conrad Röntgen το 1895 καθώς και της ραδιενέργειας από τον Γάλλο φυσικό Henry Becquerel, ήταν οι δύο ανακαλύψεις που ήταν καθοριστικές για την ανάπτυξη της ακτινοθεραπείας. Για αυτή του την ανακάλυψη ο Röntgen τιμήθηκε με το βραβείο Νόμπελ Φυσικής το 1901 (Smith et al., 2006).



**Εικόνα 2.** Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923) (Bernier et al., 2004).

Τον Ιανουάριο του 1896 στο Σικάγο, ο Emil Grubbé χορήγησε σε μία ασθενή με προχωρημένο εξελκωμένο καρκίνο στήθους θεραπεία με ακτίνες-Χ. Έτσι ο Grubbé θεωρείται ο πρώτος ακτινοθεραπευτής στον κόσμο (Cosset, 2016). Με την ανακάλυψη του ραδίου το 1898 από τη Marie Curie, άνοιξε ο δρόμος για τη χρήση ακτινοβολίας ως θεραπευτικό μέσο (Ellis, 2009).

Μέχρι το 1900 είχαν περιγραφεί πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας. Η πιο γνωστή ιστορικά είναι η εξέλκωση του δέρματος του Becquerel. Προκλήθηκε όταν ο ίδιος τοποθέτησε ένα σωλήνα με ράδιο, σε μία τσέπη του για μερικές ώρες (Kuni, 1997). Μία με δύο εβδομάδες μετά, παρατηρήθηκε μια εξέλκωση δέρματος

στην περιοχή που είχε φυλάξει το ράδιο. Εξετάστηκε από το δερματολόγο Ernest Besnier, ο οποίος επιβεβαίωσε τη δράση του ραδίου στο δέρμα, και αυτόν τον οδήγησε να προβεί σε πειράματα με την Marie Curie, τα οποία επιβεβαίωσαν την εκτίμηση του, προτείνοντας τη χρήση ραδίου για θεραπεία (Jonsson, 2021).



**Εικόνα 2.** Marie Curie, PhD (1867–1934) (Le Guludec and the History, 2023).

Παράλληλα, από το 1899, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά κλασματοποίηση της δόσης στις θεραπείες. Ο Thor Stenbeck, ένας Σουηδός ακτινοθεραπευτής, πραγματοποίησε την πρώτη επιτυχή ακτινοθεραπεία σε μια γυναίκα 47 ετών με βασικοκυτταρικό καρκίνωμα στη μύτη. Η ασθενής ακτινοβολήθηκε 99 φορές σε διάστημα εννέα μηνών με χρήση ακτινών-Χ. Το 1928 το περιστατικό παρουσιάστηκε σε συνέδριο ακτινολογίας όπου η ασθενής παρέμενε ελεύθερη νόσου σχεδόν 30 χρόνια μετά (Knutsson, 1970).

Στη συνέχεια οι εξελίξεις στον τομέα της ακτινοθεραπείας ήταν ραγδαίες. Από το 1903 η ακτινοθεραπεία άρχισε να έχει σταδιακά περισσότερες εφαρμογές στην κλινική πράξη με παράλληλη εξέλιξη των θεραπευτικών μέσων και του τρόπου χορήγησής της. Ο Freud στη Γερμανία θεράπευσε έναν σπίλο το 1903. Την ίδια χρονιά ο Cleaves περιέγραψε την

πρώτη θεραπευθείσα περίπτωση πνευλικού καρκίνου με χρήση ακτινών-Χ (Bernier et al., 2004). Το 1910 έλαβε χώρα η πρώτη βραχυθεραπεία από τον Robert Abbe στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Aronowitz, 2012).



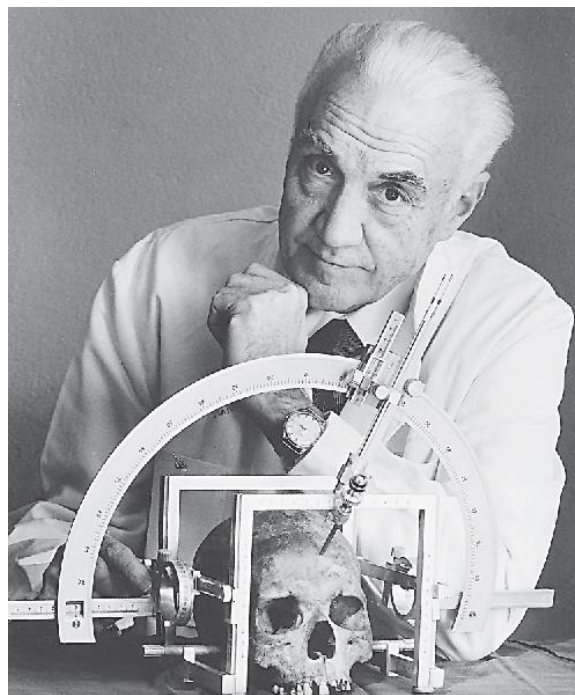
**Εικόνα 3.** Συσκευή φωτοθεραπείας του Finsen (Bie, 1899).

Η αύξηση των κλινικών εφαρμογών της ακτινοθεραπείας έφερε εξελίξεις και στον τομέα της ακτινοβιολογίας. Ο Γερμανός Swartz το 1909 και ο Holthusen το 1921 παρατήρησαν το ρόλο του οξυγόνου ως ακτινοευαίσθητο παράγοντα (Molls et al., 1998). Το 1923 σχεδιάστηκαν τα πρώτα ισοδοσιακά διαγράμματα. Το 1934, ο Γάλλος Ακτινοθεραπευτής Henri Coutard, έδειξε το όφελος της κλασματοποίησης της δόσης σε σχέση με την ανταπόκριση του όγκου στην ακτινοθεραπεία (del Regato, 1987).

Το 1934 ανακαλύφθηκε η τεχνητή ραδιενέργεια από τους Irène and Frédéric Joliot-Curie, εισάγοντας τη χρήση φωτονίων υψηλής ενέργειας στην ακτινοθεραπεία. Το 1943 κατασκευάστηκε ο πρώτος γραμμικός επιταχυντής για ακτινοθεραπεία από τον Fry στο Ηνωμένο Βασίλειο ενώ το 1957 έγινε εγκατάσταση γραμμικού επιταχυντή και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής . Η ανάπτυξη τεχνητών ραδιοϊσοτόπων στις αρχές της

δεκαετίας του 50 οδήγησε στη χρήση ακτινών-γ στις θεραπείες από τη διάσπαση του κοβάλτιου ( $^{60}\text{Co}$ ) (Bernier et al., 2004).

Μέχρι το 1970 έχουμε βελτίωση της βραχυθεραπείας με χρήση νέων ραδιοϊσοτόπων όπως το κάσιο ( $^{137}\text{Cs}$ ) και το ιρίδιο ( $^{192}\text{Ir}$ ), την ανάπτυξη νέου δοσιμετρικού συστήματος καθώς και με την εισαγωγή μονάδων υψηλού ρυθμού δόσης (Marwaha et al., 2013). Το 1968 γίνεται εγκατάσταση του πρώτου μηχανήματος στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής στη Στοκχόλμη, το οποίο αναπτύχθηκε από τον Σουηδό καθηγητή νευροχειρουργικής Lars Leksell (Harris and J, 2023). Η ανάπτυξη των ηλεκτρονικών υπολογιστών τη δεκαετία του 70 επέτρεψε τη χρήση τους στο τρόπο σχεδιασμού των θεραπειών.



**Εικόνα 4.** Lars Leksell (1907–1986) και η στερεοτακτική του συσκευή. Ήταν πρωτοπόρος της ακτινοχειρουργικής (Park and Kim, 2012).

Η ανάπτυξη και η εισαγωγή νέων απεικονιστικών μεθόδων στην κλινική πράξη, όπως η Υπολογιστική Τομογραφία (Computed Tomography – CT) το 1970 και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron - Emission Tomography – PET) το 1975, συντέλεσαν περαιτέρω στον ακριβή σχεδιασμό των θεραπειών και στην προαγωγή της εξατομικευμένης θεραπείας για τον κάθε ασθενή. Παράλληλα και με τη χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών κατέστη δυνατός ο υπολογισμός της δόσης ακτινοβολίας, ο εντοπισμός της νόσου, η επαλήθευση της τοποθέτησης των ασθενών για θεραπεία, την

απόκτηση των δεδομένων της δέσμης ακτινοβολίας και των έλεγχο των μονάδων ακτινοβολήσης, τα οποία οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων τεχνικών ακτινοθεραπείας (Herrmann et al., 2019).

Καθοριστική η κατασκευή των πολύφυλλων κατευθυντήρων (Multileaf Collimators – MLC) για την ανάπτυξη μιας νέας τεχνικής, της Τρισδιάστατης Σύμμορφης Ακτινοθεραπείας (3D-Conformal Radiation Therapy – 3D-CRT) με την οποία περιορίζεται η περιοχή που ακτινοβολείται, προστατεύοντας παράλληλα τους υγιείς ιστούς. Τους περιορισμούς που δημιουργούνται από τη 3D-CRT καλούνται να λύσουν οι νεότερες τεχνικές όπως η Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (Intensity Modulation Radiation Therapy – IMRT) και η εξέλιξη της η Ογκομετρικά Διαμορφούμενη Τοξοειδής Ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT), οι οποίες προσφέρουν καλύτερη κάλυψη στην περιοχή της νόσου, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τους πέριξ φυσιολογικούς ιστούς (Patel et al., 2020).

Η Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy – IGRT) συνέβαλε στην επίλυση των σφαλμάτων τοποθέτησης των ασθενών. Η ανάπτυξη των γραμμικών επιταχυντών, των μέσων και του λογισμικού που χρησιμοποιούνται για SRS και SBRT, προήγαγε την ανάπτυξη θεραπευτικών αλγόριθμων για νέες κλινικές οντότητες (Hevezí, 2010). Πλέον οι εξελίξεις στον τομέα τις Ακτινοθεραπείας είναι συνεχείς, προσθέτοντας νέες και πιο ασφαλείς κλινικές εφαρμογές.

## **5.2 Αρχές Αλληλεπίδρασης Ακτινοβολίας με την ύλη**

### **5.2.1 Είδη Ακτινοβολίας**

#### **Μη ιοντίζουσα ακτινοβολία**

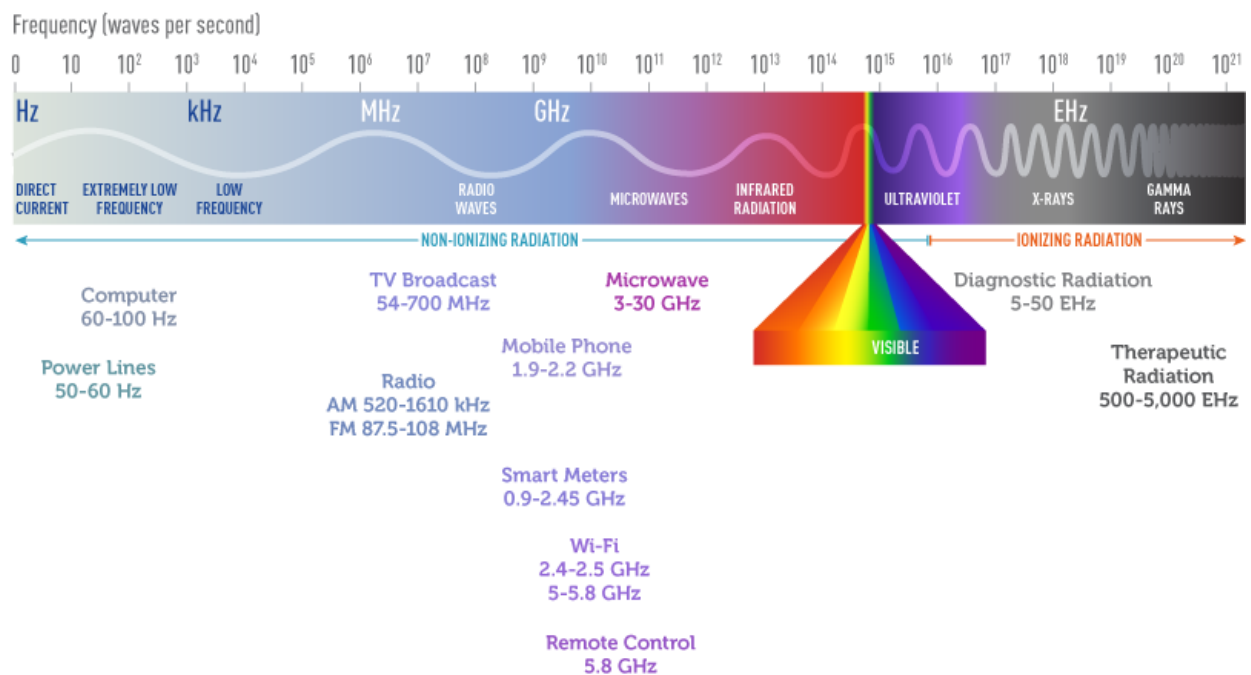
Μη ιοντίζουσα ακτινοβολία (γνωστή και ως ηλεκτρομαγνητική), είναι η ακτινοβολία που μεταφέρει σχετικά μικρή ενέργεια και δεν προκαλεί ιοντισμό, μπορεί να προκαλέσει όμως ηλεκτρικές, χημικές και θερμικές επιδράσεις στον οργανισμό.

Πρόέρχονται από ταλαντώσεις ηλεκτρικών και μαγνητικών πεδίων και διαδίδονται στο χώρο υπό τη μορφή κύματος. Η διάκριση μεταξύ των διαφόρων ειδών ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας γίνεται με βάση τη συχνότητα και το μήκος των διαδιδόμενων κυμάτων τους.

Στις ακτινοβολίες αυτές εντάσσονται:

- τα στατικά ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία, που δεν μεταβάλλονται και έτσι δεν δημιουργούν ηλεκτρομαγνητικά κύματα.
- τα ηλεκτρικά και μαγνητικά πεδία χαμηλής συχνότητας, που δημιουργούνται από τις ηλεκτρικές συσκευές, τους υποσταθμούς και τις γραμμές μεταφοράς και διανομής ηλεκτρικής ενέργειας
- τα ραδιοκύματα και τα μικροκύματα που εκπέμπονται από φούρνους μικροκυμάτων, κεραιές επικοινωνιών, κεραιές ραδιοφωνίας και τηλεόρασης.
- η υπέρυθρη, η ορατή (φως), και τμήμα της υπεριώδους ακτινοβολίας (Gurpta et al., 2022).

## ELECTROMAGNETIC SPECTRUM



**Εικόνα 5.** Το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα ακτινοβολίας περιλαμβάνει τόσο μη ιοντίζουσες όσο και ιοντίζουσες ακτινοβολίες (*Electromagnetic Fields and Cancer*, 2022) .

### Ιοντίζουσα ακτινοβολία

Ιοντίζουσες ονομάζονται οι ακτινοβολίες που μεταφέρουν ενέργεια ικανή να εισχωρήσει στην ύλη, να προκαλέσει ιοντισμό των ατόμων, να διασπάσει βίαια

χημικούς δεσμούς και να προκαλέσει βιολογικές βλάβες στους ζώντες οργανισμούς.

Ο ιοντισμός ενός ουδέτερου ατόμου προκαλείται από τη βίαιη απομάκρυνση ενός ηλεκτρονίου από τις στοιβάδες του, εξαιτίας εξωτερικού αιτίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή δύο αντίθετα φορτισμένων ιόντων, του θετικού ατόμου και του αρνητικού ηλεκτρονίου.

Οι κυριότερες ιοντίζουσες ακτινοβολίες είναι οι ακτίνες X που χρησιμοποιούνται ευρέως στην ιατρική, οι ακτινοβολίες α, β, και γ που εκπέμπονται από τους ασταθείς πυρήνες ατόμων, καθώς και η ακτινοβολία που προέρχεται από άλλα σωματίδια όπως τα πρωτόνια, τα νετρόνια και τα π-μεσόνια.

- **Ακτινοβολία α:** Σωματιδιακή ακτινοβολία προερχόμενη από σωματίδια α. Αυτά είναι πυρήνες ηλίου και αποτελούνται από δύο πρωτόνια και δύο νετρόνια. Έχουν μεγάλη μάζα, θετικό φορτίο και μικρή διεισδυτικότητα. Η ακτινοβολία α είναι δύσκολα ανιχνεύσιμη και αποτελεί σημαντικό κίνδυνο εσωτερικής έκθεσης. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν για θεραπεία σε επιφανειακά μελανώματα χοριοειδούς, ενώ σήμερα οι κλινικές εφαρμογές τους είναι υπό διερεύνηση (Baidoo et al., 2013).
- **Ακτινοβολία β:** Σωματιδιακή ακτινοβολία προερχόμενη από αρνητικά φορτισμένα ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας ή θετικά φορτισμένα ποζιτρόνια, γνωστά ως σωματίδια β. Αυτά έχουν την ιδιότητα να διεισδύουν περισσότερο από τα σωματίδια α στους ιστούς, φτάνοντας σε βάθος λίγων εκατοστών, λόγω της μικρότερής τους μάζας. Η πορεία τους ωστόσο, μπορεί να αποκοπεί από αλουμίνιο πάχους λίγων χιλιοστών. Λόγω της χαμηλής τους διεισδυτικότητας χρησιμοποιούνται για επιφανειακή ακτινοβολία του δέρματος και των υποδόριων ιστών (Welsh, 2006).
- **Ακτινοβολία X ή γ:** Ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία ενέργειας ικανής να προκαλέσει ιοντισμό. Οι ακτίνες X και οι ακτίνες γ παρόλο που έχουν ίδιες φυσικές και βιολογικές ιδιότητες, έχουν διαφορετική προέλευση. Οι ακτίνες γ προέρχονται από τον πυρήνα ατόμων ραδιενεργών ισοτόπων, όπως το κοβάλτιο ( $^{60}\text{Co}$ ) (Luis et al., 2022). Αντίθετα οι ακτίνες X

προέρχονται από την επιβράδυνση ταχέως κινούμενων ηλεκτρονίων κατά την πρόσκρουσή τους σε μεταλλικό στόχο (Kubo et al., 2016).

- **Ακτινοβολία από πρωτόνια:** Σωματιδιακή ακτινοβολία προερχόμενη από θετικά φορτισμένα πρωτόνια. Η ενέργεια που παράγεται από δέσμες πρωτονίων με τη βοήθεια κατάλληλων επιταχυντών, είναι της τάξεως των 100-300 MV. Στην κλινική πράξη αυτή η ακτινοβολία χρησιμοποιείται για ανεγχείρητους όγκους που γειτνιάζουν σε ζωτικά όργανα, όπως οι όγκοι της βάσης κρανίου, λόγω της μειωμένης επίδρασής τους σε φυσιολογικούς ιστούς (Boskos et al., 2009).
- **Ακτινοβολία από νετρόνια:** Σωματιδιακή ακτινοβολία που προέρχεται από φαινόμενα όπως η πυρηνική σχάση ή η πυρηνική σύντηξη, τα οποία απελευθερώνουν ελεύθερα νετρόνια, τα οποία στη συνέχεια αντιδρούν με πυρήνες άλλων ατόμων για να σχηματίσουν νέα νουκλεοτίδια. Την δεκαετία του 1950 χρησιμοποιήθηκαν στην ακτινοθεραπεία, αλλά οι ασθενείς παρουσίαζαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην παρούσα αυτού του είδους η ακτινοβολία δεν έχει κλινικές εφαρμογές, παρά μόνο σε πειραματικά πρωτόκολλα (Kry et al., 2009).
- **Ακτινοβολία από π-μεσόνια:** Σωματιδιακή ακτινοβολία από αρνητικά π-μεσόνια, τα οποία είναι αρνητικά φορτισμένα σωματίδια που έχουν μάζα 273 φορές μεγαλύτερη από εκείνη ενός ηλεκτρονίου. Αυτά παράγονται σε ένα κυκλοτρόνιο ή γραμμικό επιταχυντή χρησιμοποιώντας πρωτόνια 400 έως 800 MeV που βομβαρδίζουν έναν στόχο βηρυλλίου. Η χρήση τους στην ακτινοθεραπεία δεν έδειξε πλεονεκτήματα έναντι της χρησιμοποιούμενης ακτινοβολίας από φωτόνια (Maki et al., 1983).

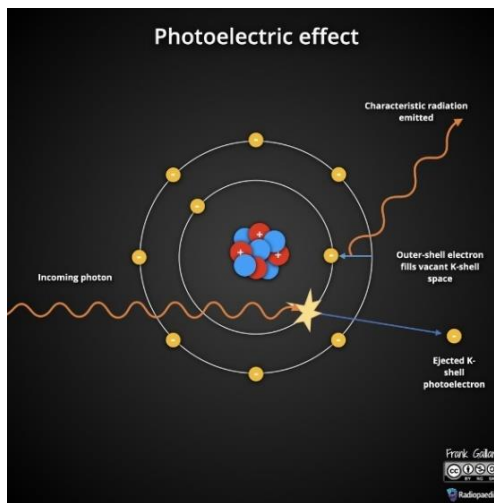
### 5.2.2 Αλληλεπιδράσεις φωτονίων με τους ιστούς

Αναλόγως με την ενέργειά τους, τα φωτόνια όταν προσπίπτουν σε ιστούς μπορεί να πυροδοτήσουν τρία φαινόμενα. Αναλυτικότερα:

- **Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο:** κατά το φαινόμενο αυτό, ένα φωτόνιο αλληλοεπιδρά κατά την πρόπτωσή του με ένα ηλεκτρόνιο της εσωτερικής στοιβάδας του ατόμου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την απόσπαση του ηλεκτρονίου, το οποίο στη συνέχεια συγκρούεται με άλλα μόρια δημιουργώντας περαιτέρω διεγέρσεις και ιονισμούς. Το θετικά φορτισμένο πλέον άτομο, προσπαθώντας να μεταπέσει σε μία πιο

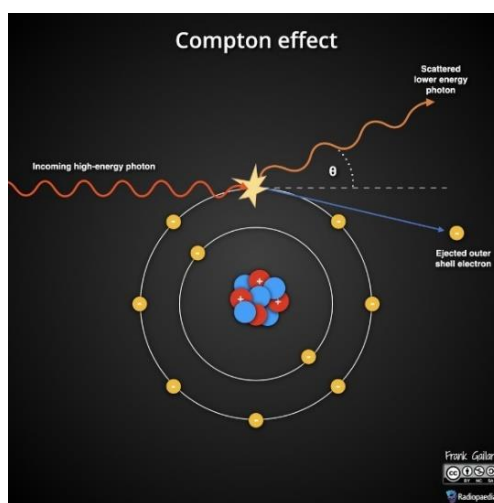


σταθερή κατάσταση, συμπληρώνει το έλλειμα ηλεκτρονίου της εσωτερικής στοιβάδας με κάποιο περιφερικότερο ηλεκτρόνιο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα εκπομπή ακτινοβολίας X (Richardson and Compton, 1912).



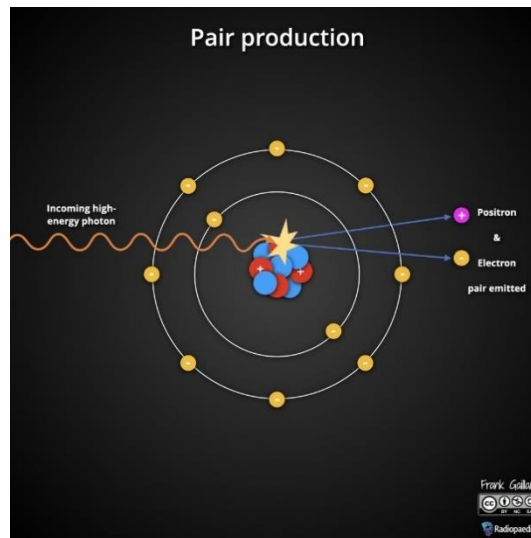
Εικόνα 6. Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο (Goel A et al, 2023).

- **Φαινόμενο Compton:** λαμβάνει χώρα όταν το προσπίπτον φωτόνιο αλληλεπιδρά με ένα περιφερικότερο ηλεκτρόνιο, το οποίο είναι ασθενέστερα συνδεδεμένο με τον πυρήνα. Από αυτό το γεγονός προκύπτει ένα σκεδαζόμενο φωτόνιο, με ενέργεια μικρότερη από αυτή που είχε αρχικά, ενώ το περιφερικό ηλεκτρόνιο αποκτά μέρος της ενέργεια του φωτονίου και αποσπάται από τον άτομο. Το σκεδαζόμενο φωτόνιο μπορεί να προκαλέσει εκ νέου φωτοηλεκτρικό ή φαινόμενο Compton. Οι διευθύνσεις σκέδασης του φωτονίου και του ηλεκτρονίου πρέπει να ικανοποιούν την αρχή διατήρησης της ορμής (del Regato, 1981).



Εικόνα 7. Φαινόμενο Compton. (Goel A et al, 2023).

- **Δίδυμη γένεση:** το φαινόμενο αυτό συμβαίνει όταν ένα φωτόνιο ενέργειας τουλάχιστον 1.02 MeV πλησιάσει τον πυρήνα ενός ατόμου. Εκεί αλληλεπιδρά με το πεδίο του πυρήνα, με αποτέλεσμα να παραχθούν δύο σωματίδια ύλης και αντιύλης, ένα ηλεκτρόνιο ( $e^-$ ) και ένα ποζιτρόνιο ( $e^+$ ). Το ποζιτρόνιο στη συνέχεια συνδέεται με ένα ηλεκτρόνιο, παράγοντας δύο φωτόνια ενέργειας 0.511 MeV, με αντίθετη φορά κίνησης (Nitta et al., 2004).



**Εικόνα 8.** Δίδυμη γένεση. (Πηγή: Goel A et al, 2023).

### 5.2.3 Βιολογικές Επιδράσεις Ακτινοβολίας

Ένα σωματίδιο όταν διαπερνά κάποιον ιστό ή κάποιο άλλο βιολογικό υγρό, εναποθέτει μέρος της ενέργειάς του στα μόρια αυτών, δημιουργώντας ιονισμούς και διεγέρσεις, με αποτέλεσμα την απόσπαση ηλεκτρονίων από τις στιβάδες των μορίων αυτών. Η μέση ενέργεια ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του φορτισμένου σωματιδίου που εναποτίθεται, ονομάζεται Γραμμικά Εναποτιθέμενη Ενέργεια (Linear Energy Transfer – LET). Η μονάδα μέτρησης της LET είναι το KeV/μm και ανάλογα με την πυκνότητα εναπόθεσης ενέργειας στην ύλη, διακρίνεται σε χαμηλή και υψηλή LET (Yang et al., 2022).

Στις ακτινοβολίες χαμηλού LET ανήκουν τα φωτόνια, τα σωματίδια  $\alpha$  και  $\beta$ , και τα πρωτόνια. Χαρακτηρίζονται από μικρότερη πιθανότητα ιονισμού το οποίο μεταφράζεται σε λιγότερα πλήγματα στις ευαίσθητες περιοχές του κυττάρου (Hunter and Muirhead, 2009).

Στις ακτινοβολίες υψηλού LET ανήκουν τα νετρόνια, τα π-μεσόνια και τα βαρέα ιόντα. Αυτού του τύπου οι ακτινοβολίες χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερο αριθμό ιονισμών, οι οποίοι έχουν σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη βιολογική βλάβη (Nikitaki et al., 2022).

Η βλάβη στο DNA μπορεί να προκληθεί είτε με άμεσο είτε με έμμεσο τρόπο. Η άμεση βλάβη λαμβάνει χώρα λόγω της διακοπής της συνέχειας έλικας του DNA κατόπιν πρόσκρουσης ηλεκτρονίων σε αυτή. Η έμμεση βλάβη οφείλεται στις ελεύθερες ρίζες του υδροξυλίου που δημιουργούνται από τον ιονισμό του νερού με την επίδραση τις ακτινοβολίας (Havrankova, 2020).

Οι ακτινικές βλάβες που υφίσταται τα κύτταρα επηρεάζουν τη μιτωτική δραστηριότητα των κυττάρων και περιγράφονται ως εξής:

- **Μη θανατηφόρος βλάβη:** το κύτταρο επανέρχεται στη φυσιολογική του κατάσταση άμεσα μετά την επίδραση της ακτινοβολίας σε αυτό, διατηρώντας φυσιολογική την ικανότητα του να αναπαράγεται.
- **Δυνητικά θανατηφόρος βλάβη:** το κύτταρο εισέρχεται αρχικά στη φάση ηρεμίας του κυτταρικού κύκλου, και στη συνέχεια ανανήπτει, διατηρώντας ικανή την ικανότητά του να αναπαράγεται.
- **Βλάβη που προκαλεί καθυστέρηση στη μίτωση:** ο κυτταρικός κύκλος καθυστερεί στις φάσεις G2 και S ανεξάρτητα από τη βλάβη που προκύπτει από την ακτινοβολία.
- **Υποθανάτηφόρος βλάβη:** το κύτταρο διατηρεί την αναπαραγωγική τους ικανότητα, αλλά πολλαπλασιάζονται αργά. Οι γενετικές βλάβες που υφίστανται, κληροδοτούνται στα κύτταρα απογόνους.
- **Θανατηφόρος:** το κύτταρο χάνει τη δυνατότητα αναπαραγωγής (Burgio et al., 2018).

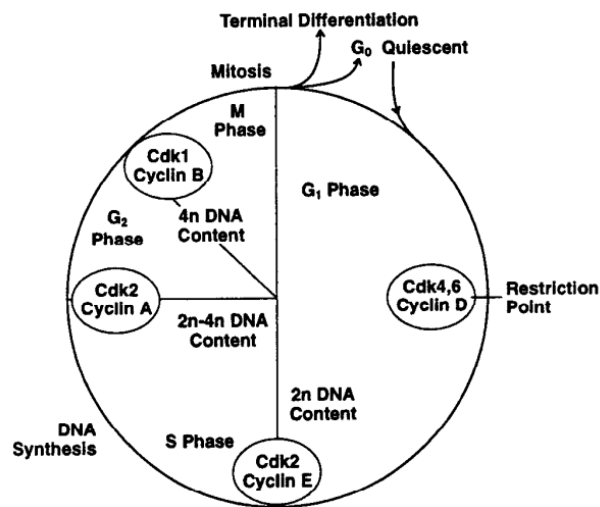
#### 5.2.4 Παράγοντες Ανταπόκρισης Ακτινοθεραπείας

Μετά την επίδραση ακτινοβολίας σε φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα, αυτά αναλόγως του βαθμού της βλάβης που υπέστησαν, προσπαθούν να επιβιώσουν. Αυτό επιτυγχάνεται με 5 διαφορετικούς μηχανισμούς, οι οποίοι καλούνται μηχανισμοί αναγέννησης. Αυτοί είναι γνωστοί διεθνώς με τον όρο «5 R της ραδιοβιολογίας» και είναι οι εξής: Επιδιόρθωση (Repair), Επαναποικισμός (Repopulation), Ανακατανομή (Redistribution), Επανοξυγόνωση (Reoxygenation) και Ακτινοευαισθησία (Radiosensitivity). Το 2019 περιγράφηκε και ένας έκτος μηχανισμός, γνωστός ως

Ενεργοποίηση της ανοσολογικής Απόκρισης (Reactivation of the Immune Response) (Boustani et al., 2019). Αυτοί οι μηχανισμοί περιγράφονται συνοπτικά ακολούθως:

- **Επιδιόρθωση (Repair):** όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο υποκεφάλαιο η έκθεση των κυττάρων σε ιοντίζουσες ακτινοβολίες μπορεί να προκαλέσει διαφορετικού βαθμού κυτταρικής βλάβης, καθιστώντας μη εφικτό τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό σε κάποιες περιπτώσεις. Με τον διαχωρισμό της δόσης ακτινοβολίας σε μικρά τμήματα, τα κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να επιδιορθώσουν τις υποθανατηφόρες βλάβες. Η ποσότητα της βλάβης που επιδιορθώνεται εξαρτάται από την ικανότητα του κυττάρου να αναγνωρίζει τη βλάβη και να ενεργοποιεί α) μονοπάτια επιδιόρθωσης και β) τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου. Τα κακοήθη κύτταρα έχουν συχνά καταστείλει αυτά τα μονοπάτια, συχνά μέσω μετάλλαξης ή αναστολής του TP53, εμποδίζοντάς τα να υποβληθούν σε αποτελεσματική επιδιόρθωση. Τα φυσιολογικά ιστικά κύτταρα με άθικτα μονοπάτια επιδιόρθωσης είναι σε θέση να επιδιορθώσουν την υποθανατηφόρα βλάβη μέχρι τη στιγμή της παράδοσης του επόμενου κλάσματος.
- **Επαναποικισμός (Repopulation):** όταν η ακτινοθεραπεία χορηγείται σε έναν πληθυσμό κυττάρων, αυτά μπορεί να βρίσκονται σε διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Τα κύτταρα που βρίσκονται στη φάση S είναι συνήθως ανθεκτικά στη ακτινοβολία, ενώ εκείνα που βρίσκονται στα τέλη της φάσης G2 και M είναι σχετικά ευαίσθητα. Μια μικρή δόση ακτινοβολίας που χορηγείται σε σύντομο χρονικό διάστημα (εξωτερική δέσμη ή βραχυθεραπεία υψηλής δόσης) θα σκοτώσει πολλά από τα ευαίσθητα κύτταρα και λιγότερα από τα ανθεκτικά κύτταρα. Με την πάροδο του χρόνου, τα επιζώντα κύτταρα θα συνεχίσουν τον κύκλο τους. Εάν μια δεύτερη δόση ακτινοβολίας χορηγηθεί λίγο αργότερα, ορισμένα από αυτά τα κύτταρα θα έχουν εγκαταλείψει την ανθεκτική φάση και θα βρίσκονται σε μια πιο ευαίσθητη φάση, επιτρέποντας την ευκολότερη θανάτωσή τους.
- **Ανακατανομή (Redistribution):** κατά τη διάρκεια των διαφορετικών φάσεων του κυτταρικού κύκλου τα κύτταρα έχουν διαφορετική ευαισθησία στην ακτινοβολία. Τα κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στην ακτινοβολία όταν βρίσκονται στις φάσεις G2 και M. Αντιθέτως τα κύτταρα είναι λιγότερο ευαίσθητα στη φάση S και G1. Έτσι, ο τρόπος με τον οποίο μας ωφελεί η κλασματοποίηση είναι ο χρόνος μεταξύ των δόσεων ακτινοβολίας που επιτρέπει στα κύτταρα του όγκου να περάσουν σε ακτινοευαίσθητες φάσεις του κυτταρικού τους κύκλου. Ένα καρκινικό κύτταρο που

βρίσκεται σε φάση χαμηλής ευαισθησίας για την πρώτη θεραπεία θα βρίσκεται πιθανώς σε φάση υψηλότερης ευαισθησίας για την επόμενη θεραπεία.



Εικόνα 9. Φάσεις κυτταρικού κύκλου (Schafer, 1998).

- **Επανοξυγόνωση (Reoxygenation):** οι όγκοι είναι μια ομάδα κυτάρων που πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα. Καθώς αναπτύσσονται με αυτόν τον τρόπο, φτάνουν σε ένα σημείο όπου το οξυγόνο από το αίμα δεν μπορεί να φτάσει στα κύτταρα στο κέντρο του όγκου. Τα κύτταρα χωρίς οξυγόνο βρίσκονται στη φάση G<sub>1</sub>, γεγονός που τα καθιστά ανθεκτικά στη θεραπεία με ακτινοβολία. Με την κλασματοποίηση της δόσης καταστρέφονται τα περιφερικά κύτταρα του όγκου με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η αιμάτωση των κυτάρων που ήταν μέχρι πρότινος υποξικά, αυξάνοντας έτσι την ακτινοευαισθησία τους.
- **Ακτινοευαισθησία (Radiosensitivity):** Ορισμένα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στην ακτινοβολία από ό,τι άλλοι όγκοι. Η ποσότητα της ακτινοβολίας που χορηγείται (ένταση και χρόνος) μπορεί να αλλάξει για να επιτευχθεί βλάβη των καρκινικών κυττάρων. Ωστόσο, οι τοξικότητες και οι παρενέργειες θα αυξηθούν, εάν ένα καρκινικό κύτταρο είναι ιδιαίτερα ανθεκτικό.
- **Ενεργοποίηση της ανοσολογικής Απόκρισης (Reactivation of the Immune Response):** η ακτινοθεραπεία τροποποιεί επηρεάζει την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς και ανοσοκατασταλτικές οδούς. Η κλασματοποίηση της δόσης, έχει πραγματικό αντίκτυπο σε αυτή την ανοσολογική ρύθμιση. Αυτή η δράση της ακτινοθεραπείας μπορεί να δράσει συνεργικά με την

ανοσοθεραπεία και ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας ανοσοθεραπείας μπορεί να αποκτήσει περισσότερες κλινικές εφαρμογές.

### **5.3 Τύποι Ακτινοθεραπείας**

Ανάλογα με τη θέση της πηγής ακτινοβολίας σε σχέση με το όγκο που ακτινοβολείται, διακρίνονται δύο κύριοι τύποι ακτινοθεραπείας: η εξωτερική ακτινοθεραπεία (τηλεθεραπεία) και η εσωτερική ακτινοθεραπεία (βραχυθεραπεία).

#### **5.3.1 Εξωτερική Ακτινοθεραπεία (Τηλεθεραπεία)**

Σε αυτόν τον τύπο ακτινοθεραπείας, η ιοντίζουσα ακτινοβολία προέρχεται από μία πηγή η οποία βρίσκεται μακριά από τον ασθενή και ουσιαστικά στοχεύει ένα στόχο από μία απόσταση. Τα μηχανήματα που χρησιμοποιούνται στην εξωτερική ακτινοθεραπεία διακρίνονται σε μηχανήματα ακτινών Χ ορθής τάσης (orthovoltage), μηχανήματα κοβαλτίου-60, γραμμικούς επιταχυντές, μηχανήματα δέσμης πρωτονίων και μηχανήματα δέσμης νετρονίων. Η διαδικασία της εξωτερικής ακτινοθεραπείας είναι ανώδυνη και εύκολα ανεκτή από τους ασθενείς (Vulpe et al., 2018).

Για όγκους που βρίσκονται σε εν τω βάθου θέσεις στο σώμα του ασθενούς, η ακτινοβολία θα πρέπει να διαπεράσει υγιείς ιστούς για να φτάσει στον όγκο στόχο, ακτινοβολώντας τους. Επίσης πρέπει να χρησιμοποιηθεί μεγαλύτερης ενέργειας ακτινοβολία για εν τω βάθου στόχους. Για να γίνει υπέρβαση αυτού του περιορισμού έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές ακτινοθεραπείας που επιτρέπουν την ακτινοβολία του όγκου-στόχου, προστατεύοντας όσο είναι δυνατόν τους υγιείς ιστούς (Daly, 2020). Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες τεχνικές θα περιγραφούν στην επόμενη ενότητα.

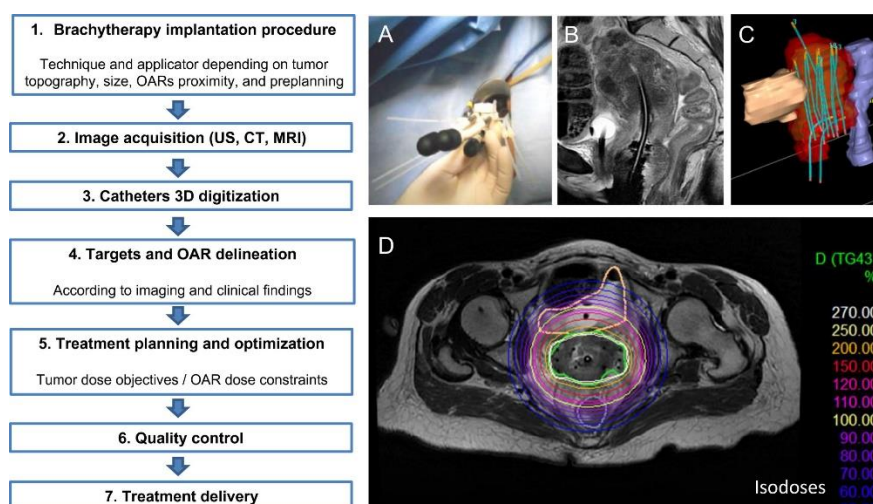
Ανάλογα με τον τύπο της νόσου, την ανατομική θέση και το βάθος από την επιφάνεια του δέρματος που βρίσκεται ο όγκος, ο θεράπων ακτινοθεραπευτής ογκολόγος καλείται να επιλέξει το μηχανήμα ακτινοβολίας και την τεχνική ακτινοθεραπείας που είναι καταλληλότερα για τη θεραπεία του ασθενούς.

#### **5.3.2 Εσωτερική Ακτινοθεραπεία (Βραχυθεραπεία)**

Η βραχυθεραπεία περιλαμβάνει την τοποθέτηση πηγών ακτινοβολίας όσο το δυνατόν πιο κοντά στην ανατομική θέση του όγκου. Σε κάποιες περιπτώσεις, αυτές εισάγονται απευθείας στον όγκο. Οι ραδιενεργές πηγές ή τα ισότοπα έχουν τη μορφή συρμάτων,

καλουπιών ή ράβδων. Στις κλινικές εφαρμογές αυτής περιλαμβάνονται η θεραπεία για καρκίνους του τραχήλου της μήτρας, του ενδομητρίου, του κόλπου, του ορθού, του οφθαλμού και ορισμένων καρκίνων της κεφαλής και του τραχήλου (Tanderup et al., 2017).

Με βάση τον τρόπο τοποθέτησης της ακτινοβολίας στο εσωτερικό του σώματος η βραχυθεραπεία διακρίνεται σε: διατοιχωματική, ενδοκοιλιακή, ενδοκολπική και σε βραχυθεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση ραδιενεργών σημασμένων μορίων. Ανάλογα με το ρυθμό με τον οποίο χορηγείται η δόση ακτινοβολίας διακρίνεται σε: Χαμηλού Ρυθμού Δόσης (Low Dose Rate – LDR) και Υψηλού Ρυθμού Δόσης (High Dose Rate – HDR). Στις LDR βραχυθεραπείες χρησιμοποιούνται εμφυτεύσιμες ραδιενεργές πηγές οι οποίες παραμένουν μόνιμα μέχρι να καταστούν ανενεργές. Αντιθέτως στις HDR βραχυθεραπείες η πηγή τοποθετείται για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα στην θέση ακτινοβολήσης και στη συνέχεια αποσύρεται (Mukwada et al., 2016).



**Εικόνα 10.** Βασικά στάδια της βραχυθεραπείας: (Α) Διαδικασία εμφύτευσης πηγής, (Β) απεικόνιση σχεδιασμού, (Γ) την ψηφιοποίηση του καθετήρα 3 διαστάσεων (3D), (Δ) οριοθέτηση των στόχων και των οργάνων σε κίνδυνο (OAR), σχεδιασμό και τη βελτιστοποίηση της θεραπείας. Στη συνέχεια ακολουθεί ο έλεγχος ποιότητας και η διενέργεια της θεραπείας (Chargari et al., 2019).

Το βασικό πλεονέκτημα της βραχυθεραπείας έναντι της τηλεθεραπείας είναι, ότι η ακτινοβολία δεν διαπερνά φυσιολογικούς ιστούς για να φτάσει στον όγκο στόχο, και κατά συνέπεια μπορούν να αποδοθούν μεγαλύτερες δόσεις στον όγκο-στόχο, κρατώντας την ακτινοβολήση των υγιών ιστών στο ελάχιστο δυνατό (Yildirim et al., 2019). Ωστόσο η

τοποθέτηση των πηγών μέσα στο σώμα του ασθενούς αποτελεί επεμβατική μέθοδο, όπου στην πλειοψηφία των περιπτώσεων χρήζει χειρουργικούς χειρισμούς. Σε κάποιες περιπτώσεις όγκων, όπως ο καρκίνος του ενδομητρίου, η βραχυθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικά με την εξωτερική ακτινοθεραπεία (Mitra et al., 2016).

#### 5.4 Σκοπός της Ακτινοθεραπείας

Αναλόγως του θεραπευτικού σκοπού της και του τρόπου εφαρμογής της, η ακτινοθεραπεία κατηγοριοποιείται ως εξής:

- **Ριζική (radical or definitive):** αυτού του είδους ακτινοθεραπεία έχει ως σκοπό την πλήρη εξάλειψη του όγκου και χορηγείται είτε ως μονοθεραπεία ή σαν κύρια θεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση κάποιας στοχευμένης θεραπείας ή χημειοθεραπείας που έχει σαν σκοπό στην περαιτέρω ευαισθητοποίηση των κυττάρων στην ακτινοθεραπεία. Ριζική ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε καρκίνο προστάτη, μήτρας, κεφαλής τραχήλου, πνεύμονα, πρωκτού, ουροδόχου κύστης, δέρματος, οισοφάγου και ορθού (Ashton et al., 2017).
- **Νεοεπικουρική (neoadjuvant):** η ακτινοθεραπεία τοποθετείται χρονικά πριν την χειρουργική εκτομή του όγκου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη συρρίκνωση του όγκου, με σκοπό να καταστεί πιο ευχερής η χειρουργική εκτομή του και με λιγότερους χειρουργικούς χειρισμούς. Νεοεπικουρική θεραπεία χορηγείται σε καρκίνο οισοφάγου, ορθού, πνεύμονα καθώς και σε σαρκώματα μαλακών μορίων (Li and Ma, 2021).
- **Επικουρική (adjuvant):** η ακτινοθεραπεία ακολουθεί την πρωταρχική θεραπεία, όπως είναι η χειρουργική εκτομή του όγκου, με σκοπό τη μείωση του κινδύνου υποτροπής και την αύξηση του τοποπεριοχικού ελέγχου της νόσου. Επικουρικά χορηγείται ακτινοθεραπεία σε καρκίνο μαστού, κεφαλής τραχήλου, μήτρας, πνεύμονα, ενδομητρίου, δέρματος, οισοφάγου και στα μελανώματα (Castaneda and Strasser, 2017).
- **Διάσωσης (salvage):** Η ακτινοθεραπεία χορηγείται επί αποτυχίας της πρωταρχικής θεραπείας με σκοπό την εξάλειψη της υπολειμματικής νόσου. Ο χειρουργηθείς καρκίνος του προστάτη μπορεί να λάβει ακτινοθεραπεία διάσωσης στη χειρουργική κοίτη του επί ενδείξεων υπολειμματικής νόσου (Chalasanani et al., 2009).



- **Προφυλακτική (prophylactic):** Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί προφυλακτικά, με σκοπό την εξάλειψη της υποκλινικής νόσου και την καθυστέρηση της εξάπλωσής της. Η συχνότερη κλινική εφαρμογή της είναι στον μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, όπου οι εγκεφαλικές μεταστάσεις είναι πολύ συχνές. Χορηγείται ακολούθως της πρωταρχικής θεραπείας στον πνεύμονα, η οποία έχει ανταποκριθεί μερικώς ή πλήρως, ως Προφυλακτική Ακτινοθεραπεία Εγκεφάλου (Prophylactic Cranial Irradiation – PCI), για να εμποδίσει τυχόν υποτροπή της νόσου (Crockett et al., 2021).
- **Ανακουφιστική (Palliative):** Η ακτινοθεραπεία χορηγείται με σκοπό την ανακούφιση από συμπτώματα λόγω του καρκίνου και για να βελτιώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Μερικές εφαρμογές αυτού του τύπου ακτινοθεραπείας είναι οι επίπονες δευτεροπαθείς οστικές εντοπίσεις, η παρουσία δευτεροπαθών εγκεφαλικών εντοπίσεων, οι διαβρωτικές βλάβες δέρματος, ο καρκίνος οισοφάγου που προκαλεί δυσφαγία, η δύσπνοια προκαλούμενη από καρκίνο πνεύμονα, η αιματουρία σε καρκίνο ουροδόχου κύστης και ο πόνος και η κοιλιακή διάταση από ηπατικές μεταστάσεις (Spencer et al., 2018).
- **Επείγουσα (emergency):** Η επείγουσα ακτινοθεραπεία χορηγείται για να συρρικνωθεί ο όγκος με σκοπό την μείωση του άλγους, τη μείωση αιμορραγίας, τη μείωση συμπίεσης σε ζωτικά όργανα και την ανακούφιση από απόφραξη. Παραδείγματα εφαρμογών της επείγουσας ακτινοθεραπείας είναι οι δευτεροπαθείς οστικές εντοπίσεις σπονδυλικής στήλης με συμπίεση του νωτιαίου σωλήνα που προκαλούν νευρολογική σημειολογία, αθρόα αιμόπτυση επί εδάφους νεοεξεργασίας θώρακα και το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας επί εδάφους καρκίνου του πνεύμονα (Mei et al., 2021).

## 5.5 Σχεδιασμός Πλάνου Θεραπείας

Ως σχεδιασμός πλάνου θεραπείας, ορίζεται η διαδικασία κατά την οποία ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος σχεδιάζει τον όγκο στόχο και τους φυσιολογικούς ιστούς πάνω στην Αξονική Τομογραφία σχεδιασμού (CT simulation - CTsim) του ασθενή, που προηγείται της θεραπείας. Παράλληλα ορίζει τη συνολική δόση, τη δόση ανά συνεδρία, τον αριθμό των συνεδριών καθώς και την τεχνική που θα χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία. Λαμβάνοντας υπόψιν τα δεδομένα αυτά ο ακτινοφυσικός σχεδιάζει τις δέσμες ακτινοβολίας και ολοκληρώνει το πλάνο θεραπείας και τις ισοδοσικές καμπύλες. Ο τελικός έλεγχος γίνεται με τα Ιστογράμματα Δόσης – Όγκου (Dose Volume Histograms – DVH).

### **5.5.1 Gross Tumor Volume (GTV)**

Το Ακαθάριστο Μέγεθος του Όγκου (Gross Tumor Volume - GTV) ορίζεται ως η αποδεδειγμένη μακροσκοπική νόσος. Περιλαμβάνει τον πρωτοπαθή όγκο, δευτεροπαθείς εντοπίσεις σε επιχώριους λεμφαδένες είτε απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η οριοθέτηση του καθίσταται δυνατή όταν ο όγκος είναι ορατός, ψηλαφητός ή περιγράφεται στις απεικονίσεις που έχουν προηγηθεί. Μετεγχειρητικά το GTV μπορεί να αντικατασταθεί με το περίγραμμα της χειρουργικής κοίτης του όγκου. Στοιχεία για την ανατομική οριοθέτηση του GTV σε αυτή την περίπτωση, μπορούμε να αντλήσουμε και από την σύγκριση προεγχειρητικού και μετεγχειρητικού απεικονιστικού ελέγχου κάνοντας σύντηξη αυτών κατά το σχεδιασμό της θεραπείας του ασθενούς (Burnet et al., 2004).

### **5.5.2 Clinical Target Volume (CTV)**

Ο Κλινικός Όγκος - Στόχος (Clinical Target Volume - CTV) περιλαμβάνει εκτός από τον μακροσκοπικά επιβεβαιωμένο όγκο και την μικροσκοπική επέκταση αυτού. Το CTV προέρχεται από τη θέση του σχεδιασμένου GTV προσθέτοντας ένα περιθώριο που καθορίζεται από τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, και ουσιαστικά αντιπροσωπεύει την πραγματική έκταση του όγκου. Βασική προϋπόθεση για την οριοθέτηση του είναι να μην υπάρχει μικροσκοπική νόσος εκτός του CTV. Η δόση σε αυτόν τον όγκο θα πρέπει να είναι επαρκής ώστε να επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος (Burnet et al., 2004).

### **5.5.3 Internal Target Volume (ITV)**

Ο Εσωτερικός Όγκος – Στόχος (Internal Target Volume - ITV) περιλαμβάνει το CTV και το περιθώριο που πρέπει να δοθεί σε αυτό για να αντισταθμιστεί η φυσιολογική κίνηση των εσωτερικών οργάνων, που έχει σαν αποτέλεσμα την μεταβολή του μεγέθους του σχήματος και της θέσης του CTV κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Bai et al., 2014).

### 5.5.4 Planning Target Volume (PTV)

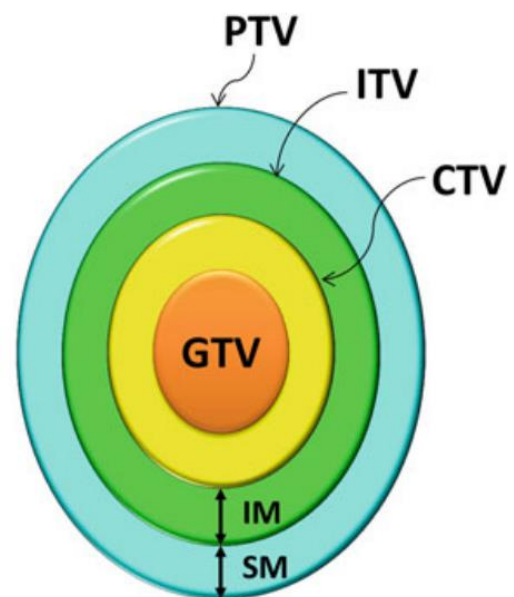
Ο όγκος – στόχος σχεδιασμού (Planning Target Volume – PTV) είναι μία γεωμετρική έννοια που μας διασφαλίζει ότι χορηγούμενη ακτινοβολία θα δοθεί στο CTV. Περιλαμβάνει ένα περιθώριο που δίνεται από το CTV ή το ITV με σκοπό να ληφθούν υπόψιν σφάλματα που προκύπτουν από την ευθυγράμμιση της δέσμης με βάση τους περιορισμούς του γραμμικού επιταχυντή και τη θέση του ασθενούς (λόγω τοποθέτησης και κίνησης του) (Burnet et al., 2004).

**GTV: gross tumor volume**, defined as visible tumor volume in images

**CTV: clinical target volume**, defined as GTV + subclinical/invisible invasion

**ITV: internal target volume**, defined as CTV + IM (internal margin for organ motion)

**PTV: planning target volume**, defined as ITV + SM (setup margin for setup error)



**Εικόνα 11.** Ορισμοί των όγκων στόχων του σχεδιασμού ακτινοθεραπείας (Arimura et al., 2017).

### 5.5.5 Organs At Risk (OAR)

Τα όργανα σε κίνδυνο (Organs At Risk – OAR) είναι οι υγιείς ιστοί που γειτνιάζουν στο CTV και ενδέχεται να λάβουν ακτινοβολία λόγω της ανατομικής τους θέσης. Κάθε όργανο έχει τη δική του δόση ανοχής, η οποία πρέπει να ικανοποιείται από το DVH. Η ακτινοβόληση των OAR μπορεί να δημιουργήσει ανεπιθύμητες ενέργειες στον ασθενή με αποτέλεσμα ακόμα και τη διακοπή της θεραπείας του (Nitsche et al., 2017).

### **5.5.6. Dose Volume Histogram (DVH)**

Το DVH είναι ένα ιστόγραμμα που συσχετίζει τη δόση ακτινοβολίας με τον όγκο του ιστού στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας. Τα DVH χρησιμοποιούνται συνήθως ως εργαλείο αξιολόγησης του πλάνου θεραπείας ενός ασθενή και για τη αξιολόγηση των δόσεων στα OAR ή στο PTV, καθώς και για την κατανομή της ακτινοβολίας σε αυτά (Baeza et al., 2022).

## **5.6 Σύγχρονες Τεχνικές Ακτινοθεραπείας**

### **5.6.1 Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία (3D-CRT)**

Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D – Conformal Radiation Therapy – 3D-CRT) είναι μια προηγμένη τεχνική που ενσωματώνει τη χρήση τεχνολογιών απεικόνισης για τη δημιουργία τρισδιάστατων εικόνων του όγκου του ασθενούς και των γειτονικών οργάνων και ιστών. Η χρήση τρισδιάστατων εικόνων στη διαδικασία σχεδιασμού της θεραπείας διακρίνει την 3D-CRT από παλαιότερες μορφές συμβατικής ακτινοθεραπείας. Ως αποτέλεσμα, χορηγείται μια υψηλότερη δόση ακτινοβολίας στα καρκινικά κύτταρα και αυτή κατανέμεται καλύτερα στο σχήμα του όγκου-στόχου. Ταυτόχρονα, η ποσότητα ακτινοβολίας που δέχονται οι γύρω υγιείς ιστοί μπορεί να μειωθεί σημαντικά. Αυτό έγινε εφικτό με την είσοδο των πολύφυλλων κατευθυντήρων (Multileaf Collimator – MLC) όπου το πεδίο ακτινοβολήσης μπορεί να λάβει οποιοδήποτε σχήμα αντίθετα με προηγούμενες τεχνικές όπου το πεδίο διαμορφωνόταν με τη χρήση διαφόρων μεγεθών και σχημάτων block μολύβδου. Η χρήση των τρισδιάστατων εικόνων προέρχεται από τη χρήση κατάλληλων μέσων απεικόνισης όπως είναι η Υπολογιστική Τομογραφία (Computed Tomography-CT), η Μαγνητική Τομογραφία (Magnetic Resonance Tomography – MRI) και η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET) (Begnozzi et al., 2009).

### **5.6.2 Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (IMRT)**

Κατά τη διάρκεια της Ακτινοθεραπείας Διαμορφούμενης Έντασης (Intensity Modulated Radiation Therapy – IMRT), τα MLC δεν παραμένουν σε σταθερή θέση κατά τη διάρκεια της, αλλά μπορούν να κινούνται διαμορφώνοντας ακόμα περισσότερο την κατανομή της δόσης μέσα σε ένα πεδίο. Το πλεονέκτημα της είναι ότι η περιοχή υψηλής

δόσης περιορίζεται με μεγαλύτερη ακρίβεια στον όγκο και λιγότερη από τη γύρω περιοχή λαμβάνει υψηλή δόση. Αυτό σημαίνει ότι τα γύρω όργανα προστατεύονται καλύτερα και οι παρενέργειες της θεραπείας μπορούν να μειωθούν. Η ογκομετρικά διαμορφούμενη τοξοειδής ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT) αποτελεί την εξέλιξη της IMRT, στην οποία ο Γραμμικός Επιταχυντής εκτελεί μια συνεχή περιστροφή κατά μήκος ενός τόξου με παράλληλη κίνηση των MLC που διαμορφώνουν ταυτόχρονα την ένταση της ακτινοβολίας και το σχήμα του στόχου. Με αυτόν τον τρόπο περιορίζεται ακόμα περισσότερο η δόση ακτινοβολίας που λαμβάνουν οι φυσιολογικοί ιστοί ενώ παράλληλα επιτυγχάνεται καλύτερη κάλυψη του όγκου (Bartlett et al., 2023).

### **5.6.3 Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (IGRT)**

Στην Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy – IGRT) λαμβάνονται εικόνες υψηλής ποιότητας από την περιοχή ενδιαφέροντος πριν από την κάθε συνεδρία ακτινοθεραπείας. Οι εικόνες που λαμβάνονται συγκρίνονται με τις εικόνες που λήφθηκαν κατά το σχεδιασμό της θεραπείας με σκοπό τη διόρθωση των αποκλίσεων που προκύπτουν από τα σφάλματα τοποθέτησης του ασθενή, λόγω μεταβολής του μεγέθους του όγκου κτλ. Αυτό μας δίνει τη δυνατότητα να αποδίδεται με μεγαλύτερη ακρίβεια η συνταγογραφούμενη δόση ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο ενώ μειώνεται η δόση στους φυσιολογικούς ιστούς (de Crevoisier et al., 2022).

### **5.6.4 Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία (SRT)**

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (Stereotactic Radiation Therapy – SRT) αποτελεί μια πολύ ακριβής μορφή ακτινοθεραπείας. Χρησιμοποιεί πολλές λεπτές δέσμες φωτονίων, οι οποίες συγκλίνουν στον όγκο στόχο. Το μέγεθος αυτού είναι συνήθως διαμέτρου λίγων μόνο εκατοστών. Αυτή η τεχνική μας επιτρέπει να αποδώσουμε μεγάλη δόση ακτινοβολίας σε έναν πολύ μικρό στόχο, με παράλληλη προστασία των πέριξ φυσιολογικών ιστών. Τα νεότερα μηχανήματα στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούν έναν εξειδικευμένο γραμμικό επιταχυντή. Η κεφαλή αυτού του γραμμικού επιταχυντή είναι προσαρμοσμένη σε έναν ρομποτικό βραχίονα, ο οποίος έχει δυνατότητα ελευθερίας κινήσεων (Lancellotta et al., 2022). Όταν η SRT χρησιμοποιείται για στόχους στον εγκέφαλο, τον αυχένα και την σπονδυλική στήλη ονομάζεται Στερεοτακτική

Ακτινοχειρουργική (Stereotactic Radiosurgery - SRS) (Redmond et al., 2021). Για στόχους εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) η τεχνική καλείται Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος (Stereotactic Body Radiotherapy – SBRT) (De la Pinta, 2020).

## 5.7 Ανεπιθύμητες Ενέργειες Ακτινοθεραπείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες τις ακτινοθεραπείας αναλόγως του χρόνου εμφάνισής τους χαρακτηρίζονται ως οξείες, που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη θεραπεία, είτε ως χρόνιες, που εμφανίζονται σε μήνες έως και χρόνια μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας. Όταν οι οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι έντονες εξετάζεται αν ο ασθενής πρέπει να διακόψει την θεραπεία του για κάποιο χρονικό διάστημα. Με βάση το RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) και τον EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) περιγράφονται τέσσερις βαθμίδες (Grade) τοξικότητας από ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν από την ακτινοθεραπεία ενώ περιγράφονται αναλυτικά τα χαρακτηριστικά του κάθε Grade (Cox et al., 1995). Παρακάτω αναφέρονται ενδεικτικά πιθανές εκδηλώσεις αυτών ανά ανατομική περιοχή/σύστημα:

- **Κεντρικό νευρικό σύστημα:** αιμωδίες, κεφαλαλγία, υπνηλία, διαταραχές μνήμης, διανοητικές διαταραχές, κινητικές διαταραχές.
- **Περιφερικά νεύρα:** άλγος, αισθητικές διαταραχές, κινητικές διαταραχές, παράλυση.
- **Οφθαλμοί:** διαταραχές όρασης.
- **Ακουστικό σύστημα:** ωταλγία, εμβοές, διαταραχές ακοής, ακτινική δερματίτιδα πτερυγίου ωτός ή ακουστικού πόρου.
- **Βλεννογόνος στόματος και φάρυγγα:** άλγος, ακτινική βλεννογονίτιδα, δυσφαγία, γευστικές διαταραχές.
- **Σιελογόνοι αδένες:** ξηροστομία.
- **Κάτω γνάθος - οδόντες:** άλγος, τρισμός, δυσκολία στη μάσηση.
- **Λάρυγγας:** άλγος, βράγχος φωνής, οίδημα, ακτινική βλεννογονίτιδα, εξελκώσεις, νέκρωση χόνδρων.
- **Μαστός:** οίδημα, άλγος, λιπώδεις νέκρωση, πάχυνση δέρματος μαστού.

- **Καρδιά:** περικαρδιακό άλγος, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, αρρυθμία, καρδιομεγαλία.
- **Αγγεία:** ισχαιμία, θρόμβωση.
- **Πνεύμονες:** βήχας, δυσπνοια, θωρακικό άλγος, πνευμονική ίνωση, επιδείνωση αναπνευστικών λειτουργιών.
- **Οισοφάγος:** δυσφαγία, δυσκαταποσία.
- **Στόμαχος:** κοιλιακό άλγος, έμετοι, αιματέμεση, απώλεια βάρους.
- **Λεπτό και παχύ έντερο:** διαρροϊκές κενώσεις, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, μέλαινες κενώσεις, απώλεια βάρους.
- **Ορθό:** τεινισμός, βλεννώδεις κενώσεις, άλγος, διαταραχές του σφιγκτήρα, διαρροϊκές κενώσεις.
- **Ήπαρ:** κοιλιακό άλγος.
- **Νεφροί:** κόπωση, κεφαλαλγία, ολιγουρία, οίδημα.
- **Ουροδόχος κύστη και ουρήθρα:** δυσουρία, συχνουρία, αιματουρία, απώλεια ούρων.
- **Ορχεις:** στειρώση, διαταραχής στύσης, μείωση libido
- **Αιδοίο, κόλπος:** ξηρότητα, κνησμός, εξέλκωση, οίδημα, άλγος, στένωση κόλπου
- **Τράχηλος μήτρας, μήτρα:** διαταραχές έμμηνου κύκλου (ολιγομηνόρροια, δυσμηνόρροια, αμηνόρροια, άλγος, αιμορραγία.
- **Μύες και μαλακά μόρια:** άλγος, οίδημα, ατροφία, δυσλειτουργία άκρων.
- **Οστά:** δυσκαμψία αρθρώσεων, παθολογικό κάταγμα, διαταραχές κινητικότητας.
- **Μυελός των οστών:** αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυττοπενία.
- **Δέρμα:** ερύθημα, απολέπιση, κνησμός, απώλεια τριχών, ατροφία, έλκη.

Για να μειώσουμε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από την ακτινοθεραπεία είναι αναγκαίος ο σωστός και ασφαλής σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας του ασθενή. Θα πρέπει οι δόσεις που υπολογίζεται ότι λαμβάνουν τα OAR από το DVH που προκύπτει από το πλάνο θεραπείας, να ικανοποιούν τις συνθήκες ανοχής που ορίζονται από την QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) (Bentzen et al., 2010). Επίσης θα πρέπει να δίνονται αναλυτικές

οδηγίες πρόληψης και αντιμετώπισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς κατά την έναρξη θεραπείας τους, καθώς και να παρακολουθούνται τακτικά από τον θεράποντα Ακτινοθεραπευτή Ογκολόγο.



## 6. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

### 6.1 Επιδημιολογία

Τα σαρκώματα είναι μια σπάνια και ετερογενής ομάδα συμπαγών όγκων μεσεγγυματικής προέλευσης που αντιπροσωπεύουν το 1% του συνόλου των περιπτώσεων κακοήθειας στους ενήλικες και το 15% των κακοηθειών της παιδικής ηλικίας.

Διαχωρίζονται σε δύο ομάδες αναλόγως με την ιστοική προέλευση της νόσου:

- **Σαρκώματα μαλακών μορίων:** περιλαμβάνονται σαρκώματα τα οποία προέρχονται από τους μύες, το λίπος, τα αιμοφόρα αγγεία, τα νεύρα, τους τένοντες και τους χόνδροι των αρθρώσεων.
- **Σαρκώματα οστών.**

Εκτιμάται από επιδημιολογικές μελέτες του Κέντρου Στατιστικών Ερευνών για τον Καρκίνο (Cancer Statistics Center) ότι το 2022 διαγνώστηκαν 13.190 άτομα με σαρκώματα μαλακών μορίων (STS) στις Ηνωμένες Πολιτείες, με περίπου 5130 θανάτους (Siegel et al., 2022).

Στους παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση STS περιλαμβάνονται η προηγηθείσα ακτινοβολήση στην ανατομική περιοχή εμφάνισης της νόσου, η κληρονομικότητα, η έκθεση σε χημικούς παράγοντες καθώς και διάφορα γενετικά σύνδρομα (Zahm and Fraumeni, 1997). Έχουν αναγνωριστεί περισσότεροι από 50 διαφορετικοί τύποι STS (Sbaraglia et al., 2021). Συχνότερη ανατομική θέση δευτεροπαθών εντοπίσεων για τα STS αποτελούν οι πνεύμονες. Τα σαρκώματα που προέρχονται από την κοιλιακή χώρα μεθίστανται συχνότερα στο ήπαρ και στο περιτόναιο (Meyer and Seetharam, 2019).

Η ανατομική περιοχή της πρωτοπαθούς εντόπισης των STS επηρεάζει το θεραπευτικό πρωτόκολλο που θα ακολουθηθεί. Στους λοιπούς παράγοντες που επηρεάζουν τη θεραπευτική παρέμβαση περιλαμβάνονται ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός ιστολογικής κακοήθειας, το μέγεθος και ο ρυθμός ανάπτυξης της νόσου. Συχνότερες πρωτοπαθείς εντοπίσεις αυτών είναι τα άκρα (43%), ο κορμός (10%), τα σπλάχνα (19%), η κεφαλή και ο τράχηλος (9%) καθώς εντοπίζονται και οπισθοπεριτοναϊκά (15%). Στα παιδιά και τους έφηβους ο συχνότερος ιστολογικός τύπος STS είναι τα ραβδομυοσαρκώματα (RMS) (Bourcier et al., 2019).

## 6.2 Αιτιολογία

Η πλειοψηφία των STS εμφανίζεται χωρίς να έχουν αποσαφηνιστεί οι αιτιολογικοί παράγοντες που τα προκαλούν. Σε κάποιες περιπτώσεις ενοχοποιούνται κάποιοι περιβαλλοντικοί, κληρονομικοί και ανοσολογικοί παράγοντες.

### 6.2.1 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Ένας από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που ενοχοποιούνται για ανάπτυξη σαρκωμάτων αποτελεί η έκθεση σε ακτινοβολία. Υπολογίζεται ότι κάτω από το 1% των ασθενών που εμφανίζουν καρκίνο έχουν εκτεθεί σε ακτινοβολία, αλλά το ποσοστό αυτό για τα STS φτάνει στο 5%. Οι συχνότεροι ιστολογικοί τύποι που εμφανίζονται είναι το αγγειοσάρκωμα (angiosarcoma), και το μη ταξινομούμενο σάρκωμα (unclassified sarcoma). Ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει εξακριβωθεί. Είναι πιθανό να σχετίζεται το γενετικό υπόβαθρο της νόσου που προκάλεσε την πρώτη κακοήθεια, για την οποία ο ασθενής έλαβε Ακτινοθεραπεία, στην πρόκληση STS. Η συχνότερη εντόπιση για σάρκωμα σχετιζόμενο με ακτινοβολία είναι ο μαστός (Berrington de Gonzalez et al., 2012).

Η έκθεση σε χημικούς αποτελούν φαίνεται ότι ευνοεί την ανάπτυξη STS. Η έκθεση στη σκιαγραφική ουσία Thorotrast, το βινυλοχλωρίδιο και το αρσενικό συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση ηπατικού αγγειοσαρκώματος. Αυξημένο κίνδυνο για STS ενέχει η συστηματική, επαγγελματική έκθεση σε φυτοφάρμακα όπως είναι το phenoxy, οι χλωροφαινόλες και οι διοξίνες (McBride et al., 2018).

### 6.2.2 Κληρονομικότητα

Γενετικοί προδιαθεσικοί παράγοντες σχετίζονται πολλές φορές με αυξημένη εμφάνιση STS. Το σύνδρομο Li-Fraumeni είναι ένα αυτοσωμικό επικρατές κληρονομικό σύνδρομο που οφείλεται σε μετάλλαξη ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου, του p53 (Correa, 2016). Η λειτουργία του p53 είναι η διαφύλαξη της ακεραιότητας του γονιδιώματος έναντι βλαπτικών παραγόντων για το DNA και της υποξίας. Ενοχοποιείται για εμφάνιση καρκίνου μαστού, σαρκωμάτων, λευχαιμίας, όγκων εγκεφάλου και καρκίνο του φλοιού των επινεφριδίων (Malkin et al., 1990).

Το σύνδρομο Gardner είναι ένας τύπος της οικογενούς αδеноματώδους πολυποδίασης (Familial Adenomatous Polyposis – FAP), ο οποίος σχετίζεται με την ανάπτυξη καλοήθων όγκων όπως οστεώματα, επιδερμοειδείς κύστες και ινώματα. Σχετίζεται με υψηλή συχνότητα εμφάνισης ενδοκοιλιακών δεσμοειδών όγκων. Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται απώλεια του γονιδίου Αδενωματώδους Πολυποδίου Coli (Adenomatous Polyposis Coli - APC), το οποίο είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο (Nieuwenhuis et al., 2011).

Η νευροϊνομάτωση τύπου 1 (νόσος von Recklinghausen) είναι μία επικρατής αυτοσωμική κληρονομική νόσος που χαρακτηρίζεται από μία μετάλλαξη σε ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, το NF1, που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17. Από αυτό το γονίδιο παράγεται η νευροϊνωμίνη, η οποία δρα ογκοκατασταλτικά μειώνοντας τη δραστικότητα της πρωτεΐνης RAS. Οι ασθενείς με νευροϊνομάτωση 1 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Κακοήθων Όγκων του Ελύτρου των Περιφερικών Νεύρων (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor- MPNST) (Brems et al., 2009).

Αντίστοιχα η νευροϊνομάτωση τύπου 2, κληρονομείται με επικρατή αυτοσωμικό χαρακτήρα, και χαρακτηρίζεται από μετάλλαξη στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο NF2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22, η οποία οδηγεί στην απώλεια της πρωτεΐνης μεριλίνη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της επίπτωσης περιπτώσεων αμφοτερόπλευρου ακουστικού νευρινώματος, καλοήθων όγκων του κρανίου, της σπονδυλικής στήλης και των περιφερικών νεύρων καθώς και οφθαλμικές διαταραχές. Είναι πιο σπάνια νόσος από την νευροϊνομάτωση τύπου 1 (Linder et al., 2019).

Το οικογενές ρετινοβλάστωμα, το οποίο προκαλείται από μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου του ρετινοβλαστώματος (RB1), σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σαρκωμάτων μαλακών μορίων και οστών. Το λειομυοσάρκωμα αποτελεί τον συχνότερο τύπο STS, που εμφανίζεται σε ασθενείς με οικογενές ρετινοβλάστωμα (Kleinerman et al., 2007).

Το σύνδρομο Carney-Stratakis κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και έχει χαρακτηριστεί από αυξημένη επίπτωση παραγαγγλιωμάτων και στρωματικών όγκων του γαστρεντερικού συστήματος (Gastrointestinal Stromal Tumor – GIST). Το σύνδρομο Carney-Stratakis σχετίζεται με γεννητικές μεταλλάξεις στα γονίδια SDHB, SDHC και SDHD της σουκκινικής αφυδρογονάσης (succinate dehydrogenase). Παρουσιάζει αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα και ατελή διεισδυτικότητα (Recht and Fishman, 2020).

### 6.2.3 Ανοσολογικοί Παράγοντες

Διάφοροι συστηματικοί ή περιοχικοί ανοσολογικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση STS. Ένας περιοχικός παράγοντας, το χρόνια λεμφοίδημα, το οποίο εκδηλώνεται λόγω ανοσοανεπάρκειας και σχετίζεται με το σύνδρομο Stewart – Treves, φαίνεται ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη λεμφαγγειοσαρκώματος σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή και σύστοιχο λεμφαδενικό καθαρισμό. Η ακτινοβόληση της περιοχής φαίνεται να μη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή την προδιάθεση μιας και η θέση ανάπτυξης της νόσου πολλές φορές εντοπίζεται εκτός του πεδίου ακτινοβόλησης (Murgia and Gross, 2023).

Στους συστηματικούς ανοσολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται περιπτώσεις όπως το σχετιζόμενο με HIV σάρκωμα Kaposi (HIV-related Kaposi sarcoma), το οποίο συνδέεται με λοίμωξη από τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8 (human herpes virus 8) (Mehta et al., 2011). Επίσης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς υπό ανοσοκαταστολή, παρουσιάζεται αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση σαρκωμάτων λείων μυικών ινών τα οποία σχετίζονται με λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (Wang et al., 2022).

### 6.3 Βιολογική Συμπεριφορά

Τα STS όπως αναφέρθηκε ανωτέρω αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων τα οποία έχουν ιδιαίτερη βιολογική συμπεριφορά. Ο κλινικός ιατρός και ιδιαίτερα ο χειρουργός και ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος οφείλουν να έχουν γνώση της βιολογικής συμπεριφοράς και του τρόπου ανάπτυξης των STS, έτσι ώστε να προσφέρουν το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα (Stoeckle et al., 2009).

Η πρωτοπαθής εστία στα STS των άκρων αναπτύσσεται επιμήκως ανάμεσα από τους μύες και τις ανατομικές δομές από τις οποίες προήλθε. Το εξωτερικό όριο της νόσου αποτελείται από οίδηματώδη ιστό με μία αντιδραστική ζώνη νεοαγγείωσης γνωστό ως ψευδοκάψουλα (Dagan et al., 2012). Τα σαρκώματα μαλακών μορίων γενικώς σέβονται τους ανατομικούς φραγμούς όπως είναι τα οστά και οι περιτονίες. Αυτό τα εμποδίζει από το να αναδυθούν επιφανειακά. Τα σαρκώματα με εντόπιση σε ανατομικές περιοχές που δεν περιορίζονται από κάποιο ανατομικό διαμέρισμα, όπως οι μασχαλιαίες χώρες, το μηριαίο τρίγωνο και τα αρθρικά κανάλια επεκτείνονται με λιγότερους περιορισμούς στις εγγύς ανατομικές περιοχές. Για τις υπόλοιπες ανατομικές εντοπίσεις των STS ισχύουν οι ίδιοι περιορισμοί όσων αφορά την τοπική επέκτασή τους (Callegaro et al., 2015).

Τα STS κατά κανόνα δεν επεκτείνονται σε περιοχικούς λεμφαδένες. Εξαίρεση σε αυτή τον κανόνα αποτελούν το επιθηλοειδές σάρκωμα, το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, το αγγειοσάρκωμα και το ραβδομυοσάρκωμα (Pennacchioli et al., 2012). Παραδοσιακά η επινέμηση περιοχικών λεμφαδένων συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Παρόλα αυτά νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η επινέμηση μεμονωμένων λεμφαδένων μπορεί να μην αποτελεί τόσο επιβαρυντικό παράγοντα για την πρόγνωση (Keung et al., 2018).

Κατά τη διάγνωση περίπου το 10% των STS εμφανίζουν απομακρυσμένες δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Ο ασθενής συνήθως δεν παρουσιάζει συμπτωματολογία, γι αυτό πρέπει να γίνεται ο απαραίτητος απεικονιστικός και κλινικοεργαστηριακός έλεγχος για την πλήρη σταδιοποίηση της νόσου. Η συχνότερη ανατομική περιοχή που μεθίστανται τα σαρκώματα μαλακών μορίων είναι οι πνεύμονες (Henpon, 2022). Το μυξοειδές λιποσάρκωμα μπορεί να επεκταθεί στα οστά ενώ έχει το χαρακτηριστικό να δίνει μονήρεις μετεστάσεις. Σε ασθενείς με οπισθοπεριτοναϊκά και ενδοκοιλιακά σπλαχνικά σαρκώματα, η πιο συχνή εντόπιση δευτεροπαθών εντοπίσεων είναι το ήπαρ (Kirchberg and Weitz, 2016).

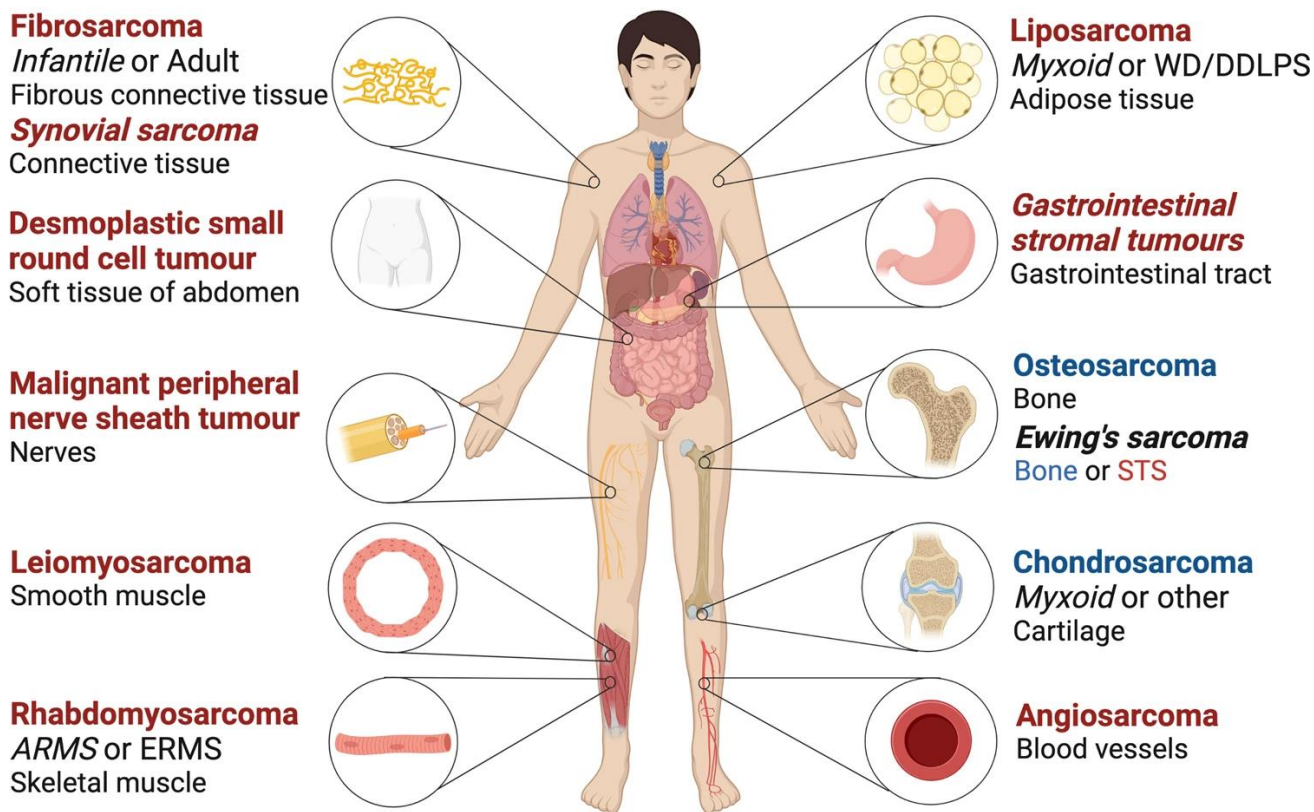
#### **6.4 Ταξινόμηση Σαρκωμάτων Μαλακών Μορίων**

Τα STS μία ετερογενή ομάδα όγκων προερχόμενη κατά κύριο λόγο από το μεσέγχυμα. Οι μεσεγγυματικοί όγκοι είναι πολυδύναμοι και οι όγκοι που προέρχονται από αυτούς περιέχουν στοιχεία από διαφορετικούς ιστολογικούς υπότυπους. Στα δεδομένα που έχουμε από δημοσιευμένες μελέτες, αναφέρεται ότι σε πάνω από το 20% του συνόλου των σαρκωμάτων συναντάμε διαγνωστικές δυσχέρειες και ανακρίβειες (Sbaraglia et al., 2021). Επομένως, η διάγνωση και η τελειοποίηση των συστημάτων ταξινόμησης είναι ζωτικής σημασίας ώστε να βελτιωθούν και να εξατομικευτούν για τον κάθε ασθενή οι θεραπευτικοί χειρισμοί, με σκοπό την επίτευξη του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος.

Στη συνέχεια θα αναφερθούν τα συστήματα ταξινόμησης που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την απόφαση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου για τα σαρκώματα μαλακών μορίων. Σε αυτά περιλαμβάνονται η παθολογοανατομική ταξινόμηση σύμφωνα με την τελευταία δημοσίευση του WHO (World Health Organization) το 2020, η σταδιοποίηση της νόσου TNM (Tumor - Nodes - Metastasis) και ο καθορισμός του προγνωστικού σταδίου της νόσου κατά την AJCC (American Joint Committee on

Cancer) του 2017, και ο καθορισμός του βαθμού ιστολογικής κακοήθειας κατά FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer).

## SOFT TISSUE (STS) AND BONE SARCOMAS



**Εικόνα 12.** Σχηματική αναπαράσταση των πιο συχνά εμφανιζόμενων σαρκωμάτων μαλακών μορίων (STS) (κόκκινο) και οστών (μπλε) και των ιστών που προσβάλλουν (Damerell et al., 2021b).

### 6.4.1 Παθολογοανατομική Ταξινόμηση

Η πιο πρόσφατη παθολογοανατομική ταξινόμηση, αυτή του 2020, προσπαθεί να περιορίσει τις διαγνωστικές ανακρίβειες του παρελθόντος. Αυτό επιτυγχάνεται με την συσχέτιση της μορφολογίας των όγκων με την ανοσοϊστοχημεία και τη μοριακή γενετική, την συνεισφορά σε θέματα που αφορούν STS μεγάλου αριθμού ειδικών, τον ακριβή καθορισμό των κλινικοπαθολογικών κατηγοριών και την εμπλοκή πολλών κλινικών ιατρών με σκοπό τη συνεισφορά των κλινικών χαρακτηριστικών των τύπων των STS στην διάγνωση. Σε αυτή περιγράφονται πάνω από 50 ιστολογικοί τύποι σαρκωμάτων μαλακών μορίων. Οι κύριες κατηγορίες των STS είναι:

- οι λιποκυτταρικοί όγκοι (adipocytic tumours),

- οι ινοβλαστικοί/μυοίνοβλαστικοί όγκοι (fibroblastic/myofibroblastic tumours),
- οι αποκαλούμενοι ινοϊστοκυτταρικοί όγκοι (so-called fibrohistiocytic tumours),
- οι αγγειακοί όγκοι (vascular tumours),
- οι περικυτταρικοί - περιαγγειακοί όγκοι (pericytic - perivascular tumours),
- οι όγκοι των λείων μυών (smooth muscle tumours),
- οι όγκοι των σκελετικών μυών (skeletal muscle tumours),
- οι στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού (gastrointestinal stromal tumours),
- οι χονδρο-οστικοί όγκοι (chondro-osseous tumours),
- οι όγκοι του ελύτρου των περιφερικών νεύρων (peripheral nerve sheath tumours),
- οι όγκοι ασαφούς διαφοροποίησης (tumors of uncertain differentiation),
- τα αδιαφοροποίητα σαρκώματα από μικρά στρογγυλά κύτταρα των οστών και των μαλακών ιστών (undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue) (Sbaraglia et al., 2021).

Στους παρακάτω πίνακες αναφέρεται αναλυτικά η παθολογοανατομική ταξινόμηση κατά WHO του 2020.

### Πίνακας 1. Λιποκυτταρικοί όγκοι.

<b>Καλοήθειες</b>
Λίπωμα και λιπομάτωση (Lipoma and lipomatosis)
Λιπομάτωση του νεύρου (Lipomatosis of nerve)
Λιποβλάστωμα και λιποβλαστώματωση (Lipoblastoma and lipoblastomatosis)
Αγγειολίπωμα (Angiolipoma)
Μυολίπωμα των μαλακών μορίων (Myolipoma of soft parts)
Χονδροειδές λίπωμα (Chondroid lipoma)
Ατρακτοειδών κυττάρων/πλεόμορφο λίπωμα (Spindle cell/pleomorphic lipoma)
Άτυπος ατρακτοειδής κυτταρικός/πλεόμορφος άτυπος λιπωματώδης όγκος (Atypical spindle cell/pleomorphic atypical lipomatous tumor)
Ιβέρνωμα (Hibernoma)
<b>Ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς (τοπικά επιθετικός)</b>
Άτυπος λιποματώδης όγκος (Atypical lipomatous tumor)
<b>Κακοήθειες</b>
Καλά διαφοροποιημένο λιποσάρκωμα: λιπώδες, σκληρυντικό, φλεγμονώδες (Well differentiated liposarcoma: lipoma-like, sclerosing, inflammatory)
Αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα (Dedifferentiated liposarcoma)
Μυξοειδές λιποσάρκωμα (Myxoid liposarcoma)
Πλεόμορφο λιποσάρκωμα (Pleomorphic liposarcoma)
Μυξοειδές πλειομορφικό λιποσάρκωμα (Myxoid pleomorphic liposarcoma)

**Πίνακας 2.** Ινοβλαστικοί/μυοϊνοβλαστικοί όγκοι.

<b>Καλοήθειες</b>
Οζώδης απονευρωσίτιδα (Nodular fasciitis)
Πολλαπλασιαστική περιτονίτιδα και πολλαπλασιαστική μυοσίτιδα (Proliferative fasciitis and proliferative myositis)
Οστεοποιητική μυοσίτιδα και ινο-οστεώδης ψευδοόγκος των δακτύλων (Myositis ossificans and fibro-osseous pseudotumor of digits)
Ισχαιμική απονευρωσίτιδα (Ischaemic fasciitis)
Ελαστοϊνώματα (Elastofibroma)
Ινώδες αμάρτωμα βρεφικής ηλικίας (Fibrous hamartoma of infancy)
Ινωμάτωση του κόλου (Fibromatosis colli)
Νεανική υαλώδης ινωμάτωση (Juvenile hyaline fibromatosis)
Ινωμάτωση με εγκλείσματα (Inclusion body fibromatosis)
Ίνωμα του ελύτρου του τένοντα (Fibroma of tendon sheath)
Δεσμοπλαστικό ινοβλάστωμα (Desmoplastic fibroblastoma)
Μυοϊνοβλάστωμα (Myofibroblastoma)
Μυοϊνοβλάστωμα μαστικού τύπου (Mammary-type myofibroblastoma)
Ασβεστοποιούμενο απονευρωτικό ίνωμα (Calcifying aponeurotic fibroma)
EWSR1-SMAD3-θετικός ινοβλαστικός όγκος (αναδυόμενος) (EWSR1-SMAD3-positive fibroblastic tumour (emerging))
Αγγειομυοϊνοβλάστωμα (Angiomyofibroblastoma)
Κυτταρικό αγγειοίνωμα (Cellular angiofibroma)
Αγγειοινοβλάστωμα NOS (Angiofibroma NOS)
Νωτιάιο ίνωμα (Nuchal fibroma)
Ινομύξωμα άκρων (Acral fibromyxoma)
Ίνωμα Gardner (Gardner fibroma)
<b>Ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς (τοπικά επιθετικοί)</b>
Ινωμάτωση παλαμιαίου/πτελματιαίου τύπου (Palmar/plantar-type fibromatosis)
Ινωμάτωση δεσμοειδούς τύπου (Desmoid-type fibromatosis)
Λιποϊνωμάτωση (Lipofibromatosis)
Γιγαντοκυτταρικό ινοβλάστωμα (Giant cell fibroblastoma)
Δερματοϊνοσάρκωμα protuberans (Dermatofibrosarcoma protuberans)
<b>Ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς (μεθίστανται σπάνια)</b>
Δερματοϊνοσάρκωμα protuberans, ινοσαρκωματώδες (Dermatofibrosarcoma protuberans, fibrosarcomatous)
Μονήρης ινώδης όγκος (Solitary fibrous tumour)
Φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος (Inflammatory myofibroblastic tumour)
Χαμηλού βαθμού μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα (Low-grade myofibroblastic sarcoma)
Επιφανειακός CD34-θετικός ινοβλαστικός όγκος (Superficial CD34-positive fibroblastic tumour)
Μυξοφλεγμονώδες ινοβλαστικό σάρκωμα (Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma)
Βρεφικό ινοσάρκωμα (Infantile fibrosarcoma)
<b>Κακοήθειες</b>
Μονήρης ινώδης όγκος, κακοήθης (Solitary fibrous tumour, malignant)
Ινοσάρκωμα NOS (Fibrosarcoma NOS)
Μυξοϊνοσάρκωμα (Myxofibrosarcoma)
Χαμηλού βαθμού ινομυξοειδές σάρκωμα (Low grade fibromyxoid sarcoma)
Σκληρωτικό επιθηλιοειδές ινοσάρκωμα (Sclerosing epithelioid fibrosarcoma)



**Πίνακας 3.** Αποκαλούμενοι ινοϊστοκυτταρικοί όγκοι.

<b>Καλοήθειες</b>
Τενοντοσυνοβιακός γιγαντοκυτταρικός όγκος (Tenosynovial giant cell tumour)
Εν τω βάθου καλοήθης ινώδης ιστοκύττωμα (Deep benign fibrous histiocytoma)
<b>Ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς (μεθίστανται σπάνια)</b>
Πλεξίμορφος ινοϊστοκυτταρικός όγκος (Plexiform fibrohistiocytic tumour)
Γιγαντοκυτταρικός όγκος των μαλακών μορίων NOS (Giant cell tumour of soft parts NOS)
<b>Κακοήθειες</b>
Κακοήθης τενοντοσυνοβιακός γιγαντοκυτταρικός όγκος (Malignant tenosynovial giant cell tumour)

**Πίνακας 4.** Αγγειακοί όγκοι.

<b>Καλοήθειες</b>
Συνοβιακό αιμαγγείωμα (Synovial haemangioma)
Ενδομυϊκό αιμαγγείωμα (Intramuscular haemangioma)
Αρτηριοφλεβική δυσπλασία/αιμάγγειωμα (Arteriovenous malformation/haemangioma)
Φλεβικό αιμαγγείωμα (Venous haemangioma)
Αναστομωτικό αιμαγγείωμα (Anastomosing haemangioma)
Επιθηλιοειδές αιμαγγείωμα (Epithelioid haemangioma)
Λεμφαγγείωμα και λεμφαγγειωμάτωση (Lymphangioma and lymphangiomatosis)
Επίκτητο φουντωτό αιμαγγείωμα (Acquired tufted haemangioma)
<b>Ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς (τοπικά επιθετικοί)</b>
Αιμαγγειοενδοθηλίωμα τύπου Kaposi (Kaposiform haemangioendothelioma)
Αιμαγγειοενδοθηλίωμα Retiform (Retiform haemangioendothelioma)
Θηλώδες ενδολεμφικό αγγειοενδοθηλίωμα (Papillary intralymphatic angioendothelioma)
Σύνθετο αιμαγγειοενδοθηλίωμα (Composite haemangioendothelioma)
Σάρκωμα Kaposi (Kaposi sarcoma)
Ψευδομυογενές αιμαγγειοενδοθηλίωμα (Pseudomyogenic haemangioendothelioma)
<b>Κακοήθειες</b>
Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα (Epithelioid haemangioendothelioma)
Αγγειοσάρκωμα (Angiosarcoma)

**Πίνακας 5.** Περικυτταρικοί - περιαγγειακοί όγκοι.

<b>Καλοήθειες και ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς</b>
Γλωμαγγείωμα NOS (Glomus tumour NOS)
Μυοπερικύττωμα, συμπεριλαμβανομένου του μυοϊνώματος (Myopericytoma, including myofibroma)
Αγγειολεϊόμυωμα (Angioleiomyoma)
<b>Κακοήθειες</b>
Κακοήθης γλωμαγγείωμα (Glomus tumour, malignant)

**Πίνακας 6.** Όγκοι των λείων μυών.

<b>Καλοήθειες</b>
Λειομύωμα (Leiomyoma)
<b>Ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς</b>
Όγκος λείων μυών αβέβαιου κακοήθους δυναμικού (Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential)
Όγκος λείων μυών σχετιζόμενος με EBV (EBV-associated smooth muscle tumour)
<b>Κακοήθειες</b>
Φλεγμονώδες λειομυοσάρκωμα (Inflammatory leiomyosarcoma)
Λειομυοσάρκωμα (Leiomyosarcoma)

**Πίνακας 7.** Όγκοι των σκελετικών μυών.

<b>Καλοήθειες</b>
Ραβδομύωμα (Rhabdomyoma)
<b>Κακοήθειες</b>
Εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα (Embryonal rhabdomyosarcoma)
Κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα (Alveolar rhabdomyosarcoma)
Πλεόμορφο ραβδομυοσάρκωμα (Pleomorphic rhabdomyosarcoma)
Ατρακτοειδών κυττάρων / σκληρυντικό ραβδομυοσάρκωμα (Spindle cell / sclerosing rhabdomyosarcoma)
Εκτομεσενχύμωμα (Ectomesenchymoma)

**Πίνακας 8.** Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού.

<b>Καλοήθειες</b>
microGIST
<b>Κακοήθειες</b>
Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού (Gastrointestinal stromal tumors)

**Πίνακας 9.** Χονδρο-οστικοί όγκοι.

<b>Καλοήθειες</b>
Χόνδρωμα (Chondroma)
<b>Κακοήθειες</b>
Οστεοσάρκωμα, εξωσκελετικό (Osteosarcoma, extraskeletal)

**Πίνακας 10.** Όγκοι του ελύτρου των περιφερικών νεύρων.

<b>Καλοήθειες</b>
Σβάννωμα (Schwannoma)
Νευροϊνώμα (Neurofibroma)
Περινευρίνωμα (Perineurioma)
Κοκκιοκυτταρικός όγκος (Granular cell tumour)
Μύξωμα του ελύτρου των νεύρων (Nerve sheath myxoma)
Μονήρες περιγεγραμμένο νεύρωμα (Solitary circumscribed neuroma)
Μηνιγγίωμα (Meningioma)
Υβριδικός όγκος του ελύτρου των νεύρων (Hybrid nerve sheath tumour)
<b>Κακοήθειες</b>
Κακοήθης όγκος του ελύτρου των περιφερικών νεύρων (Malignant peripheral nerve sheath tumour)
Μελαγχρωστικός κακοήθης όγκος ελύτρου των νεύρων (Melanotic malignant nerve sheath tumour)
Κοκκιοκυτταρικός όγκος, κακοήθης (Granular cell tumour, malignant)
Περινευρίνωμα, κακοήθης (Perineurioma, malignant)

**Πίνακας 11.** Όγκοι ασαφούς διαφοροποίησης.

<b>Καλοήθειες</b>
Μύξωμα (κυτταρικό μύξωμα) (Myxoma (cellular myxoma))
Εν τω βαθύ (επιθετικό) αγγειομύξωμα (Deep (aggressive) angiomyxoma)
Πλεόμορφος υαλίζων αγγειεκτατικός όγκος (Pleomorphic hyalinising angiectatic tumour)
Φωσφατουρικός μεσεγγυματικός όγκος (Phosphaturic mesenchymal tumour)
Περιογγειακός επιθηλιοειδής όγκος, καλοήθης (Perivascular epithelioid tumour, benign)
Αγγειομυολίπωμα (Angiomyolipoma)
<b>Ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς (τοπικά επιθετικοί)</b>
Αιμοσιδηρωτικός ινολιπωματώδης όγκος (Haemosiderotic fibrolipomatous tumour)
Αγγειομυολίπωμα, επιθηλιοειδές (Angiomyolipoma, epithelioid)
<b>Ενδιάμεσης βιολογικής συμπεριφοράς (μεθίστανται σπάνια)</b>
Ατυπο ινοξάνθωμα (Atypical fibroxanthoma)
Αγγειοματώδες ινώδες ιστοκύττωμα (Angiomatoid fibrous histiocytoma)
Οστεοποιητικός ινομυοειδής όγκος (Ossifying fibromyxoid tumour)
Μυοεπιθηλίωμα (Myoepithelioma)
<b>Κακοήθειες</b>
Φωσφατουρικός μεσεγγυματικός όγκος, κακοήθης (Phosphaturic mesenchymal tumour, malignant)
Νεόπλασμα ατρακτοειδών κυττάρων με αναδιάταξη NTRK (αναδυόμενο) (NTRK-rearranged spindle cell neoplasm (emerging))
Συνοβιακό σάρκωμα (Synovial sarcoma)
Επιθηλιοειδές σάρκωμα: εγγύς και κλασική παραλλαγή (Epithelioid sarcoma: proximal and classic variant)
Κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων (Alveolar soft part sarcoma)
Διαυγοκυτταρικό σάρκωμα (Clear cell sarcoma)
Εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα (Extraskeletal myxoid chondrosarcoma)
Δεσμοπλαστικός όγκος από μικρά στρογγυλά κύτταρα (Desmoplastic small round cell tumour)

### Πίνακας 11. Όγκοι ασαφούς διαφοροποίησης. (συνέχεια)

Ραβδοειδής όγκος (Rhabdoid tumour)
Περιαγγειακός επιθηλιοειδής όγκος, κακοήθης (Perivascular epithelioid tumour, malignant)
Ενδοθηλιακό σάρκωμα (Intimal sarcoma)
Οστεοποιητικός ινομυξοειδής όγκος, κακοήθης (Ossifying fibromyxoid tumour, malignant)
Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα (Myoepithelial carcinoma)
Αδιαφοροποίητο σάρκωμα (Undifferentiated sarcoma)
Σάρκωμα ατρακτοειδών κυττάρων, αδιαφοροποίητο (Spindle cell sarcoma, undifferentiated)
Πλεόμορφο σάρκωμα, αδιαφοροποίητο (Pleomorphic sarcoma, undifferentiated)
Σάρκωμα από στρογγυλά κύτταρα, αδιαφοροποίητο (Round cell sarcoma, undifferentiated)

**Πίνακας 12.** Αδιαφοροποίητα σαρκώματα από μικρά στρογγυλά κύτταρα των οστών και των μαλακών ιστών.

<b>Σάρκωμα Ewing</b>
Σαρκώμα από στρογγυλά κύτταρα με συντήξεις EWSR1-non-ETS (Round cell sarcoma with EWSR1-non-ETS fusions)
Σαρκώματα με CIC αναδιάταξη (CIC-rearranged sarcomas)
Σάρκωμα με γενετικές αλλοιώσεις του BCOR (Sarcoma with BCOR genetic alterations)

### 6.4.2 Σταδιοποίηση TNM

Η σταδιοποίηση TNM που έχει προταθεί από τη AJCC, προκύπτει από τη αξιολόγηση του πρωτοπαθή όγκου, των περιοχικών λεμφαδένων και την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων (Cates, 2017). Αναλόγως με την ανατομική εντόπιση των STS υπάρχουν διαφοροποιήσεις στους ορισμούς αυτών. Στους παρακάτω πίνακες αναφέρονται αναλυτικά:

**Πίνακας 13.** Σταδιοποίηση TNM για σαρκώματα μαλακών μορίων κεφαλής και τραχήλου.

T	Πρωτοπαθής όγκος
TX	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν δύναται να εκτιμηθεί
T1	Όγκος $\leq 2$ cm
T2	Όγκος $> 2$ cm έως $\leq 4$ cm
T3	Όγκος $> 4$ cm
T4	Όγκος με διείσδυση σε παρακείμενες δομές
T4a	Όγκος με εισβολή στο οφθαλμικό κόγχο, εισβολή στη βάση του κρανίου/σκληρά μήνιγγα, εισβολή σε σπλαχνα του κεντρικού διαμερίσματος, συμμετοχή του σκελετού του προσώπου, ή εισβολή των πτερυγοειδών μυών.

**Πίνακας 13.** Ταξινόμηση TNM για σαρκώματα μαλακών μορίων κεφαλής και τραχήλου (συνέχεια).

T4b	Όγκος με εισβολή στο παρεγχύμα του εγκεφάλου, εγκλωβισμό της καρωτιδικής αρτηρίας, εισβολή στους προ-σπονδυλικούς μύες ή στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω περινευριδικής εξάπλωσης.
<b>N</b>	<b>Επιχώριοι λεμφαδένες</b>
N0	Απουσία μετάστασης σε επιχώριους λεμφαδένες ή άγνωστη κατάσταση λεμφαδένων
N1	Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες
<b>M</b>	<b>Απομακρυσμένες Μεταστάσεις</b>
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Παρουσία Απομακρυσμένων Μεταστάσεων

**Πίνακας 14.** Σταδιοποίηση TNM για σαρκώματα μαλακών μορίων κορμού και άκρων.

<b>T</b>	<b>Πρωτοπαθής όγκος</b>
TX	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν δύναται να εκτιμηθεί
T0	Δεν υπάρχουν ενδείξεις πρωτοπαθή όγκου
T1	Όγκος 5 cm ή λιγότερο στη μεγαλύτερη διάσταση
T2	Όγκος άνω των 5 cm και μικρότερος ή ίσος με 10 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
T3	Όγκος μεγαλύτερος από 10 cm και μικρότερος ή ίσος με 15 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
T4	Όγκος άνω των 15 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
<b>N</b>	<b>Επιχώριοι λεμφαδένες</b>
N0	Απουσία μετάστασης σε επιχώριους λεμφαδένες ή άγνωστη κατάσταση λεμφαδένων
N1	Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες
<b>M</b>	<b>Απομακρυσμένες Μεταστάσεις</b>
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Παρουσία Απομακρυσμένων Μεταστάσεων

**Πίνακας 15.** Σταδιοποίηση TNM για σαρκώματα μαλακών μορίων σπλάχνων κοιλίας και θώρακα.

<b>T</b>	<b>Πρωτοπαθής όγκος</b>
TX	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν δύναται να εκτιμηθεί
T1	Όγκος περιορισμένος εντός οργάνου
T2	Επέκταση του όγκου σε ιστό πέραν του οργάνου
T2a	Διεισδύει στον ορογόνο ή στο σπλαχνικό περιτόναιο
T2b	Επέκταση πέραν του ορογόνου (μεσεντέριο)
T3	Διεισδύει σε άλλο όργανο
T4	Πολυεσθιακή προσβολή
T4a	Πολυεσθιακή (2 εντοπίσεις)
T4b	Πολυεσθιακή (3-5 εντοπίσεις)
T4c	Πολυεσθιακή (>5 εντοπίσεις)

**Πίνακας 15.** Σταδιοποίηση TNM για σαρκώματα μαλακών μορίων σπλάχνων κοιλίας και θώρακα (συνέχεια).

<b>N</b>	<b>Επιχώριοι λεμφαδένες</b>
N0	Απουσία μετάστασης σε επιχώριους λεμφαδένες ή άγνωστη κατάσταση λεμφαδένων
N1	Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες
<b>M</b>	<b>Απομακρυσμένες Μεταστάσεις</b>
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Παρουσία Απομακρυσμένων Μεταστάσεων

**Πίνακας 16.** Σταδιοποίηση TNM για σαρκώματα μαλακών μορίων του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου.

<b>T</b>	<b>Πρωτοπαθής όγκος</b>
TX	Ο πρωτοπαθής όγκος δεν δύναται να εκτιμηθεί
T0	Δεν υπάρχουν ενδείξεις για πρωτοπαθή όγκο
T1	Όγκος 5 cm ή λιγότερο στη μεγαλύτερη διάσταση
T2	Όγκος άνω των 5 cm και μικρότερος ή ίσος με 10 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
T3	Όγκος μεγαλύτερος από 10 cm και μικρότερος ή ίσος με 15 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
T4	Όγκος άνω των 15 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
<b>N</b>	<b>Επιχώριοι λεμφαδένες</b>
N0	Απουσία μετάστασης σε επιχώριους λεμφαδένες ή άγνωστη κατάσταση λεμφαδένων
N1	Μετάσταση σε επιχώριους λεμφαδένες
<b>M</b>	<b>Απομακρυσμένες Μεταστάσεις</b>
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Παρουσία Απομακρυσμένων Μεταστάσεων

### 6.4.3 Βαθμός Ιστολογικής Κακοήθειας

Το κύριο σύστημα που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό του βαθμού ιστολογικής κακοήθειας είναι αυτό του FNCLCC. Τα κριτήρια που λαμβάνονται υπόψιν είναι η διαφοροποίηση του όγκου, ο μιτωτικός δείκτης και η έκταση της νέκρωσης του όγκου. Χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη ως προγνωστικός και προβλεπτικός δείκτης ώστε να ληφθεί η βέλτιστη θεραπευτική απόφαση για τον κάθε ασθενή (Singh et al., 2017). Ωστόσο, ενέχονται αρκετοί περιορισμοί στη χρήση του: ο βαθμός δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε όλους τους ιστολογικούς τύπους, η αναπαραγωγικότητά του δεν είναι τέλεια, ένα σύστημα τριών βαθμών παράγει έναν ενδιάμεσο βαθμό με απροσδιόριστη πρόγνωση και, τέλος, η βιοψία με βελόνα πυρήνα, που χρησιμοποιείται πλέον ευρέως

για τη διάγνωση του σαρκώματος μαλακών μορίων, δεν είναι το καλύτερο δείγμα για την εκτίμηση του βαθμού (Neuville et al., 2014). Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζεται αναλυτικότερα.

**Πίνακας 17.** Βαθμοί ιστολογικής κακοήθειας STS κατά FNCLCC.

<b>G</b>	<b>Ιστολογικός βαθμός κακοήθειας</b>
GX	Ο βαθμός δεν μπορεί να εκτιμηθεί
G1	Συνολική διαφοροποίηση, αριθμός μιτώσεων και βαθμολογία νέκρωσης 2 ή 3
G2	Συνολική διαφοροποίηση, αριθμός μιτώσεων και βαθμολογία νέκρωσης 4 ή 5
G3	Συνολική διαφοροποίηση, αριθμός μιτώσεων και βαθμολογία νέκρωσης 6, 7 ή 8
<b>Διαφοροποίηση του όγκου</b>	
1	Σαρκώματα που μοιάζουν πολύ με φυσιολογικό μεσεγχυματικό ιστό ενηλίκων (π.χ. χαμηλού βαθμού λειομυοσάρκωμα)
2	Σαρκώματα για τα οποία η ιστολογική τυποποίηση είναι βέβαιη (π.χ. μυξοειδές/στρογγυλοκυτταρικό λιπোসάρκωμα)
3	Εμβρυικά και αδιαφοροποίητα σαρκώματα, σαρκώματα αμφιβόλου τύπου, αρθρικά σαρκώματα, οστεοσάρκωμα μαλακών μορίων, σάρκωμα Ewing/πρωτογενής νευροεκδερμικός όγκος (PNET) μαλακών μορίων
<b>Μιτωτικός δείκτης (αριθμός μιτώσεων ανά 10 high-power fields - HPF)</b>	
1	0-9 μιτώσεις ανά 10 HPF
2	10-19 μιτώσεις ανά 10 HPF
3	≥20 μιτώσεις ανά 10 HPF
<b>Νεκρωση του όγκου (επιβεβαιωμένη από την κλινική εξέταση και ιστολογικώς)</b>	
0	Καμία νέκρωση
1	<50% νέκρωση όγκου
2	≥50% νέκρωση όγκου

#### 6.4.4 Καθορισμός Προγνωστικού Σταδίου

Τα κλινικά στάδια της νόσου καθορίζονται με βάση την 8<sup>η</sup> αναθεώρηση του συστήματος ταξινόμησης των ασθενών σε κλινικά στάδια που έχει προταθεί από την AJCC το 2017. Λαμβάνοντας υπόψιν τη παθολογοανατομική σταδιοποίηση της νόσου TNM, και τον καθορισμό του βαθμού ιστολογικής κακοήθειας των STS, οι ασθενείς κατατάσσονται σε κατηγορίες οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την ταξινόμηση των ασθενών, τον καθορισμό της πρόγνωσης και τον προσδιορισμό των βέλτιστων θεραπευτικών προσεγγίσεων για κάθε ασθενή (Amin et al., 2017). Για τα STS της κεφαλής τραχήλου καθώς και για αυτά των σπλάχνων θώρακα και κοιλίας δεν έχει προταθεί κάποιο σύστημα ταξινόμησης ενώ για τα STS κορμού και άκρων καθώς και για τα STS οπισθοπεριτοναϊκού χώρου η

ταξινόμηση διαφέρει στον ορισμό των σταδίων IIIB και IV όπως διαπιστώνεται στους παρακάτω πίνακες (Cates, 2018).

**Πίνακας 18.** Καθορισμός προγνωστικού σταδίου για σαρκώματα μαλακών μορίων κορμού και άκρων.

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>G</b>
<b>Stage IA</b>	T1	N0	M0	G1, GX
<b>Stage IB</b>	T2	N0	M0	G1, GX
	T3	N0	M0	G1, GX
	T4	N0	M0	G1, GX
<b>Stage II</b>	T1	N0	M0	G2, G3
<b>Stage IIIA</b>	T2	N0	M0	G2, G3
<b>Stage IIIB</b>	T3	N0	M0	G2, G3
	T4	N0	M0	G2, G3
<b>Stage IV</b>	Any T	N1	M0	Any G
	Any T	Any N	M1	Any G

**Πίνακας 19.** Καθορισμός προγνωστικού σταδίου για σαρκώματα μαλακών μορίων του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου.

	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>G</b>
<b>Stage IA</b>	T1	N0	M0	G1, GX
<b>Stage IB</b>	T2	N0	M0	G1, GX
	T3	N0	M0	G1, GX
	T4	N0	M0	G1, GX
<b>Stage II</b>	T1	N0	M0	G2, G3
<b>Stage IIIA</b>	T2	N0	M0	G2, G3
<b>Stage IIIB</b>	T3	N0	M0	G2, G3
	T4	N0	M0	G2, G3
	Any T	N1	M0	Any G
<b>Stage IV</b>	Any T	Any N	M1	Any G

## 6.5 Κλινικές Εκδηλώσεις – Διάγνωση

Οι ασθενείς που εμφανίζουν σαρκώματα μαλακών μορίων πολλές φορές παραμένουν ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα, δυσχεραίνοντας έτσι την έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Όπως αναφέρθηκε τα STS μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, και η συμπτωματολογία τους εξαρτάται από την εντόπιση τους. Επίσης, η ετερογένεια που εμφανίζουν αποτελεί τροχοπέδη στην διάγνωση τους. Έτσι, καθίσταται καθοριστικός ο ρόλος των διαγνωστικών μέσων που



διατίθενται, όπως είναι η βιοψία, τα μέσα απεικόνισης και η μοριακή μελέτη αυτών, στη κλινική πράξη.

### 6.5.1 Κλινική Εικόνα

Η συμπτωματολογία των STS ποικίλει ανάλογα με την περιοχή που προσβάλλεται. Πολύ σημαντική και η συμβολή του θεράποντος ιατρού με τη λήψη πλήρους ιατρικού ιστορικού και διενέργεια πλήρους κλινικής φυσική εξέτασης, με σκοπό να τεθεί η υπόνοια της νόσου που θα οδηγήσει στη διάγνωση.

Η πιο συχνή κλινική εμφάνιση των STS είναι ως ανώδυνη μάζα. Ο πόνος συνήθως προκύπτει από την προσβολή παρακείμενων δομών όπως είναι τα αγγεία και τα νεύρα. Σημεία τοπικής φλεγμονής, όπως οίδημα, ερυθρότητα, περιορισμός λειτουργικότητας και θερμότητα από την πάσχουσα περιοχή, μπορούν να παρουσιαστούν λόγω της αντίδρασης που προκύπτει από τη μάζα. Μεγαλύτεροι όγκοι μπορούν να προκαλέσουν εξέλκωση του δέρματος και διήθηση στους πέριξ ιστούς (Rechl et al., 2006).

Οι εκδηλώσεις για τα σαρκώματα σπλάχνων κορμού και κοιλίας καθώς και τα οπισθοπεριτοναϊκά σαρκώματα, καθορίζονται από το προσβληθέν όργανο. Παραδείγματος χάρη, ένα σάρκωμα εντοπιζόμενο στον πνεύμονα μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια και βήχα, αυτά που εντοπίζονται στην κοιλιά, κοιλιακό άλγος, εμέτους και δυσκοιλιότητα και τα λοιπά (Mullinax et al., 2011).

### 6.5.2 Απεικονιστικός Έλεγχος

Ο απεικονιστικός έλεγχος είναι απαραίτητος για τη διάγνωση της νόσου. Πρέπει να προηγείται πάντα της βιοψίας επειδή μία μη κατάλληλη εκτομή του όγκου με σκοπό την ιστολογική ταυτοποίηση αυτού, θέτει σε κίνδυνο ένα καλό αποτέλεσμα της μετέπειτα τοπικής θεραπείας, λόγω πιθανής διασποράς της νόσου των πέριξ ιστών.

Παρακάτω αναφέρονται οι απεικονιστικές εξετάσεις που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και την κλινική σταδιοποίηση της νόσου.

- **Ακτινογραφία θώρακος:** χρησιμοποιείται για να αποκλειστούν δευτεροπαθείς εντοπίσεις στον πνεύμονα αν και η αξονική τομογραφία θώρακος αποτελεί την εξέταση εκλογής. Κυρίως χρησιμοποιείται για χαμηλόβαθμες ή βλάβες (O'Neill et al., 2014).

- **Αξονική Τομογραφία:** χρησιμοποιείται για τη διάγνωση και για την ανάδειξη της πρωτοπαθούς εστίας ή δευτεροπαθών εντοπίσεων στους πνεύμονες. Μπορεί να λάβει χώρα για τα σαρκώματα με ενδοκοιλιακή και οπισθοπεριτοναϊκή εντόπιση, του κορμού, της κεφαλής τραχήλου, του κεντρικού νευρικού συστήματος και της πύελου, αν και σε αυτές τις περιπτώσεις προτιμάται η MRI. Επίσης χρησιμοποιείται για την ανάδειξη λεμφαδενικής επέκτασης της νόσου, αν και το PET/CT αποτελεί πιο ειδική εξέταση για την ανάδειξη αυτών. Σε κάποιες περιπτώσεις η CT μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα STS αντί της MRI στα σαρκώματα των άκρων επειδή υπερτερεί στην ανάδειξη οστικής επέκτασης της νόσου (Taieb et al., 2006).
- **Μαγνητική Τομογραφία:** είναι εξέταση εκλογής για τα σαρκώματα με εντόπιση στην σπονδυλική στήλη. Επίσης προτιμάται έναντι της CT για τα STS που εντοπίζονται στα άκρα, το θωρακικό τοίχωμα, τον κορμό, την περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, το κεντρικό νευρικό σύστημα, για τα ενδοκοιλιακά και οπισθοπεριτοναϊκά STS καθώς και για τα STS με εντόπιση στην πύελο. Με την MRI διακρίνεται καλύτερα η επέκταση της νόσου στους μαλακούς ιστούς καθώς και η έκταση του οιδήματος γύρω από τον όγκο (Sharon et al., 2022).
- **PET/CT:** μπορεί να χρησιμοποιηθεί για όλα τα σαρκώματα ως εξέταση για την σταδιοποίηση και τη διάγνωση STS. Στα ενδοκοιλιακά και οπισθοπεριτοναϊκά STS χρησιμοποιείται για την διάγνωση των καλής διαφοροποίησης και αποδιαφοροποιημένων λιποσαρκωμάτων έναντι των υπόλοιπων ιστολογικών τύπων. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη λεμφαδενικής επέκτασης στους επιχώριους λεμφαδένες (Basile et al., 2020).

### 6.5.3 Ιστοπαθολογική εξέταση

Η ιστοπαθολογική εξέταση διενεργείται σε ένα τεμάχιο ιστού που λαμβάνεται από την περιοχή της βλάβης μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται βιοψία. Η βιοψία θα πρέπει να σχεδιαστεί προσεκτικά ώστε να διευκολύνεται η επακόλουθη χειρουργική εκτομή του όγκου και η επικουρική θεραπεία που θα λάβει ο ασθενής. Για αυτό είναι απαραίτητο να προηγηθεί ο απαιτούμενος απεικονιστικός έλεγχος πριν τη διενέργεια αυτής. Η μελέτη του ιστού που λαμβάνεται από την βιοψία εξετάζεται από τον παθολογοανατόμο όπου επιβεβαιώνεται ιστολογικά η νόσος (Cernakova et al., 2021). Οι τύποι βιοψίας που μπορούν να λάβουν χώρα αναφέρονται στη συνέχεια:

- **βιοψία δια λεπτής βελόνης:** είναι η συχνότερη χρησιμοποιούμενη τεχνική βιοψίας. Η διαγνωστική της αξία έχει βελτιωθεί παρέχοντας ακρίβεια στη ιστοπαθολογική διάγνωση της τάξης του 89%. Δείγμα κυττάρων ή τμήμα του όγκου λαμβάνεται μέσω χρήσης βελόνας. Αν η μάζα βρίσκεται σε εν τω βάθου ιστούς, η βιοψία μπορεί να διενεργηθεί υπό καθοδήγηση με υπέρηχο ή αξονικό τομογράφο (Kiefer et al., 2022).
- **βιοψία δια εκτομής:** με χρήση αναισθησίας αφαιρείται ολόκληρος ο όγκος ή μεγάλο τμήμα αυτού. Θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω των πιθανών επιπλώσεων στις επακόλουθες θεραπείες. Σε περίπτωση θετικών ορίων εκτομής καθίσταται δυσχερής η εκ νέου χειρουργική εκτομή του όγκου (Winkler et al., 2020).
- **βιοψία με ανοιχτή τομή:** με χρήση τοπικής ή ολικής αναισθησίας λαμβάνεται συνήθως τμήμα από τον όγκο. Είναι η βέλτιστη μέθοδος βιοψίας για τα STS, μιας και παρέχεται επαρκής ποσότητα ιστού ώστε να διενεργηθεί περαιτέρω έλεγχος με ανοσοϊστοχημεία, ηλεκτρονική μικροσκοπία, μοριακός και κυτταρογενετικός έλεγχος. Στα μειονεκτήματα αυτής της τεχνικής περιλαμβάνεται οι επιπλοκές του τραύματος που μπορεί να προκαλέσουν καθυστέρηση έναρξης της νεοεπικουρικής θεραπείας στην οποία πρέπει να υποβληθεί ο ασθενής (Kiatisevi et al., 2013).

#### 6.5.4 Επιπρόσθετες Τεχνικές Διάγνωσης

Η ιστοπαθολογική διάγνωση με βάση τα μικροσκοπικά ευρήματα αποτελεί το χρυσό κανόνα στη διάγνωση των STS. Η χρήση της ανοσοϊστοχημείας, της κλασικής κυτταρογενετικής, της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας και της μοριακής γενετικής αποτελούν επιπρόσθετες βοηθητικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην ιστοπαθολογική διάγνωση. Πολλοί τύποι σαρκώματος παρουσιάζουν χαρακτηριστικές γενετικές ανωμαλίες, όπως είναι οι αντικαταστάσεις ενός ζεύγους βάσεων, οι ελλείψεις, οι προσθήκες και οι διαμεταθέσεις (Watson, 2021).

Ο μοριακός έλεγχος χρησιμοποιεί πολλαπλές τεχνικές όπως ο υβριδισμός φθορισμού *in situ* (Fluorescence In Situ Hybridization - FISH), μέθοδοι που βασίζονται στην Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction - PCR) ή μέθοδοι που βασίζονται στην Αλληλουχία Επόμενης Γενιάς (Next Generation Sequencing - NGS) (συμπεριλαμβανομένων των αλληλούχιση DNA και RNA) (E et al., 2021).

**Πίνακας 20.** Παραδείγματα χρωμοσωμικών διαμεταθέσεων και σχετιζόμενων γονιδιακών συγχωνεύσεων που ανιχνεύονται συχνότερα σε σαρκώματα μαλακών μορίων και μεσεγγυματικούς όγκους (Vibert and Watson, 2022).

Ιστολογικός τύπος Σαρκώματος	Διαμετάθεση	Γονίδια	Μηχανισμός Ογκογένεσης
Σάρκωμα Ewing	t (11; 22) (q24; q12) t (21; 22) (q22; q12) t (16; 21) (p11; q22)	EWSR1, FLI1 EWSR1, ERG FUS, ERG	Μεταγραφικός παράγοντας
Δεσμοπλαστικός όγκος από μικρά στρογγυλά κύτταρα	t (11; 22) (p13; q12)	EWSR1, WT1	Μεταγραφικός παράγοντας
Κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα	t (2;13) (q35; q14) t (1; 13) (p36; q14)	PAX3, FOXO1 PAX7, FOXO1	Μεταγραφικός παράγοντας
Διαυγοκυτταρικό σάρκωμα	t (12; 22) (q13; q12)	EWSR1, ATF1	Μεταγραφικός παράγοντας
Εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα	t (9; 22) (q22–31; q11–12)	EWSR1, NR4A3	Μεταγραφικός παράγοντας
Μυξοειδές λιποσάρκωμα	t (12; 22) (q13; q12) t (12; 16) (q13; p11)	EWSR1, CHOP FUS, CHOP	Μεταγραφικός παράγοντας
Κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων	t (X; 17) (p11.2; q25)	ASPL, TFE3	Μεταγραφικός παράγοντας
Περιαγγειακός επιθηλιοειδής όγκος, κακοήθης	Xp11 rearrangement	Πολλαπλοί γονιδιακοί συνεργάτες, TFE3	Μεταγραφικός παράγοντας
Χαμηλού βαθμού μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα	t (7; 16) (q33; p11)	FUS, CREB3L2	Μεταγραφικός παράγοντας
Σκληρωτικό επιθηλιοειδές ινοσάρκωμα	t (11; 22) (p11; q12)	EWSR1, CREB3L1	Μεταγραφικός παράγοντας
Συνοβιακό σάρκωμα	t (X; 18) (p11; q11)	SYT, SSX1, SSX2, SSX4	Αναδιαμόρφωση χρωματίνης
Φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος	t (2; 19) (p23; p13.1) t (1; 2) (q22–23; p23)	TPM4, ALK TPM3, ALK	Κινάση τυροσίνης
Δερματοϊνοσάρκωμα protuberans	t (17; 22) (q22; q13)	COL1A1, PDGFβ	Αυξητικός παράγοντας
Κακοήθης τενοντοσυνοριακός γιγαντοκυτταρικός όγκος	t (1; 2) (p13; q37)	COL6A3, CSF1	Αυξητικός παράγοντας

Τα STS ανάλογα με τον τύπο των μεταλλάξεων που έχουν υποστεί ταξινομούνται σε σαρκώματα με απλό και σε αυτά με σύνθετο γονιδίωμα. Τα STS με απλό γονιδίωμα αποτελούνται από όγκους με χιμαιρικούς μεταγραφικούς παράγοντες και μεταγραφική απορρύθμιση όπως είναι οι αγγειακοί όγκοι, όγκους με απορυθμισμένη σηματοδότηση κινάσης όπως είναι οι όγκοι GIST, όγκους που καθοδηγούνται από ογκομεταβολίτες μέσω επιγενετικής απορρύθμισης όπως το χονδροσάρκωμα και όγκους που οδηγούνται από πρωτογενή επιγενετική απορρύθμιση όπως το χονδροβλάστωμα. Χαρακτηρίζονται

από απλό καρυότυπο και χαμηλό ποσοστό μεταλλάξεων με μονομορφική μορφολογία, οι οποίες μπορούν να διαγνωστούν με τεχνικές μοριακής βιολογίας. Παρουσιάζουν μεγάλο εύρος στην κλινική τους συμπεριφορά. Θεραπευτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά παράγοντες κατά των περισσότερων απορρυθμισμένων κινασών. Αντίθετα δεν υπάρχουν ακόμα αποτελεσματικοί παράγοντες που να στοχεύουν τους χιμαιρικούς μεταγραφικούς παράγοντες ή επιγενετικές μεταβολές (Mariño-Enríquez and Bonée, 2016).

Αντίστοιχα στα STS με σύνθετο γονιδίωμα περιλαμβάνονται όγκοι με χαρακτηριστικές αλλοιώσεις του αριθμού αντιγράφων όπως είναι το αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα, και όγκους με ιδιαίτερα πολύπλοκους χαρακτήρες, όπως είναι το οστεοσάρκωμα. Στα χαρακτηριστικά τους συγκαταλέγονται ο σύνθετος μη ισορροπημένος καρυότυπος, που παρουσιάζει χρωμοσωμική αστάθεια με πολυάριθμες αλλαγές στον αριθμό αντιγράφων και υψηλό φορτίο μεταλλάξεων. Συνεπώς δεν υπάρχουν ειδικοί μοριακοί τύποι, ενώ σε αυτό τον τύπο σαρκωμάτων παρατηρείται συχνά απώλεια ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Όσον αφορά τη θεραπεία τους, κάποιοι τύποι STS που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία ανταποκρίνονται στη συμβατική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, ενώ δεν υπάρχουν στοχευμένες θεραπείες (Mariño-Enríquez and Bonée, 2016).

## **6.6 Θεραπευτική Προσέγγιση**

Η θεραπευτική προσέγγιση για τα σαρκώματα μαλακών μορίων ποικίλει ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και την εντόπιση της πρωτοπαθούς εντόπισης. Η γενετική ανάλυση των σαρκωμάτων έχει παράσχει πληροφορίες για την παθογένεια των STS και έχει συντελέσει καθοριστικά στην ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπειών (Ray-Coquard et al., 2018).

### **6.6.1 Χειρουργική Εκτομή**

Η χειρουργική εκτομή των STS αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή για τους περισσότερους ασθενείς. Στόχος της η διατήρηση της λειτουργικότητας του άκρου, με παράλληλη ογκολογική εκτομή του όγκου επί υγιών ορίων. Αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί τόσο από τον χειρουργό κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, όσο και από τον παθολογοανατόμο μικροσκοπικά (Gronchi, 2021).

Για να επιτευχθεί ογκολογικά αποδεκτή εκτομή ενός STS, η εκτομή θα πρέπει να περιλαμβάνει την ψευδοκάψα που δημιουργείται περίξ του όγκου, το σημείο από το οποίο λήφθηκε η βιοψία καθώς και ένα περίβλημα υγιών ιστών. Σε κάποιες περιπτώσεις ο σχεδιασμός της χειρουργικής επέμβασης επιτρέπει την εκτομή με μικροσκοπικά θετικά όρια με σκοπό τη διατήρηση σημαντικών δομών όπως είναι τα μεγάλα αγγεία, νεύρα, οστά αρθρώσεις, ειδικά όταν η χειρουργική εκτομή συνδυάζεται με άλλες θεραπείες (Dei Tos et al., 2018).

**Πίνακας 21.** Ειδη εκτομής ανάλογα με τη ριζικότητα της χειρουργικής θεραπείας.

R0	Χαρακτηρίζεται η εξαίρεση κατά την οποία έχει εκταμεί ο όγκος επί μικροσκοπικώς και μακροσκοπικώς υγιών ορίων.
R1	Χαρακτηρίζεται η επέμβαση κατά την οποία μακροσκοπικά έχει εξαιρεθεί ο όγκος αλλά μικροσκοπικά παραμένει νόσος.
R2	Ο όγκος εξαιρείται με μακροσκοπικά υπολειπόμενη νόσος

Πριν την χειρουργική εκτομή ενός STS, θα πρέπει να γίνεται αξιολόγηση της αναμενόμενης βιωσιμότητας και της λειτουργικότητας του άκρου, μετά την αποκατάσταση από το χειρουργείο. Ο ακρωτηριασμός, σαν θεραπευτική επιλογή, προτιμάται σε περιπτώσεις που το μέγεθος του όγκου είναι μεγάλο, και η χειρουργική εκτομή του πρόκειται να προκαλέσει δυσλειτουργία στο χειρουργηθέν άκρο, καθιστώντας το μη λειτουργικό (Erstad et al., 2018).

Όσον αφορά τα οπισθοπεριτοναϊκά STS η εκτομή θα πρέπει να περιλαμβάνει τον όγκο, τα διηθημένα σπλάχνα καθώς και ένα όριο από μη διηθημένους ιστούς, το οποίο συμβάλλει στην εκτομή του αυτών επί υγιών ορίων. Η εξειδίκευση του χειρουργού αποτελεί σημαντικό παράγοντα για καλύτερη έκβαση του θεραπευτικού αποτελέσματος (Wang et al., 2018).

Για τα STS κεφαλής και τραχήλου ισχύουν οι ίδιες αρχές χειρουργικής εκτομής που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Διαφέρουν όμως ως προς το μικρότερο μέγεθος της αρχικής εμφάνισης του όγκου, της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης επιθετικών ιστολογικών τύπων και του υψηλότερου κινδύνου για τοπική υποτροπή (Makary et al., 2017).

Χειρουργική εξαίρεση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς με δευτεροπαθείς πνευμονικές εντοπίσεις, οι οποίες δύναται να εξαιρεθούν επί υγιών ορίων ενώ δεν υπάρχει ένδειξη εστίας της νόσου αλλού (Gusho et al., 2021).

## 6.6.2 Χημειοθεραπεία

Η ρόλος της χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση των STS είναι διαφορετικός ανάλογα με το αν η πρωτοπαθής νόσος μπορεί να εξαιρεθεί ή αν έχουμε μία προχωρημένη, μη εξαιρεσίμη ή μεταστατική νόσο. Σε βλάβες που μπορεί να εξαιρεθούν, η χημειοθεραπεία μπορεί να λάβει χώρα πριν ή μετά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου.

Η προεγχειρητική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία προσφέρει κάποια θεωρητικά πλεονεκτήματα όπως είναι η έγκαιρη έναρξη συστηματικής θεραπείας, μικρότερη ριζικότητα της χειρουργικής εκτομής επί ανταπόκρισης του όγκου και ο καθορισμός ανάγκης για περαιτέρω θεραπευτική παρέμβαση, σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στην αρχική χημειοθεραπεία. Συχνότερος χρησιμοποιούμενος παράγοντας αποτελεί η δοξορουμπισίνη (Gronchi et al., 2020).

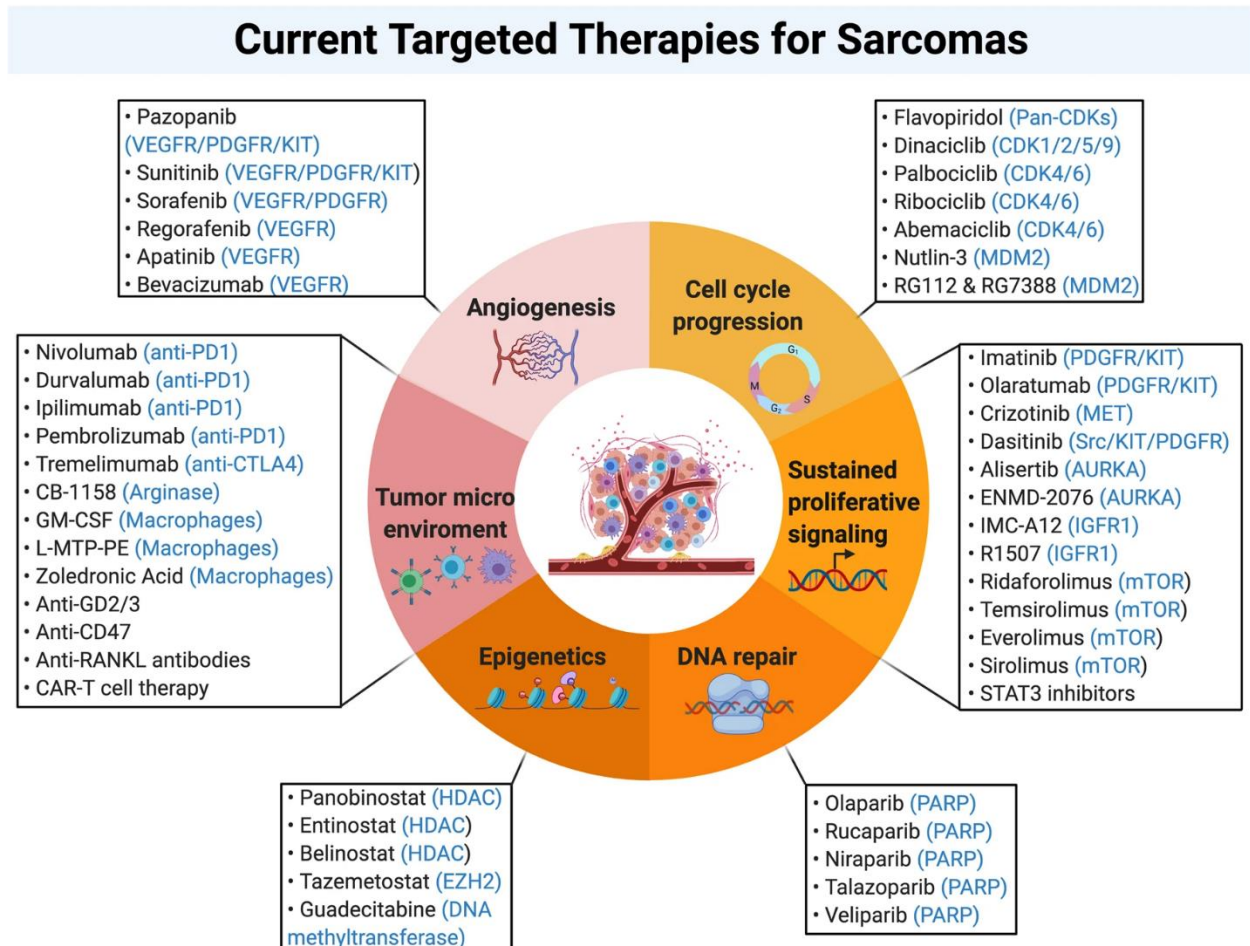
Ο ρόλος της μετεγχειρητικής (adjuvant) χημειοθεραπείας είναι ακόμα αντιφατικός. Αποδεικνύεται από κάποιες μεταanalύσεις που έχουν λάβει χώρα, ότι αυξάνεται το διάστημα ελεύθερο υποτροπής μετά την αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου για τους ασθενείς που έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Οι κύριοι συνδυασμοί που χρησιμοποιούνται είναι η ιφοσφαμίδα (ifosfamide) με δοξορουμπισίνη (doxorubicin) ή με επιρουμπισίνη (epirubicin) (Baldini et al., 2018).

Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται σε χαμηλού βαθμού STS, επιφανειακούς όγκους, υψηλού βαθμού STS με μέγιστη διάμετρο μικρότερη από 5 εκατοστά, ή ενδιάμεσου βαθμού STS με μέγιστη διάμετρο από 5 έως 10 εκατοστά για τα οποία έχει γίνει χειρουργική εξαίρεση επί υγιών ορίων. Επίσης, παρόλο που φαίνεται όφελος στο διάστημα ελεύθερο νόσου, η αύξηση της επιβίωσης σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία δεν είναι στατιστικά σημαντική έναντι των ασθενών που δεν έλαβαν (Meyer and Seetharam, 2019).

Σε ασθενείς με προχωρημένη, μη εξαιρεσίμη ή μεταστατική νόσο χρησιμοποιείται ευρέως η χημειοθεραπεία με ένα παράγοντα όπως η δακαρμπαζίνη (dacarbazine), η δοξορουμπισίνη, η επιρουμπισίνη ή η ιφοσφαμίδα καθώς και συνδυαστικά σχήματα με ανθρακυκλίνες. Άλλα σχήματα ή μεμονωμένοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι η γεμισιταμπίνη (gemcitabine) σε συνδυασμό με δοσεταξέλη (docetaxel), βινορελμπίνη (vinorelbine) ή δακαρμπαζίνη και η τεμοζολομίδα (temozolomide) (Meyer and Seetharam, 2019).

### 6.6.3 Στοχευμένη Θεραπεία

Η εξέλιξη των τεχνικών μοριακής διάγνωσης επέφερε την ανάπτυξη παραγόντων για στοχευμένη θεραπεία σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με συγκεκριμένους ιστολογικούς τύπους μεταστατικών ή τοπικά προχωρημένων STS.



**Εικόνα 13.** Τρέχουσες στοχευμένες θεραπείες για τα σαρκώματα. Η απεικόνιση δείχνει μια επιλογή πειραματικών και εγκεκριμένων φαρμάκων και τους αντίστοιχους στόχους τους (με μπλε χρώμα) που αποσκοπούν στην αναστολή χαρακτηριστικών της σαρκογένεσης, συμπεριλαμβανομένης της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου, της συνεχιζόμενης πολλαπλασιαστικής σηματοδότησης, της επιδιόρθωσης του DNA, της επιγενετικής, του μικροπεριβάλλοντος του όγκου και της αγγειογένεσης (Damerell et al., 2021a).

Η παζοπανίμπη (pazopanib), ένας αναστολέας τυροσινικής κινάσης χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο STS που έχουν λάβει χημειοθεραπεία, εκτός



από αυτούς που έχουν διαγνωσθεί με λιποσάρκωμα (van der Graaf et al., 2012). Η χρήση άλλων αναστολέων τυροσινικής κινάσης, όπως είναι η ιματινίμπη (imatinib) (Cassier et al., 2012) και η σουνιτινίμπη (sunitinib) (Stacchiotti et al., 2012), έχει δείξει όφελος σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό STS, πλην ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με GIST.

Αναστολείς του mTOR όπως είναι το σιρόλιμους (sirolimus) (Bissler et al., 2008), το τεμσιρόλιμους (temsirolimus) (Davies et al., 2011) και το εβερόλιμους (everolimus) (Benson et al., 2014), έχουν χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά σε ασθενείς που πάχουν από μετεαστατικούς περιαγγειακούς επιθηλιοειδής όγκους, καθώς και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα λεμφαγγειολειομυμάτωση ή αγγειομυολίπωμα.

Η μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με τεμοζολομίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με μεταστατικό, τοπικά προχωρημένο ή υποτροπιάζον επιθηλιοειδές αιμαγγειοπερικύτωμα και σε αυτούς με κακοήθες μονήρες ινώδη όγκο (Agulnik et al., 2013).

Η παλποκυκλίμπη (palbociclin), ένας αναστολέας των εξαρτώμενων από κυκλίνη κινασών (CDK) 4 και 6, φαίνεται να προκαλεί αναταπόκριση σε ασθενείς που πάσχουν από καλά διαφοροποιημένο ή αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα, με ενίσχυση του CDK-4 (Dickson et al., 2013).

#### **6.6.4 Ακτινοθεραπεία**

Η ακτινοθεραπεία κατέχει σημαντικό ρόλο στον θεραπευτικό αλγόριθμο των STS. Μπορεί να δοθεί ως ριζική θεραπεία σε κάποιες περιπτώσεις μη εξαιρέσιμων και τοπικά προχωρημένων STS. Σε εξαιρέσιμους όγκους, ένα ακτινοθεραπευτικό σχήμα μπορεί να δοθεί πριν την χειρουργική εξαίρεση της νόσου (neoadjuvant), μετά από αυτή (adjuvant) είτε κατά τη διάρκεια του χειρουργείου με τη μορφή Διεγχειρητικής Ακτινοθεραπείας (Intraoperative Radiation Therapy – IORT). Το θεραπευτικό σχήμα καθορίζεται από τον ιστολογικό τύπο της νόσου, το κλινικό στάδιο αυτής και από την ανατομική περιοχή που εντοπίζεται η νόσος (Hoefkens et al., 2016).

Πριν συζητηθεί ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στη διαχείριση των STS, είναι σημαντικό να γίνει διάκριση μεταξύ της ακτινοευαισθησίας και της ακτινοανταπόκρισης. Η ακτινοευαισθησία αναφέρεται στην ενδογενή απόκριση των καρκινικών κυττάρων στην

ακτινοβολία, ενώ η ακτινοανταπόκριση αναφέρεται στο πόσο γρήγορα υποστρέφεται ένας όγκος μετά την ακτινοβολία (Jorgensen, 2009, Chi et al., 2012).

Στην πλειοψηφία τους τα STS φαίνεται να έχουν χαμηλή ακτινοευαισθησία, ενώ υπάρχει ετερογένεια στο βαθμό ακτινοευαισθησίας για τους διάφορους ιστολογικούς τύπους αυτών. Έχει αποδειχτεί ότι αυτά με τον ιστολογικό τύπο του μυξοειδούς λιποσαρκώματος αποτελούν τα STS που εμφανίζουν τη μεγαλύτερη ακτινοευαισθησία. Άλλοι ιστολογικοί τύποι STS που εμφανίζουν ακτινοευαισθησία αποτελούν το αγγειοσάρκωμα, το σάρκωμα Ewing και το χονδροσάρκωμα (Yang et al., 2021).

Σε σαρκώματα με εντόπιση στα άκρα που είναι σταδίου I έχει ένδειξη η ακτινοθεραπεία επί εκτομής θετικών ορίων, όταν δεν αποφασίζεται επανεκτομή του όγκου σε δεύτερο χρόνο. Οι ασθενείς με STS σταδίου II ή III, μπορούν να λάβουν προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από χειρουργική εξαίρεση, είτε να υποβληθούν πρώτα σε χειρουργείο και στη συνέχεια σε επικουρική ακτινοθεραπεία. Σε ασθενείς σταδίου IV η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σαν ανακουφιστική θεραπεία. Σε μη εξαιρέσιμα STS, ο σκοπός της ακτινοθεραπείας μπορεί να είναι ριζικός, με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας, με σκοπό αν καταστεί εξαιρέσιμη η βλάβη να υποβληθεί ο ασθενής σε χειρουργείο (Correa et al., 2018).

Σε οπισθοπεριτοναϊκά STS, μπορεί να δοθεί διεγχειρητική ακτινοθεραπεία επί υποψίας θετικών χειρουργικών ορίων, και στη συνέχεια να ακολουθήσει επικουρική ακτινοθεραπεία. Εναλλακτική προσέγγιση αποτελεί η χορήγηση νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας με ή χωρίς ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και να ακολουθήσει η χειρουργική εκτομή του όγκου με διεγχειρητική ακτινοθεραπεία (Storm and Mahvi, 1991).

Σε STS του κορμού έχει φανεί ότι η επικουρική ακτινοθεραπεία συντελεί στον τοπικό έλεγχο της νόσου. Αντίστοιχα μπορεί να χορηγηθεί επικουρικά και σε STS κεφαλής και τραχήλου, λόγω της περιορισμένης εκτομής του όγκου εξαιτίας της ανατομίας της περιοχής (Cannon et al., 2019). Σε ανεγχείρητους δεσμοειδής όγκους ή σε αυτούς που έχουν υποβληθεί σε R2 χειρουργική εξαίρεση, έχει ένδειξη η ακτινοθεραπεία. Τέλος, σε πνευμονικές μεταστάσεις από STS έχει θέση σε επιλεγμένους ασθενείς η SBRT (Navarria et al., 2015).

Η επικουρική ακτινοθεραπεία πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς 10 με 20 μέρες μετά το χειρουργείο, ώστε να έχει επιτευχθεί η επούλωση του χειρουργικού τραύματος. Ο CTV που σχεδιάζεται από τον ακτινοθεραπευτή ογκολόγο για τα STS ακρών και για τα επιφανειακά του κορμού περιλαμβάνει τη χειρουργική κοίτη του όγκου, την χειρουργική

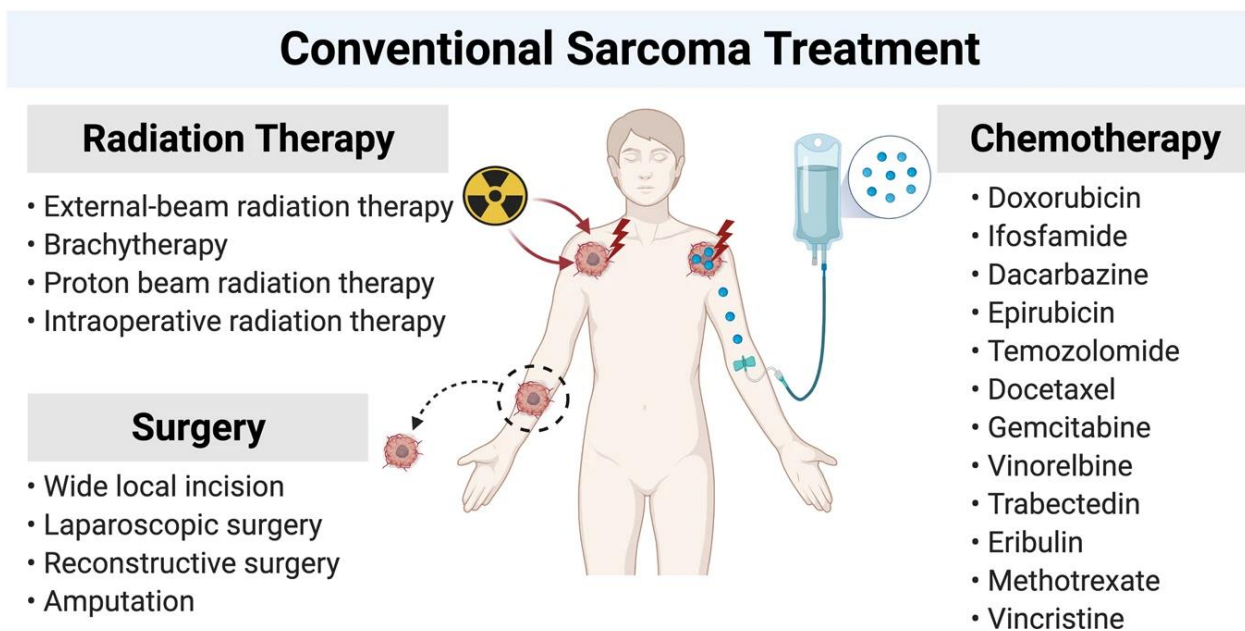
τομή και την περιοχή παροχέτευσης προσθέτοντας περιθώριο 4 εκατοστών επιμήκως και 1,5 εκατοστών εγκαρσίως. Στον CTV που προκύπτει προσθέτουμε περιθώριο ενός 1 εκατοστού για να οριστεί ο PTV. Ο ασθενής λαμβάνει συνολική δόση όγκου ίση με 60 Gy σε R0 εκτομή, 66 σε R1 εκτομή, ενώ αν προκύπτει R2 εκτομή η συνολική δόση φτάνει τα 70-76 Gy, σε ημερήσιες δόσεις των 2 Gy. Αφού ο ασθενής λάβει τα πρώτα 50 Gy, ο CTV περιορίζεται στη χειρουργική κοίτη του όγκου, προσθέτοντας περιθώριο 2 εκατοστών επιμήκως και 1,5 cm εγκαρσίως, ενώ προστίθεται περιθώριο ενός εκατοστού για να δημιουργηθεί ο PTV (Spoto et al., 2020).

Ο σχεδιασμός της θεραπείας ενέχει κάποιους περιορισμούς. Πρέπει πάντοτε να εξαιρείται του σχεδιασμού των CTV, PTV μία λωρίδα δέρματος 1,5 έως δύο εκατοστών. Όταν το STS βρίσκεται στην κνήμη, πρέπει να εξαιρείται όσο είναι δυνατόν η πρόσθια επιφάνεια της κνήμης λόγω της φτωχής της αιμάτωσης, που θα οδηγήσει σε απώτερες επιπλοκές. Επίσης θα πρέπει να εξαιρείται από οι CTV και PTV τουλάχιστον το 50% των μεγάλων οστών που στηρίζουν το βάρος του σώματος, οι αρθρώσεις και οι κύριοι τένοντες. Η IMRT τεχνική προσφέρει μία περαιτέρω δυνατότητα εξαίρεσης κάποιων ανατομικών δομών από το τελικό PTV, προσφέροντας παράλληλα καλή κάλυψη αυτού (Spoto et al., 2020).

Ο GTV στο σχεδιασμό της νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας για τα STS των άκρων καθώς και για τα επιφανειακά του κορμού περιλαμβάνει τον όγκο όπως αυτός διακρίνεται στον απεικονιστικό έλεγχο που έχει διενεργηθεί. Ο CTV περιλαμβάνει τον GTV με ένα περιθώριο 4 εκατοστών επιμήκως και 1,5 εκατοστών εγκαρσίως, και το οίδημα πέριξ του όγκου όπως αυτό διακρίνεται στην T2 ακολουθία της MRI. Η συνολική δόση όγκου που χορηγείται φτάνει το 50 Gy, με ημερήσια δόση όγκου 2 Gy. Η χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να λαμβάνει χώρα 3 εβδομάδες μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας (Callegaro et al., 2023).

Η βραχυθεραπεία χορηγείται επικουρικά μετά την χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Χαρακτηριστικό της ότι χορηγείται μεγάλη δόση στην χειρουργική κοίτη του όγκου, αλλά δεν περιλαμβάνονται η χειρουργική τομή ή η περιοχή παροχέτευσης. Οι καθετήρες της βραχυθεραπείας πρέπει να τοποθετούνται τουλάχιστον 6 μέρες μετά το χειρουργείο ώστε να επιτραπεί η επούλωση του χειρουργικού τραύματος. Μπορεί να χορηγηθεί μετεγχειρητικά ως μονοθεραπεία σε όγκους υψηλής ιστολογικής κακοήθειας που έχουν υποβληθεί σε R0 εκτομή με δόσεις 45-50 Gy LDR ή το ισοδύναμο της σε HDR. Επίσης μπορεί να χορηγηθεί μετεγχειρητικά σε ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική EBRT. Η

δόση που θα λάβουν φτάνει τα 16-18 Gy LDR όταν η εκτομή του όγκου χαρακτηρίζεται R1, και 20-26 Gy LDR όταν η εκτομή χαρακτηρίζεται R2 (Campbell et al., 2021).



**Εικόνα 14.** Συμβατικές θεραπευτικές επιλογές για τα STS (Damerell et al., 2021a).

Οι ασθενείς που πάσχουν από μη εξαιρεσίμους όγκους λαμβάνουν συνολική δόση 70-76 Gy, με ημερήσια δόση όγκου 2 Gy, μειώνοντας σταδιακά το πεδίο ακτινοβολήσης στα 50 Gy και στα 60 Gy. Αν χορηγείται παράλληλα και δοξορουμπισίνη εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της συνολικής και της ημερήσιας δόσης όγκου ακτινοβολίας (Mahmoud et al., 2016). Επίσης, θέση στους θεραπευτικούς χειρισμούς έχει και η διεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε όγκους με θετικά μικροσκοπικά (έως 10-12.5 Gy) ή μακροσκοπικά (έως 15 Gy) θετικά όρια (Roeder et al., 2020).

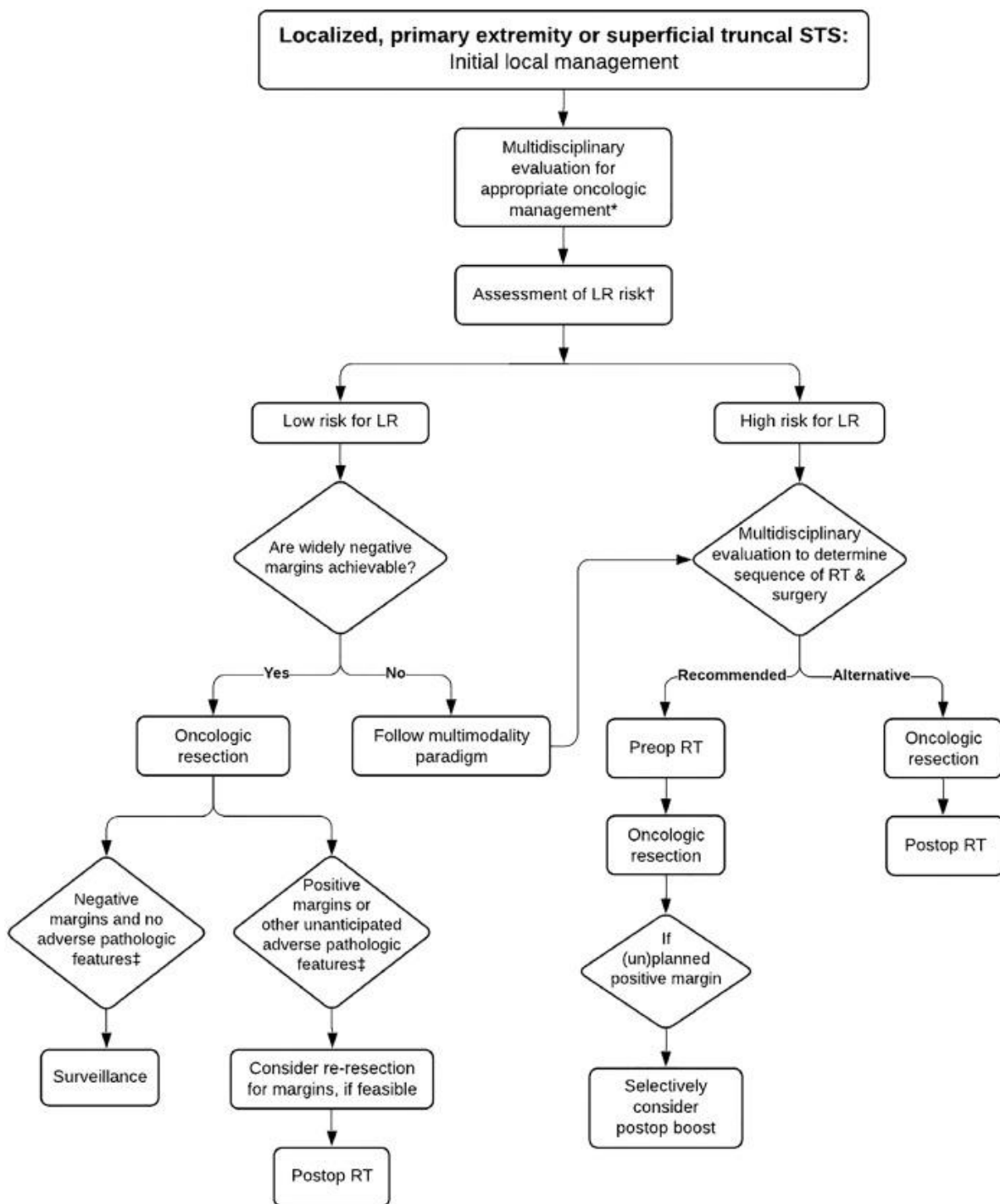
## 7. ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

### 7.1 Κλινικές Εφαρμογές Νεοεπικουρικής Ακτινοθεραπείας

Στις κλινικές εφαρμογές της νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας στα STS περιλαμβάνονται:

- Σε STS άκρων σταδίου II ή III που δύναται να εξαιρεθούν: Η συνολική επιβίωση των ασθενών που υποβάλλονται σε νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία φαίνεται να είναι αυξημένη. Επίσης σε αυτούς τους ασθενείς είναι πιο συχνή η εξαίρεση επί υγιών ορίων (R0 εκτομή) (von Mehren et al., 2018, Gingrich et al., 2017).
- Σε επιφανειακά STS με εντόπιση στον κορμό: Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν εκδοθεί από το Εθνικό Συνολικό Δίκτυο για τον Καρκίνο (National Comprehensive Cancer Network – NCCN), για τα STS κορμού ισχύουν οι ίδιες αρχές αντιμετώπισης όπως στα STS άκρων (von Mehren et al., 2018)
- Σε STS κεφαλής και τραχήλου: Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν εκδοθεί από το NCCN, για τα STS κεφαλής και τραχήλου ισχύουν οι ίδιες αρχές αντιμετώπισης όπως στα STS άκρων (von Mehren et al., 2018, Habib et al., 2022).
- Σε STS με εντόπιση ενδοκοιλιακά ή στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο: Η σύγκριση του πληθυσμού των ασθενών της μελέτης EORTC – (62092) STRASS με τον πληθυσμό των ασθενών που δεν εντάχθηκαν στη μελέτη (STREXIT) έδειξε ότι η νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία στα STS οπισθοπεριτοναϊκού χώρου σχετίζεται με μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο ενδοκοιλιακής υποτροπής (Abdominal Recurrence-Free Survival - ARFS) σε ασθενείς με καλώς διαφοροποιημένο λιποσάρκωμα και με Grade 1-2 αδιαφοροποίητο λιποσάρκωμα (Callegaro et al., 2023)
- Σε επιλεγμένους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με δεσμοειδείς όγκους: Η νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία σχετίζεται με μείωση του κινδύνου υποτροπής των δεσμοειδών όγκων, αλλά στην παρούσα δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να καθιερωθεί ως θεραπευτικό πρότυπο (Napolitano et al., 2020, O'Dea et al., 2003).
- Σε ασθενείς με εξαιρεσίμα STS Σταδίου II ή III που έχουν διαγνωστεί με μεγάλους εν τω βάθει όγκους, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία: Η ταυτόχρονη χορήγηση νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας σε εντοπισμένων υψηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας STS σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής της νόσου καθώς και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ωστόσο ο

κίνδυνος εμφάνισης μείζονων επιπλοκών από το συνδυασμό των θεραπειών εμφανίζεται αυξημένος (Kobus et al., 2022).



**Εικόνα 15.** Αλγόριθμος αρχικής τοπικής διαχείρισης STS. Συντομογραφίες: LR = τοπική υποτροπή, postop = μετεγχειρητική, preop = προεγχειρητική, RT = ακτινοθεραπεία, STS = σάρκωμα μαλακών μορίων (Salerno et al., 2021).

## 7.2 Πλεονεκτήματα Νεοεπικουρικής Ακτινοθεραπείας

Η νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία μπορεί να προσφέρει κάποια πιθανά οφέλη σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με STS (Davis et al., 2005). Κάποια εξ αυτών περιγράφονται στη συνέχεια:

- Χαμηλότερη συνολική δόση όγκου ακτινοβολίας
- Μικρότερη συνολική διάρκεια θεραπείας
- Το μέγεθος του θεραπευτικού πεδίου ακτινοβολήσης είναι μικρότερο
- Σχετίζεται με μικρότερου βαθμού όψιμη τοξικότητα ως ανεπιθύμητη ενέργεια από την ακτινοθεραπεία και βελτιωμένη λειτουργία των άκρων
- Το πρωτοπαθές σάρκωμα αποτελεί καθορισμένο στόχο για το σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας
- Η χορήγηση της θεραπείας δεν επηρεάζεται από θέματα επούλωσης του τραύματος από τη συμπληρωματική θεραπεία
- Πιθανή υποσταδιοποίηση των οριακά εξαιρεσίμων σαρκωμάτων των άκρων ώστε να καταστεί πιθανή η διάσωση των άκρων και να αποφευχθεί ο ακρωτηριασμός αυτών
- Δυνατότητα επανασταδιοποίησης των ασθενών μετά από νεοεπικουρική ακτινοβολία, πριν τη λήψη απόφαση για ευρεία εκτομή
- Αντιμετώπιση των εντοπισμένων απομακρυσμένων μεταστάσεων ώστε να καταστεί δυνατή η διενέργεια θεραπευτικής χειρουργικής επέμβασης.

Στον αντίποδα των πλεονεκτημάτων της νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας πρέπει να αναφέρουμε και τα πιθανά μειονεκτήματα. Η κυριότερη ανησυχία για τη χορήγηση αυτής σε ασθενείς με STS αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό από επιπλοκές στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος. Το ποσοστό των απώτερων επιπλοκών όμως, όπως η ίνωση και το οίδημα στην ακτινοβοληθείσα περιοχή, καθώς και η επιπλοκές από τη λειτουργία των αρθρώσεων παρατηρούνται μειωμένες (Sraček et al., 2020). Φαίνεται να υπάρχει συσχετισμός του μεγέθους του πεδίου ακτινοβολήσης με την μετέπειτα εμφάνιση επιπλοκών (Levy et al., 2021).

Με βάση τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν προταθεί από το NCCN, φαίνεται να υπάρχει μία τάση προτίμησης της νεοεπικουρικής έναντι της επικουρικής ακτινοθεραπείας (von Mehren et al., 2018). Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται συγκριτικά τα χαρακτηριστικά αυτών.

**Πίνακας 22.** Σύγκριση της νεοεπικουρικής με την επικουρική ακτινοθεραπεία στα STS (Spalek et al., 2020).

	<b>Επικουρική Ακτινοθεραπεία</b>	<b>Νεοεπικουρική Ακτινοθεραπεία</b>
<b>Σχεδιασμός</b>	Περίπλοκος (απουσία GTV, σύντηξη αξονική σχεδιασμού με προεγχειρητικό απεικονιστικό έλεγχο, μετεγχειρητικές ανατομικές αλλαγές	Εύκολος (ορατό GTV)
<b>Όγκος - Στόχος</b>	Μεγαλύτερος (κοίτη του όγκου, χειρουργική τομή, περιοχές παροχεύτευσης του όγκου, χειρουργική οδός, χειρουργικά όρια	Μικρότερος (GTV και περιθώριο)
<b>Φυσιολογικοί Ιστοί</b>	Καταλαμβάνουν τη χειρουργική κοίτη του όγκου	Απωθούνται από τον κακοήγη όγκο
<b>Δόση</b>	Υψηλότερη (60-66 Gy EQD2)	Χαμηλότερη (45-50.4 EQD2)
<b>Χρόνος Θεραπείας</b>	Μεγαλύτερη συνολική διάρκεια θεραπείας	Μικρότερη διάρκεια θεραπείας
<b>Υποκλασματοποίηση δόσης</b>	Άγνωστο	Πιθανό
<b>Παθολογοανατομική Αξιολόγηση</b>	Δεν επηρεάζεται	Παρεμποδίζεται
<b>Ανταπόκριση της νόσου</b>	Απουσία	Πιθανή
<b>Όρια χειρουργικής εκτομής</b>	Δεν επηρεάζεται	Συχνότερη R0 εκτομή
<b>Διασπορά του όγκου κατά τους χειρουργικούς χειρισμούς</b>	Δεν επηρεάζεται	Πιθανή μείωση
<b>Κίνδυνος πρώιμης τοξικότητας</b>	Χαμηλότερος	Υψηλότερος
<b>Κίνδυνος όψιμης τοξικότητας</b>	Υψηλότερος	Χαμηλότερος
<b>Συνδυασμός με χημειοθεραπεία</b>	Πιθανή	Πιθανή

### 7.3 Σχεδιασμός Όγκου Στόχου – Χορηγούμενη Δόση Ακτινοβολίας

Ο σχεδιασμός του όγκου στόχου είναι επιτακτικός για την ολοκλήρωση του σχεδιασμού της θεραπείας. Στην νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία διακρίνεται ο όγκος αφού δεν έχει εξαιρεθεί και είναι μακροσκοπικά ορατός στην Αξονική σχεδιασμού και τον αρχικό απεικονιστικό έλεγχο (Marin et al., 2022). Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον καθορισμό του σχεδιασμού των όγκων στόχων και της χορηγούμενης δόσης ακτινοβολίας περιορίζονται στα STS άκρων και στα STS της επιφάνειας του κορμού, και στα STS οπισθοπεριτοναϊκού χώρου.



### **7.3.1 Σχεδιασμός Όγκου Στόχου στα STS Άκρων και Επιφάνειας του Κορμού**

Για τα STS των άκρων και τα επιφανειακά STS του κορμού θα πρέπει να γίνεται χρήση της Μαγνητικής Τομογραφίας που έχει προηγηθεί του σχεδιασμού. Το πρωτόκολλο της MRI θα πρέπει να είναι ίδιο με την αξονική σχεδιασμού που διενεργείται για το σχεδιασμό, ώστε να μπορεί να γίνει σύντηξη των εικόνων. Στην T1 ακολουθία διακρίνεται ο όγκος ενώ στην T2 ακολουθία διακρίνεται το οίδημα που δημιουργείται πέριξ αυτού (Blitzer et al., 2022).

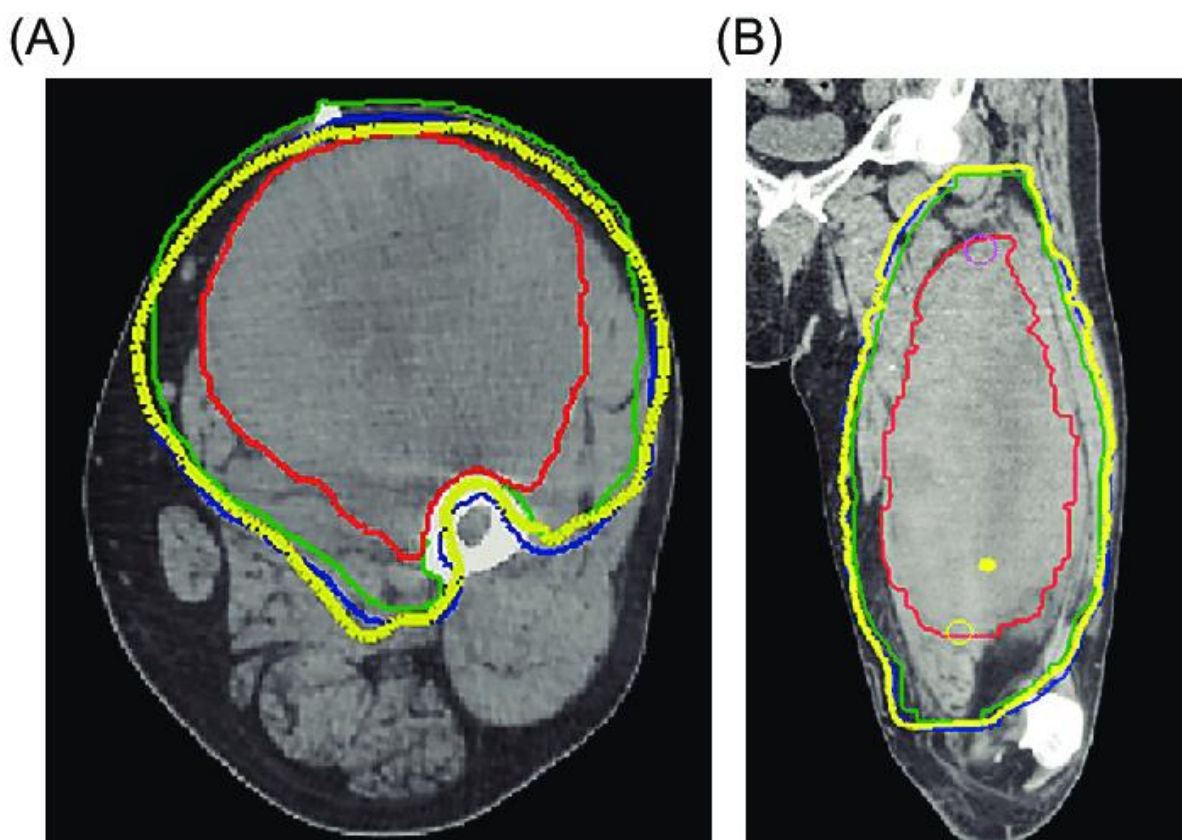
Ο GTV, που αποτελεί την μακροσκοπική νόσο, συνιστάται να σχεδιάζεται στην T1 ακολουθία της MRI μετά χορήγησης σκιαγραφικού με γαδολίνιο, μετά τη σύντηξή της με την αξονική σχεδιασμού. Ο CTV περιλαμβάνει τον GTV προσθέτοντας ένα περιθώριο 4 εκατοστών επιμήκως και 1,5 εκατοστών εγκάρσιως. Στο CTV πρέπει να περιλαμβάνονται το οίδημα που δημιουργείται πέριξ του σαρκώματος, το οποίο διακρίνεται στην T2 ακολουθία της MRI, καθώς και η περιοχή από την οποία λήφθηκε η βιοψία. Από τον CTV θα πρέπει να εξαιρούνται οι επιφάνειες των περιτονιών και των οστών, εκτός και αν διηθούνται. Τέλος προσθέτουμε περιθώριο 1 εκατοστού προς όλες τις κατευθύνσεις πέριξ του τελικού μας CTV για να δημιουργήσουμε το PTV (Haas et al., 2012).

### **7.3.2 Χορηγούμενη Δόση Ακτινοβολίας στα STS Άκρων και Επιφάνειας του Κορμού**

Η συνολική δόση όγκου ακτινοβολίας για την προεγχειρητική EBRT φτάνει τα 50 έως 50,4 Gy. Η ημερήσια χορηγούμενη δόση είναι 2 Gy σε 25 συνεδρίες όταν ο ασθενής λαμβάνει συνολική δόση όγκου 50 Gy και 1,8 Gy σε 28 συνεδρίες όταν η συνολική δόση φτάνει τα 50,4 Gy (Baldini et al., 2013). Όταν χρησιμοποιείται EBRT, συστήνεται να χρησιμοποιείται η τεχνική IMRT παράλληλα με εξατομικευμένο σχεδιασμό από τον ακτινοθεραπευτή ογκολόγο, μιας και παρέχει υψηλά ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου (Alektiar et al., 2008).

Επί υποψίας R1 ή R2 εκτομής θα πρέπει να τοποθετούνται clips στις περιοχές υψηλού κινδύνου για να είναι ευχερέστερος ο μετέπειτα σχεδιασμός της επικουρικής ενισχυτικής δόσης στην χειρουργική κοίτη του όγκου. Η δόση που χορηγείται σε αυτές τις περιπτώσεις φτάνει τα 14 έως 20 Gy με EBRT ή βραχυθεραπεία (Delaney et al., 2007). Σε μερικές περιπτώσεις όπως στην περίπτωση του καλώς διαφοροποιημένου λιπোসαρκώματος χαμηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας, μπορεί να ακολουθηθεί πρωτόκολλο

παρακολούθησης χωρίς την χορήγηση επιπλέον ενισχυτικής δόσης (Gerrand et al., 2001). Λαμβάνοντας υπόψιν ότι τα STS με τον ιστολογικό τύπο του μυξοειδούς λιποσαρκώματος παρουσιάζουν μεγαλύτερη ακτινοευαισθησία, προτείνεται με βάση την μη τυχαιοποιημένη μελέτη DOREMY η μείωση της συνολικής δόσης ακτινοβολίας στα 36 Gy σε 18 συνεδρίες με ημερήσια χορήγηση δόσης της τάξης των 2 Gy (Lansu et al., 2021). Σε επιλεγμένες περιπτώσεις δεσμοϊδών όγκων προτείνεται η χρήση νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας συνολικής δόση όγκου 50 Gy σε 25 συνεδρίες, με ημερήσια δόση όγκου 2 Gy (O'Dea et al., 2003). Στην παρούσα μελετάται και η υποκλασματοποίηση της δόσης σε ασθενείς με STS των άκρων χρησιμοποιώντας στερεοτακτικές μεθόδους χορήγησης ακτινοθεραπείας (Valle et al., 2021, Leite et al., 2021).



**Εικόνα 16.** Οι προεγχειρητικοί όγκοι σχεδιασμού της ακτινοθεραπείας στην ανωτέρω εικόνα απεικονίζονται σε εγκάρσιες (A) και στεφανιαίες (B) τομές αξονικής τομογραφίας. Ο ακαθάριστος όγκος όγκου (GTV) απεικονίζεται με το κόκκινο περίγραμμα- ο όγκος κλινικού στόχου (CTV) απεικονίζεται με το πράσινο περίγραμμα- ο όγκος στόχου σχεδιασμού (PTV) απεικονίζεται με το μπλε περίγραμμα- και η κίτρινη γραμμή αντιπροσωπεύει τον προβλεπόμενο όγκο δόσης ακτινοθεραπείας (Ramu et al., 2017).

### 7.3.3 Μελέτη RTOG-0630 και Μείωση Πεδίου Ακτινοβολήσης στα STS Άκρων

Η μελέτη RTOG-0630, μία μελέτη φάσης II για τη χρήση της IGRT στα STS άκρων), προτείνει τη μείωση του πεδίου ακτινοβολήσης σε ασθενείς που πάσχουν από STS άκρων και υποβάλλονται σε νεοεπιχειρησιακή ακτινοθεραπεία, με σκοπό την μείωση των απώτερων επιπλοκών από την ακτινοθεραπεία. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε IGRT με λήψη καθημερινών απεικονίσεων, σύμφωνα με το αυστηρό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε, για να μειωθούν τα σφάλματα τοποθέτησης τους κατά τη διάρκεια λήψης θεραπείας τους (Wang et al., 2015).

Οι όγκοι στόχοι της θεραπείας καθορίζονται παρακάτω. Ο GTV σχεδιάστηκε με βάση την T1 ακολουθία της MRI που διενεργήθηκε πριν την θεραπεία κατόπιν σύντηξης αυτής με την Αξονική σχεδιασμού. Η MRI και η αξονική σχεδιασμού πρέπει να διενεργούνται με το ίδιο πρωτόκολλο. Ο CTV περιλαμβάνει το GTV και τους παρακείμενους ιστούς που πιθανολογείται να έχουν μικροσκοπική επέκταση της νόσου. Συγκεκριμένα για τον καθορισμό του CTV στα STS ενδιάμεσου ή υψηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας με μέγεθος μεγαλύτερο από 8 εκατοστά, προστίθενται 3 εκατοστά περιθώριο επιμήκως και 1,5 εκατοστά εγκάρσιως από το αρχικώς σχεδιασμένο GTV. Αντίστοιχα για τα STS χαμηλού ιστολογικού βαθμού κακοήθειας και αυτά με μέγεθος μικρότερο από 8 εκατοστά το περιθώριο από τον GTV για να σχηματιστεί ο CTV είναι 2 εκατοστά επιμήκως και 1 εκατοστό εγκάρσιως. Ο CTV πάντα θα πρέπει να τροποποιείται ώστε να περιέχει το οίδημα που δημιουργείται πέριξ της νόσου, το οποίο διακρίνεται στις T2 ακολουθίες της MRI. Επίσης από τον CTV θα πρέπει να εξαιρούνται οι ανατομικοί φραγμοί όπως είναι οι περιτονίες και τα οστά. Τέλος, ο PTV καθοριζόταν για όλους τους ασθενείς με την προσθήκη 0,5 εκατοστών από το CTV (Li et al., 2016).

Η συνολική δόση ακτινοβολίας που χορηγήθηκε στην πλειοψηφία των ασθενών ήταν 50 Gy σε 25 συνεδρίες, αποσκοπώντας στην κάλυψη του 95% του PTV. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών που λάμβανε σύγχρονη χημειοθεραπεία, έλαβε συνολική δόση 44 Gy σε 22 συνεδρίες. Οι περιοχές στις οποίες περιορίστηκε η δόση ακτινοβολίας περιλάμβαναν μία επιμήκη λωρίδα δέρματος και υποδόριου ιστού και λιγότερο από το 50% αυτών έλαβε δόση όγκου ίση με 20 Gy. Η χορήγηση πλήρους δόσης σε περιοχές του δέρματος που τραυματίζονται συχνά όπως οι αγκώνες και τα γόνατα αποφεύχθηκε. Δεν χορηγήθηκε δόση bolus στην ουλή της θέσης βιοψίας εκτός και αν δεν συμπεριλαμβανόταν στο σχεδιασμό της επακόλουθης χειρουργικής επέμβασης. Δε

χορηγήθηκαν 50 Gy πάνω από το 50% των οστών που στηρίζουν το βάρος του σώματος εκτός και αν αυτό διηθείται (Wang et al., 2023).

Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη παρατηρείται σημαντική μείωση των όψιμων επιπλοκών και των υποτροπών στα όρια του πεδίου θεραπείας στους ασθενείς με STS που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική IGRT. Συνεπώς οι οδηγίες σχεδιασμού των όγκων στόχων όπως αυτοί ορίστηκαν για το σχεδιασμό της μελέτης θεωρούνται αποδεκτοί (Wang et al., 2015).

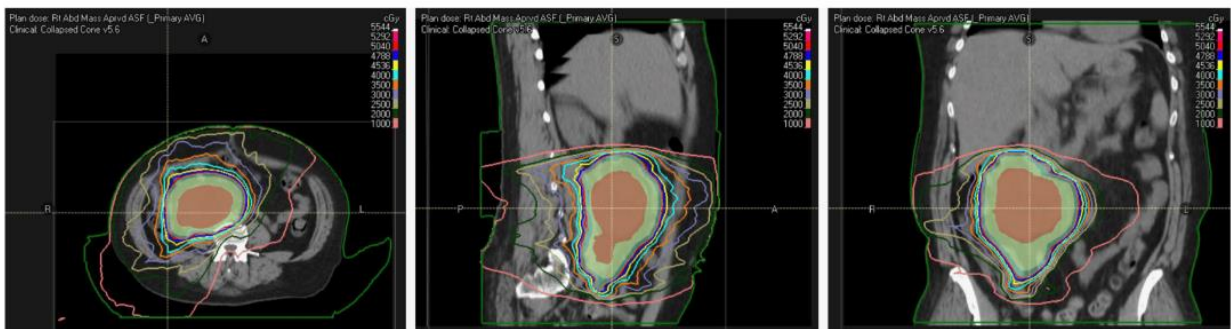
#### **7.3.4 Σχεδιασμός Όγκου Στόχου στα STS Οπισθοπεριτοναϊκού χώρου**

Για τα STS οπισθοπεριτοναϊκού χώρου ο GTV αποτελεί τη μακροσκοπική νόσο και συνστήνεται να σχεδιάζεται με βάση την αξονική σχεδιασμού. Αν ο GTV εντοπίζεται άνωθεν των λαγόνιων ακρολοφιών, σχεδιάζεται το iGTV που ορίζει τη μακροσκοπική νόσο περιλαμβάνοντας την εσωτερική κίνηση της με και καθορίζεται από την 4D – αξονική τομογραφία που θα χρησιμοποιηθεί για το σχεδιασμό της θεραπείας. Για τον καθορισμό του CTV ή του ITV προσθέτουμε 1,5 εκατοστό από το GTV ή το iGTV που έχει σχεδιαστεί, και επεξεργάζεται ώστε να πληρούνται οι κατωτέρω προϋποθέσεις. Τα οπισθοπεριτοναϊκά εξαρτήματα, τα οστά, το ήπαρ, και οι νεφροί σε περίπτωση που δεν αφαιρεθούν κατά τη επακόλουθη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να εξαιρούνται από το CTV ή το ITV, το έντερο καθώς και οι αεροφόρες κοιλότητες θα πρέπει να απέχουν 5 χιλιοστά από αυτό καθώς και η επιφάνεια αυτού κάτω από το δέρμα θα πρέπει να απέχει 3 με 5 χιλιοστά αναλόγως το πρωτόκολλο κάθε κέντρου. Εάν ο όγκος επεκτείνεται στο βουβωνικό κανάλι το CTV ή το ITV θα πρέπει να επεκτείνεται κατά 3εκατοστά προς τα κάτω. Ο PTV προκύπτει προσθέτοντας ένα περιθώριο 5 χιλιοστών από τον CTV αν χρησιμοποιείται καθημερινώς IGRT με εβδομαδιαίο ογκομετρικό απεικονιστικό έλεγχο, ενώ σε αντίθετη περίπτωση το περιθώριο αυτό αυξάνει στα 9 με 12 χιλιοστά (Swanson et al., 2012, Baldini et al., 2015).

#### **7.3.5 Χορηγούμενη Δόση Ακτινοβολίας στα STS Οπισθοπεριτοναϊκού χώρου**

Η συνολική δόση που χρησιμοποιείται στα οπισθοπεριτοναϊκά STS που θα υποβληθούν σε νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία είναι 50 Gy σε 25 ημερήσιες συνεδρίες των 2 Gy ή 50,4 Gy σε 28 συνεδρίες με ημερήσια δόση 1,8 Gy (Bonvalot et al., 2020). Η

IMRT και η VMAT τεχνική προτιμώνται με σκοπό τη μείωση της προσλαμβανόμενης δόσης ακτινοβολίας στα OAR και συνεπώς τη μείωση εμφάνισης τοξικότητας από την ακτινοθεραπεία (Roeder et al., 2014). Σε ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί νεοεπιχειρητική ακτινοθεραπεία και υπάρχει η υποψία μικροσκοπικής ή μακροσκοπικής υπολειπόμενης νόσου, συστήνεται χρήση IORT με δόση 10 έως 12,5 Gy για τη μικροσκοπική νόσο και 15 Gy για τη μακροσκοπική νόσο (Roeder et al., 2020). Σε εξειδικευμένα κέντρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλιμάκωση δόσης με ταυτόχρονη ενσωματωμένη ενισχυτική δόση (simultaneous integrated boost – SIB). Σύμφωνα με αυτή χορηγούνται 45 έως 50 Gy σε 25 έως 28 συνεδρίες στον σχεδιασμένο CTV και ταυτόχρονα χορηγείται SIB στις περιοχές υψηλού κινδύνου, όπως αυτές καθορίζονται από τον θεράπων χειρουργό και ακτινοθεραπευτή ογκολόγο, έως τη δόση των 57,5 Gy. (Tzeng et al., 2006)



**Εικόνα 17.** Αντιπροσωπευτικές εγκάρσιες (Α), οβελιαίες (Β) και στεφανιαίες (Γ) απόψεις ενός πλάνου θεραπείας με τεχνική VMAT που δημιουργήθηκε για την προεγχειρητική θεραπεία ενός ασθενούς με οπισθοπεριτοναϊκό, υποτροπιάζον, καλά διαφοροποιημένο λιπосάρκωμα δεξιάς πλευράς. Το κόκκινο περίγραμμα αντιπροσωπεύει τον ακαθάριστο όγκο όγκου (GTV) και το κίτρινο και το μπλε περίγραμμα περικλείει τον κλινικό όγκο-στόχο (CTV) και τον όγκο-στόχο σχεδιασμού (PTV), αντίστοιχα. Ο PTV καθορίστηκε να λάβει συνολικά 5040 cGy σε 28 κλάσματα. (Farooqi et al., 2023).

## 7.4 Περιορισμοί Δόσης στα OAR

Η ακτινοβολή των OAR μπορεί να δημιουργήσει ανεπιθύμητες ενέργειες στον ασθενή με αποτέλεσμα ακόμα και τη διακοπή της θεραπείας του. Θα πρέπει οι δόσεις που υπολογίζεται ότι λαμβάνουν τα OAR από το DVH που προκύπτει από το πλάνο θεραπείας, να ικανοποιούν τις συνθήκες ανοχής που ορίζονται από την QUANTEC

(Ποσοτικές Αναλύσεις των Επιδράσεων του Φυσιολογικού Ιστού στην Κλινική Πράξη - Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) (Bentzen et al., 2010).

Υπεύθυνος για την αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας που έχει σχεδιαστεί, είναι ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος. Αναλόγως με την ανατομική περιοχή που ακτινοβολείται, εξετάζονται τα αντίστοιχα OAR. Κάποιοι από τους περιορισμούς που πρέπει να πληρούνται για τα STS των άκρων είναι οι κάτωθι:

- Δόσεις ακτινοβολίας πάνω από 20 Gy στις επιφύσεις των οστών μπορούν να προκαλέσουν τη σύγκλιση αυτών (Paulino, 2004).
- Δόσεις μεγαλύτερες των 40 Gy μπορούν να προκαλέσουν κατάλυση του μυελού των οστών (Salerno, 2022).
- Δόσεις μεγαλύτερες από 50 Gy στον οστικό φλοιό μπορούν να προκαλέσουν παθολογικά κατάγματα και δυσχέρειες στην επούλωση (Dickie et al., 2009).
- Η περιοχή της άρθρωσης θα πρέπει να αφαιρείται από το πεδίο ακτινοβολήσης μετά τη χορήγηση 40 έως 45 Gy, ώστε να αποφεύγονται περιορισμοί κινητικότητας αυτών, λόγω της απώτερης εμφάνισης ίνωσης (Salerno et al., 2021).

Για τις υπόλοιπες ανατομικές περιοχές εμφάνισης των STS ισχύουν οι περιορισμοί που ορίζονται από την QUANTEC.

## 7.5 Επιπλοκές

Οι επιπλοκές από τη χορήγηση ακτινοθεραπείας κατανέμονται σε οξείες και σε απώτερες, ανάλογα με τον χρόνο εμφάνισής τους σε σχέση με το χρόνο θεραπείας. Παρόλο τους αυστηρούς περιορισμούς ως προς τη μέγιστη ανοχή των OAR, υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οι οξείες επιπλοκές εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το πέρας αυτής. Η εκδήλωση ακτινικής δερματίτιδας είναι συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και αναλόγως της σοβαρότητάς της εκδηλώνεται δερματικό ερύθημα, ξηρά ή υγρή απολέπιση. Οι επιπλοκές από την επούλωση του τραύματος όπως έχει αναφερθεί εμφανίζονται πιο συχνά σε ασθενείς που έχουν λάβει προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (Rene et al., 2021). Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί εντοπισμένη απώλεια τριχών στην ακτινοβληθείσα περιοχή, καθώς και εύκολη κόπωση. Στα STS του κορμού μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα όπως ναυτία, εντερικές διαταραχές ή οισοφαγίτιδα. Στα οπισθοπεριτοναϊκά ή στα ενδοκοιλιακά STS μπορούν να

παρατηρηθούν ναυτία, έμετοι και διαρροϊκές κενώσεις (El-Bared et al., 2014, Mak et al., 2016).

Στις απώτερες επιπλοκές ανήκουν η ανάπτυξη ίνωσης και οιδήματος τα οποία προκαλούν άλγος και δυσλειτουργία της άρθρωσης περιορίζοντας το εύρος κινητικότητάς της. Η διαταραχή στη δομή των ακτινοβοληθέντων οστών αυξάνει τον κίνδυνο παθολογικών καταγμάτων εντός διαστήματος 18 μηνών από το πέρας της ακτινοθεραπείας. Από την ακτινοβόληση των κάτω άκρων μπορεί να προκύψει ασυμφωνία στο μήκος αυτών, η οποία μπορεί να χρήζει χειρουργικής αποκατάστασης. Τέλος η υπέρχρωση του δέρματος καθώς και τηλαγγειεκτασίες, μπορούν να προκύψουν ως ανεπιθύμητες ενέργειες στην περιοχή ακτινοβόλησης (Simões et al., 2023).

## **7.6 Παρακολούθηση μετά τη Θεραπεία**

Ο τακτικός επανέλεγχος των STS περιλαμβάνει μαγνητική τομογραφία του πρωτοπαθούς όγκου και αξονική τομογραφία θώρακος κάθε τρεις μήνες για τα πρώτα δύο έτη. Για τα επόμενα τρία έτη ο έλεγχος πραγματοποιείται κάθε έξι μήνες, ενώ μετά τη πάροδο 5 ετών από τη θεραπευτική παρέμβαση η έλεγχος γίνεται ετήσιος (Rutkowski and Lugowska, 2014). Σε επιφανειακές βλάβες μπορεί να χρησιμοποιηθούν και οι υπέρηχοι ως επιπρόσθετη απεικονιστική τεχνική. Τέλος, επί κλινικών ενδείξεων έχει θέση στην παρακολούθηση των ασθενών το σπινθηρογράφημα οστών ή το PET (DAMMERER et al., 2020).

## 8. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ - ΑΡΤΙΚΟΛΕΞΑ

Σύντμηση	Ξενόγλωσσος όρος	Ελληνική Μετάφραση
<b>3D-CRT</b>	3D-Conformal Radiation Therapy	Τρισδιάστατη Σύμμορφη Ακτινοθεραπεία
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer	Κοινή Αμερικανική Επιτροπή για τον Καρκίνο
<b>APC</b>	Adenomatous Polyposis Coli	Αδενοματώδες Πολυποδίο Coli
<b>ARFS</b>	Abdominal Recurrence-Free Survival	Διάστημα Ελεύθερο Ενδοκοιλιακής Υποτροπής
<b>CT</b>	Computed Tomography	Αξονική Τομογραφία
<b>CTsim</b>	Computed Tomography - simulation	Αξονική Τομογραφία Σχεδιασμού
<b>CTV</b>	Clinical Target Volume	Κλινικός Όγκος - Στόχος
<b>DVH</b>	Dose Volume Histogram	Ιστόγραμμα Δόσης – Όγκου
<b>EBRT</b>	External Body Radiation Therapy	Εξωτερική Ακτινοθεραπεία Σώματος
<b>FAP</b>	Familial Adenomatous Polyposis	Οικογενής Αδενοματώδης Πολυποδίαση
<b>FISH</b>	Fluorescence In Situ Hybridization	Υβριδισμός Φθορισμού in situ
<b>FNCLCC</b>	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer	Εθνική Ομοσπονδία Κέντρων Καταπολέμησης του Καρκίνου
<b>GIST</b>	Gastrointestinal Stromal Tumor	Στρωματικοί Όγκοι του Γαστρεντερικού Συστήματος
<b>GTV</b>	Gross Tumor Volume	Ακαθάριστο Μέγεθος του Όγκου
<b>HDR</b>	High Dose Rate	Υψηλού Ρυθμού Δόσης
<b>IGRT</b>	Image Guided Radiation Therapy	Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία
<b>IMRT</b>	Intensity Modulation Radiation Therapy	Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης
<b>IORT</b>	Intraoperative Radiation Therapy	Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία
<b>ITV</b>	Internal Target Volume	Εσωτερικός Όγκος – Στόχος
<b>LDR</b>	Low Dose Rate	Χαμηλού Ρυθμού Δόσης



<b>Σύντμηση</b>	<b>Ξενόγλωσσος όρος</b>	<b>Ελληνική Μετάφραση</b>
<b>LET</b>	Linear Energy Transfer	Γραμμικά Εναποτιθέμενη Ενέργεια
<b>MLC</b>	Multileaf Collimator	Πολύφυλλοι Κατευθυντήρες
<b>MPNST</b>	Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor	Κακοηθών Όγκων του Ελύτρου των Περιφερικών Νεύρων
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network	Εθνικό Συνολικό Δίκτυο για τον Καρκίνο
<b>NGS</b>	Next Generation Sequencing	Αλληλουχία Επόμενης Γενιάς
<b>OAR</b>	Organs At Risk	Όργανα Σε Κίνδυνο
<b>PCI</b>	Prophylactic Cranial Irradiation	Προφυλακτική Ακτινοθεραπεία Εγκεφάλου
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction	Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης
<b>PET</b>	Positron - Emission Tomography	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
<b>QUANTEC</b>	Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic	Ποσοτικές Αναλύσεις των Επιδράσεων του Φυσιολογικού Ιστού στην Κλινική
<b>SBRT</b>	Stereotactic Body Radiation Therapy	Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Σώματος
<b>SRS</b>	Stereotactic Radiosurgery	Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική
<b>TNM</b>	Tumor - Nodes - Metastasis	Όγκος - Λεμφαδένες - Μεταστάσεις
<b>VMAT</b>	Volumetric Modulated Arc Therapy	Ογκομετρικά Διαμορφούμενη Τοξοειδής Ακτινοθεραπεία
<b>WHO</b>	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

## 9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Electromagnetic Fields and Cancer* [Online]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/radiation/electromagnetic-fields-fact-sheet>.: NATIONAL CANCER INSTITUTE. [Accessed 2022].
- AGULNIK, M., YARBER, J. L., OKUNO, S. H., VON MEHREN, M., JOVANOVIC, B. D., BROCKSTEIN, B. E., EVENS, A. M. & BENJAMIN, R. S. 2013. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol*, 24, 257-63.
- ALEKTIAR, K. M., BRENNAN, M. F., HEALEY, J. H. & SINGER, S. 2008. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol*, 26, 3440-4.
- AMIN, M. B., GREENE, F. L., EDGE, S. B., COMPTON, C. C., GERSHENWALD, J. E., BROOKLAND, R. K., MEYER, L., GRESS, D. M., BYRD, D. R. & WINCHESTER, D. P. 2017. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 67, 93-99.
- ARIMURA, H., SHIBAYAMA, Y., HAEKAL, M., JIN, Z. & IKUSHIMA, K. 2017. Computer-Assisted Target Volume Determination. In: ARIMURA, H. (ed.) *Image-Based Computer-Assisted Radiation Therapy*. Singapore: Springer Singapore.
- ARONOWITZ, J. N. 2012. Robert Abbe: early American brachytherapist. *Brachytherapy*, 11, 421-8.
- ASHTON, M., O'ROURKE, N., CURRIE, S., RIMNER, A. & CHALMERS, A. 2017. The role of radical radiotherapy in the management of malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Radiother Oncol*, 125, 1-12.
- BAEZA, J. A., ZEGERS, C. M. L., DE GROOT, N. A., NIJSTEN, S., MURRER, L. H. P., VERHOEVEN, K., BOERSMA, L., VERHAEGEN, F. & VAN ELMPT, W. 2022. Automatic dose verification system for breast radiotherapy: Method validation, contour propagation and DVH parameters evaluation. *Phys Med*, 97, 44-49.
- BAI, T., ZHU, J., YIN, Y., LU, J., SHU, H., WANG, L. & YANG, B. 2014. How does four-dimensional computed tomography spare normal tissues in non-small cell lung cancer radiotherapy by defining internal target volume? *Thorac Cancer*, 5, 537-42.
- BAIDOO, K. E., YONG, K. & BRECHBIEL, M. W. 2013. Molecular pathways: targeted alpha-particle radiation therapy. *Clin Cancer Res*, 19, 530-7.
- BALDINI, E. H., LAPIDUS, M. R., WANG, Q., MANOLA, J., ORGILL, D. P., POMAHAC, B., MARCUS, K. J., BERTAGNOLLI, M. M., DEVLIN, P. M., GEORGE, S., ABRAHAM, J., FERRONE, M. L., READY, J. E. & RAUT, C. P. 2013. Predictors for major wound complications following preoperative radiotherapy and surgery for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: importance of tumor proximity to skin surface. *Ann Surg Oncol*, 20, 1494-9.
- BALDINI, E. H., LE CESNE, A. & TRENT, J. C. 2018. Neoadjuvant Chemotherapy, Concurrent Chemoradiation, and Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 38, 910-915.
- BALDINI, E. H., WANG, D., HAAS, R. L., CATTON, C. N., INDELICATO, D. J., KIRSCH, D. G., ROBERGE, D., SALERNO, K., DEVILLE, C., GUADAGNOLO, B. A., O'SULLIVAN, B., PETERSEN, I. A., LE PECHOUX, C., ABRAMS, R. A. & DELANEY, T. F. 2015. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 92, 602-12.
- BARTLETT, G. K., NJEH, C. F., HUANG, K. C., DESROSIERS, C. & GUO, G. 2023. VMAT partial arc technique decreases dose to organs at risk in whole pelvic radiotherapy for prostate cancer when compared to full arc VMAT and IMRT. *Med Dosim*, 48, 8-15.
- BASILE, G., MATTEI, J. C., ALSHAYGY, I., GRIFFIN, A. M., CATTON, C. N., CHUNG, P. W., SHULTZ, D. B., RAZAK, A. R. A., DEMICCO, E. G., FERGUSON, P. C. & WUNDER, J. S. 2020. Curability of patients with lymph node metastases from extremity soft-tissue sarcoma. *Cancer*, 126, 5098-5108.
- BASKAR, R., LEE, K. A., YEO, R. & YEOH, K. W. 2012. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*, 9, 193-9.
- BEGNOZZI, L., BENASSI, M., BERTANELLI, M., BONINI, A., CIONINI, L., CONTE, L., FIORINO, C., GABRIELE, P., GARDANI, G., GIANI, A., MAGRI, S., MORELLI, M., MORRICA, B., OLMI, P., ORECCHIA, R., PENDUZZU, G., RAFFAELE, L., ROSI, A., TABOCCHINI, M. A., VALDAGNI, R. & VITI, V. 2009. Quality

- assurance of 3D-CRT: indications and difficulties in their applications. *Crit Rev Oncol Hematol*, 70, 24-38.
- BENSON, C., VITFELL-RASMUSSEN, J., MARUZZO, M., FISHER, C., TUNARIU, N., MITCHELL, S., AL-MUDERIS, O., THWAY, K., LARKIN, J. & JUDSON, I. 2014. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res*, 34, 3663-8.
- BENTZEN, S. M., CONSTINE, L. S., DEASY, J. O., EISBRUCH, A., JACKSON, A., MARKS, L. B., TEN HAKEN, R. K. & YORKE, E. D. 2010. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 76, S3-9.
- BERNIER, J., HALL, E. J. & GIACCIA, A. 2004. Radiation oncology: a century of achievements. *Nat Rev Cancer*, 4, 737-47.
- BERRINGTON DE GONZALEZ, A., KUTSENKO, A. & RAJARAMAN, P. 2012. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Res*, 2, 18.
- BIE, V. 1899. Remarks on Finsen's Phototherapy. *Br Med J*, 2, 825-30.
- BISSLER, J. J., MCCORMACK, F. X., YOUNG, L. R., ELWING, J. M., CHUCK, G., LEONARD, J. M., SCHMITHORST, V. J., LAOR, T., BRODY, A. S., BEAN, J., SALISBURY, S. & FRANZ, D. N. 2008. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med*, 358, 140-51.
- BLITZER, G. C., YADAV, P. & MORRIS, Z. S. 2022. The Role of MRI-Guided Radiotherapy for Soft Tissue Sarcomas. *J Clin Med*, 11.
- BONVALOT, S., GRONCHI, A., LE PÉCHOUX, C., SWALLOW, C. J., STRAUSS, D., MEEUS, P., VAN COEVORDEN, F., STOLDT, S., STOECKLE, E., RUTKOWSKI, P., RASTRELLI, M., RAUT, C. P., HOMPES, D., DE PAOLI, A., SANGALLI, C., HONORÉ, C., CHUNG, P., MIAH, A., BLAY, J. Y., FIORE, M., STELMES, J. J., DEI TOS, A. P., BALDINI, E. H., LITIÈRE, S., MARREAUD, S., GELDERBLUM, H. & HAAS, R. L. 2020. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 21, 1366-1377.
- BOSKOS, C., FEUVRET, L., NOEL, G., HABRAND, J. L., POMMIER, P., ALAPETITE, C., MAMMAR, H., FERRAND, R., BOISSERIE, G. & MAZERON, J. J. 2009. Combined proton and photon conformal radiotherapy for intracranial atypical and malignant meningioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75, 399-406.
- BOURCIER, K., LE CESNE, A., TSELIKAS, L., ADAM, J., MIR, O., HONORE, C. & DE BAERE, T. 2019. Basic Knowledge in Soft Tissue Sarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 42, 1255-1261.
- BOUSTANI, J., GRAPIN, M., LAURENT, P. A., APETOH, L. & MIRJOLET, C. 2019. The 6th R of Radiobiology: Reactivation of Anti-Tumor Immune Response. *Cancers (Basel)*, 11.
- BREMS, H., BEERT, E., DE RAVEL, T. & LEGIUS, E. 2009. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol*, 10, 508-15.
- BURGIO, E., PISCITELLI, P. & MIGLIORE, L. 2018. Ionizing Radiation and Human Health: Reviewing Models of Exposure and Mechanisms of Cellular Damage. An Epigenetic Perspective. *Int J Environ Res Public Health*, 15.
- BURNET, N. G., THOMAS, S. J., BURTON, K. E. & JEFFERIES, S. J. 2004. Defining the tumour and target volumes for radiotherapy. *Cancer Imaging*, 4, 153-61.
- CALLEGARO, D., FIORE, M. & GRONCHI, A. 2015. Personalizing surgical margins in retroperitoneal sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther*, 15, 553-67.
- CALLEGARO, D., RAUT, C. P., AJAYI, T., STRAUSS, D., BONVALOT, S., NG, D., STOECKLE, E., FAIRWEATHER, M., RUTKOWSKI, P., VAN HOUTDT, W. J., GELDERBLUM, H., SANGALLI, C., HAYES, A., HONORÉ, C., GLADDY, R. A., FAU, M., HAAS, R., TZANIS, D., MIAH, A. B., CHUNG, P., BALDINI, E. H., MARREAUD, S., LITIERE, S., SWALLOW, C. J. & GRONCHI, A. 2023. Preoperative Radiotherapy in Patients With Primary Retroperitoneal Sarcoma: EORTC-62092 Trial (STRASS) Versus Off-trial (STREXIT) Results. *Ann Surg*, 278, 127-134.
- CANNON, R. B., KULL, A. J., CARPENTER, P. S., FRANCIS, S., BUCHMANN, L. O., MONROE, M. M., LLOYD, S., HITCHCOCK, Y. J., CANNON, D., WEIS, J. R., HOULTON, J. J. & HUNT, J. P. 2019. Adjuvant radiation for positive margins in adult head and neck sarcomas is associated with improved survival: Analysis of the National Cancer Database. *Head Neck*, 41, 1873-1879.

- CASSIER, P. A., GELDERBLUM, H., STACCHIOTTI, S., THOMAS, D., MAKI, R. G., KROEP, J. R., VAN DER GRAAF, W. T., ITALIANO, A., SEDDON, B., DÔMONT, J., BOMPAS, E., WAGNER, A. J. & BLAY, J. Y. 2012. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. *Cancer*, 118, 1649-55.
- CASTANEDA, S. A. & STRASSER, J. 2017. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*, 26, 371-382.
- CATES, J. M. M. 2018. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 16, 144-152.
- CERNAKOVA, M., HOBUSCH, G. M., AMANN, G., FUNOVICS, P. T., WINDHAGER, R. & PANOTOPOULOS, J. 2021. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided core needle biopsy versus incisional biopsy in soft tissue sarcoma: an institutional experience. *Sci Rep*, 11, 17832.
- CHALASANI, V., IANSAVICHENE, A. E., LOCK, M. & IZAWA, J. I. 2009. Salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Int J Urol*, 16, 31-6.
- CHARGARI, C., DEUTSCH, E., BLANCHARD, P., GOUY, S., MARTELLI, H., GUERIN, F., DUMAS, I., BOSSI, A., MORICE, P., VISWANATHAN, A. N. & HAIE-MEDER, C. 2019. Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin*, 69, 386-401.
- CHI, K. H., WANG, Y. S. & KAO, S. J. 2012. Improving radioresponse through modification of the tumor immunological microenvironment. *Cancer Biother Radiopharm*, 27, 6-11.
- CORREA, H. 2016. Li-Fraumeni Syndrome. *J Pediatr Genet*, 5, 84-8.
- CORREA, R., GÓMEZ-MILLÁN, J., LOBATO, M., FERNÁNDEZ, A., ORDOÑEZ, R., CASTRO, C., LUPIAÑEZ, Y. & MEDINA, J. A. 2018. Radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the extremities. *Clin Transl Oncol*, 20, 1127-1135.
- COSSET, J. M. 2016. [The dawn of radiotherapy, between strokes of genius, dramas and controversies]. *Cancer Radiother*, 20, 595-600.
- COX, J. D., STETZ, J. & PAJAK, T. F. 1995. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31, 1341-6.
- CROCKETT, C., BELDERBOS, J., LEVY, A., MCDONALD, F., LE PECHOUX, C. & FAIVRE-FINN, C. 2021. Prophylactic cranial irradiation (PCI), hippocampal avoidance (HA) whole brain radiotherapy (WBRT) and stereotactic radiosurgery (SRS) in small cell lung cancer (SCLC): Where do we stand? *Lung Cancer*, 162, 96-105.
- DAGAN, R., INDELICATO, D. J., MCGEE, L., MORRIS, C. G., KIRWAN, J. M., KNAPIK, J., REITH, J., SCARBOROUGH, M. T., GIBBS, C. P., MARCUS, R. B., JR. & ZLOTECKI, R. A. 2012. The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer*, 118, 3199-207.
- DALY, T. 2020. Evolution of definitive external beam radiation therapy in the treatment of prostate cancer. *World J Urol*, 38, 565-591.
- DAMERELL, V., PEPPER, M. S. & PRINCE, S. 2021a. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6, 246.
- DAMERELL, V., PEPPER, M. S. & PRINCE, S. 2021b. Molecular mechanisms underpinning sarcomas and implications for current and future therapy. *Signal Transduct Target Ther*, 6, 246.
- DAMMERER, D., BEECK, A. V., SCHNEEWEISS, V. & SCHWABEGGER, A. 2020. Follow-up Strategies for Primary Extremity Soft-tissue Sarcoma in Adults: A Systematic Review of the Published Literature. *In Vivo*, 34, 3057-3068.
- DAVIES, D. M., DE VRIES, P. J., JOHNSON, S. R., MCCARTNEY, D. L., COX, J. A., SERRA, A. L., WATSON, P. C., HOWE, C. J., DOYLE, T., POINTON, K., CROSS, J. J., TATTERSFIELD, A. E., KINGSWOOD, J. C. & SAMPSON, J. R. 2011. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin Cancer Res*, 17, 4071-81.
- DAVIS, A. M., O'SULLIVAN, B., TURCOTTE, R., BELL, R., CATTON, C., CHABOT, P., WUNDER, J., HAMMOND, A., BENK, V., KANDEL, R., GODDARD, K., FREEMAN, C., SADURA, A., ZEE, B., DAY, A., TU, D. & PATER, J. 2005. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol*, 75, 48-53.

- DE CREVOISIER, R., LAFOND, C., MERVOYER, A., HULOT, C., JAKSIC, N., BESSIÈRES, I. & DELPON, G. 2022. Image-guided radiotherapy. *Cancer Radiother*, 26, 34-49.
- DE LA PINTA, C. 2020. SBRT in non-spine bone metastases: a literature review. *Med Oncol*, 37, 119.
- DEI TOS, A. P., BONVALOT, S. & HAAS, R. 2018. The key role of pathology, surgery and radiotherapy in the initial management of soft tissue sarcoma. *Future Oncol*, 14, 15-23.
- DEL REGATO, J. A. 1981. The tracks of the Compton effect. *Med Phys*, 8, 761-5.
- DEL REGATO, J. A. 1987. Henri Coutard. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 13, 433-43.
- DELANEY, T. F., KEPKA, L., GOLDBERG, S. I., HORNICEK, F. J., GEBHARDT, M. C., YOON, S. S., SPRINGFIELD, D. S., RASKIN, K. A., HARMON, D. C., KIRSCH, D. G., MANKIN, H. J., ROSENBERG, A. E., NIELSEN, G. P. & SUIT, H. D. 2007. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67, 1460-9.
- DICKIE, C. I., PARENT, A. L., GRIFFIN, A. M., FUNG, S., CHUNG, P. W., CATTON, C. N., FERGUSON, P. C., WUNDER, J. S., BELL, R. S., SHARPE, M. B. & O'SULLIVAN, B. 2009. Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 75, 1119-24.
- DICKSON, M. A., TAP, W. D., KEOHAN, M. L., D'ANGELO, S. P., GOUNDER, M. M., ANTONESCU, C. R., LANDA, J., QIN, L. X., RATHBONE, D. D., CONDY, M. M., USTOYEV, Y., CRAGO, A. M., SINGER, S. & SCHWARTZ, G. K. 2013. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol*, 31, 2024-8.
- E, N. K., KOUTRAS, A., SYLLAIOS, A., SCHIZAS, D., KALAGASIDOU, S., PAGKALOS, A., ALATZIDOU, D., KANTARI, P., NTOUNIS, T. & FASOULAKIS, Z. 2021. Basic principles of molecular biology of cancer cell-Molecular cancer indicators. *J buon*, 26, 1723-1734.
- EL-BARED, N., TAUSSKY, D., MEHIRI, S., PATOCSKAI, E., ROBERGE, D. & DONATH, D. 2014. Preoperative intensity modulated radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *Technol Cancer Res Treat*, 13, 211-6.
- ELLIS, H. 2009. Marie Curie: discoverer of radium. *J Perioper Pract*, 19, 36.
- ERSTAD, D. J., READY, J., ABRAHAM, J., FERRONE, M. L., BERTAGNOLLI, M. M., BALDINI, E. H. & RAUT, C. P. 2018. Amputation for Extremity Sarcoma: Contemporary Indications and Outcomes. *Ann Surg Oncol*, 25, 394-403.
- FAROOQI, A. S., GUADAGNOLO, B. A., MITRA, D. & BISHOP, A. J. 2023. Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcomas: A Strass-Ful Situation. *Current Oncology*, 30, 598-609.
- GAMBOA, A. C., GRONCHI, A. & CARDONA, K. 2020. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histiotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin*, 70, 200-229.
- GEORGE, S., SERRANO, C., HENSLEY, M. L. & RAY-COQUARD, I. 2018. Soft Tissue and Uterine Leiomyosarcoma. *J Clin Oncol*, 36, 144-150.
- GERRAND, C. H., WUNDER, J. S., KANDEL, R. A., O'SULLIVAN, B., CATTON, C. N., BELL, R. S., GRIFFIN, A. M. & DAVIS, A. M. 2001. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br*, 83, 1149-55.
- GINGRICH, A. A., BATENI, S. B., MONJAZEB, A. M., DARROW, M. A., THORPE, S. W., KIRANE, A. R., BOLD, R. J. & CANTER, R. J. 2017. Neoadjuvant Radiotherapy is Associated with R0 Resection and Improved Survival for Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma Undergoing Surgery: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*, 24, 3252-3263.
- GONG, L., ZHANG, Y., LIU, C., ZHANG, M. & HAN, S. 2021. Application of Radiosensitizers in Cancer Radiotherapy. *Int J Nanomedicine*, 16, 1083-1102.
- GRONCHI, A. 2021. Surgery in soft tissue sarcoma: the thin line between a surgical or more conservative approach. *Future Oncol*, 17, 3-6.
- GRONCHI, A., PALMERINI, E., QUAGLIUOLO, V., MARTIN BROTO, J., LOPEZ POUSA, A., GRIGNANI, G., BRUNELLO, A., BLAY, J. Y., TENDERO, O., DIAZ BEVERIDGE, R., FERRARESI, V., LUGOWSKA, I., MERLO, D. F., FONTANA, V., MARCHESI, E., BRAGLIA, L., DONATI, D. M., PALASSINI, E., BIANCHI, G., MARRARI, A., MOROSI, C., STACCHIOTTI, S., BAGUÉ, S., COINDRE, J. M., DEI TOS, A. P., PICCI, P., BRUZZI, P. & CASALI, P. G. 2020. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas:

- Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*, 38, 2178-2186.
- GUPTA, S., SHARMA, R. S. & SINGH, R. 2022. Non-ionizing radiation as possible carcinogen. *Int J Environ Health Res*, 32, 916-940.
- GUSHO, C. A., SEDER, C. W., LOPEZ-HISIJOS, N., BLANK, A. T. & BATUS, M. 2021. Pulmonary metastasectomy in bone and soft tissue sarcoma with metastasis to the lung. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 33, 879-884.
- HAAS, R. L., DELANEY, T. F., O'SULLIVAN, B., KEUS, R. B., LE PECHOUX, C., OLMI, P., POULSEN, J. P., SEDDON, B. & WANG, D. 2012. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 84, 572-80.
- HABIB, A., EDEM, I., BELL, D., SU, S. Y., HANNA, E. Y., KUPFERMAN, M. E., DEMONTE, F. & RAZA, S. M. 2022. Soft Tissue Sarcomas of the Head and Neck Region with Skull Base/Intracranial Invasion: Review of Surgical Outcomes and Multimodal Treatment Strategies: A Retrospective Case Series. *Current Oncology*, 29, 6540-6550.
- HARRIS, L. & J, M. D. 2023. Stereotactic Radiosurgery. *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- HAVRANKOVA, R. 2020. Biological effects of ionizing radiation. *Cas Lek Cesk*, 159, 258-260.
- HENNON, M. 2022. Sarcoma Pulmonary Metastatic Disease: Still a Chance for Cure. *Surg Clin North Am*, 102, 615-624.
- HERRMANN, H., SEPPENWOOLDE, Y., GEORG, D. & WIDDER, J. 2019. Image guidance: past and future of radiotherapy. *Radiologe*, 59, 21-27.
- HEVEZI, J. M. 2010. Current IGRT, SBRT, and SRS procedures and reimbursement. *J Am Coll Radiol*, 7, 739-40.
- HOEFKENS, F., DEHANDSCHUTTER, C., SOMVILLE, J., MEIJNDERS, P. & VAN GESTEL, D. 2016. Soft tissue sarcoma of the extremities: pending questions on surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol*, 11, 136.
- HUNTER, N. & MUIRHEAD, C. R. 2009. Review of relative biological effectiveness dependence on linear energy transfer for low-LET radiations. *J Radiol Prot*, 29, 5-21.
- JIANG, D., CAO, Z., WEI, Y., CAO, T., SHEN, J., XIE, C., ZHOU, Y., LIU, H. & ZHANG, J. 2021. Radiation dosimetry effect evaluation of a carbon fiber couch on novel uRT-linac 506c accelerator. *Sci Rep*, 11, 13504.
- JONSSON, B. A. 2021. Henri Becquerel's discovery of radioactivity - 125 years later. *Phys Med*, 87, 144-146.
- JORGENSEN, T. J. 2009. Enhancing radiosensitivity: targeting the DNA repair pathways. *Cancer Biol Ther*, 8, 665-70.
- KEUNG, E. Z., CHIANG, Y. J., VOSS, R. K., CORMIER, J. N., TORRES, K. E., HUNT, K. K., FEIG, B. W. & ROLAND, C. L. 2018. Defining the incidence and clinical significance of lymph node metastasis in soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*, 44, 170-177.
- KIATISEVI, P., THANAKIT, V., SUKUNTHANAK, B., BOONTHATIP, M., BUMRUNGCHART, S. & WITTOONCHART, K. 2013. Computed tomography-guided core needle biopsy versus incisional biopsy in diagnosing musculoskeletal lesions. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 21, 204-8.
- KIEFER, J., MUTSCHLER, M., KURZ, P., STARK, G. B., BANNASCH, H. & SIMUNOVIC, F. 2022. Accuracy of core needle biopsy for histologic diagnosis of soft tissue sarcoma. *Sci Rep*, 12, 1886.
- KIRCHBERG, J. & WEITZ, J. 2016. [Intra-abdominal and retroperitoneal sarcomas]. *Chirurg*, 87, 255-66; quiz 267.
- KLEINERMAN, R. A., TUCKER, M. A., ABRAMSON, D. H., SEDDON, J. M., TARONE, R. E. & FRAUMENI, J. F., JR. 2007. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*, 99, 24-31.
- KNUTSSON, F. 1970. [Thor Stenbeck--Swedish radiology pioneer]. *Nord Medicinhist Arsb*, 219-32.
- KOBUS, M., ROOHANI, S., EHRET, F., FLÖRCKEN, A., STRIEFLER, J. K., BRANDES, F., MÄRDIAN, S., RAU, D., WITTENBERG, S., ÖLLINGER, R. & KAUL, D. 2022. The role of neoadjuvant radiochemotherapy in the management of localized high-grade soft tissue sarcoma. *Radiation Oncology*, 17, 139.
- KRY, S. F., HOWELL, R. M., SALEHPOUR, M. & FOLLOWILL, D. S. 2009. Neutron spectra and dose equivalents calculated in tissue for high-energy radiation therapy. *Med Phys*, 36, 1244-50.
- KUBO, N., SAITOH, J. I., SHIMADA, H., SHIRAI, K., KAWAMURA, H., OHNO, T. & NAKANO, T. 2016. Dosimetric comparison of carbon ion and X-ray radiotherapy for Stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Radiat Res*, 57, 548-554.

- KUNI, H. 1997. [From Becquerel-rays to radioactivity]. *Dtsch Med Wochenschr*, 122, 1165.
- LANCELLOTTA, V., FANETTI, G., MONARI, F., MANGONI, M., MAZZAROTTO, R., TAGLIAFERRI, L., GOBITTI, C., LODI RIZZINI, E., TALOMO, S., TURTURICI, I., PAIAR, F., CORVO, R., JERECZEK-FOSSA, B. A., DONATO, V. & VIANELLO, F. 2022. Stereotactic radiotherapy (SRT) for differentiated thyroid cancer (DTC) oligometastases: an AIRO (Italian association of radiotherapy and clinical oncology) systematic review. *Radiol Med*, 127, 681-689.
- LANSU, J., BOVÉE, J., BRAAM, P., VAN BOVEN, H., FLUCKE, U., BONENKAMP, J. J., MIAH, A. B., ZAIDI, S. H., THWAY, K., BRULAND Ø, S., BALDINI, E. H., JEBSEN, N. L., SCHOLTEN, A. N., VAN DEN ENDE, P. L. A., KROL, A. D. G., UBBELS, J. F., VAN DER HAGE, J. A., VAN WERKHOVEN, E., KLOMP, H. M., VAN DER GRAAF, W. T. A., VAN COEVORDEN, F., SCHRAGE, Y., VAN HOUDT, W. J. & HAAS, R. L. 2021. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol*, 7, e205865.
- LE GULUDEC, D. & THE HISTORY, C. 2023. Marie Curie, PhD (1867–1934). *Journal of Nuclear Cardiology*, 30, 17-19.
- LEITE, E. T. T., MUNHOZ, R. R., CAMARGO, V. P., LIMA, L., REBOLLEDO, D. C. S., MAISTRO, C. E. B., BUSNARDO, F. F., FERREIRA, F. O., SALVAJOLI, J. V. & CARVALHO, H. A. 2021. Neoadjuvant stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for soft tissue sarcomas of the extremities. *Radiother Oncol*, 161, 222-229.
- LEVY, A., HONORÉ, C., DUMONT, S., BOURDAIS, R., CAVALCANTI, A., FARON, M., NGO, C., HADDAG-MILIANI, L., LE CESNE, A., MIR, O. & LE PÉCHOUX, C. 2021. [Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft tissue sarcomas: State of the art and perspectives]. *Bull Cancer*, 108, 868-876.
- LI, J. & MA, S. 2021. History and current situation of neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer. *Thorac Cancer*, 12, 2293-2299.
- LI, X. A., CHEN, X., ZHANG, Q., KIRSCH, D. G., PETERSEN, I., DELANEY, T. F., FREEMAN, C. R., TROTTI, A., HITCHCOCK, Y., BEDI, M., HADDOCK, M., SALERNO, K., DUNDAS, G. & WANG, D. 2016. Margin reduction from image guided radiation therapy for soft tissue sarcoma: Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group 0630 results. *Pract Radiat Oncol*, 6, e135-e140.
- LINDER, C., SMITH, M. J., BULMAN, M., WALLACE, A., FREEMONT, A. J., MANGHAM, D. C. & EVANS, D. G. R. 2019. Sarcoma in neurofibromatosis 2: case report and review of the literature. *Fam Cancer*, 18, 97-100.
- LUIS, E., LARA FIGUEROA, C. O., DURAN PASTEN, M. L. & AZORIN VEGA, E. P. 2022. Role of gamma radiation on functional expression of the voltage-gated potassium channel Kv10.1 and its importance in the radiobiological response. *Appl Radiat Isot*, 187, 110331.
- MAHMOUD, O., DOSCH, A., KWON, D., PITCHER, J. D., CONWAY, S., BENEDETTO, P., FERNANDEZ, G., TRENT, J., TEMPLE, H. T. & WOLFSON, A. H. 2016. The Impact of Perioperative Chemotherapy Timing in Conjunction With Postoperative External-Beam Radiation Therapy on Extremity Soft-Tissue Sarcomas Outcome. *Am J Clin Oncol*, 39, 528-34.
- MAK, K. S., PHILLIPS, J. G., BARYSAUSKAS, C. M., LEE, L. K., MANNARINO, E. G., VAN BENTHUYSEN, L., RAUT, C. P., MULLEN, J. T., FAIRWEATHER, M., DELANEY, T. F. & BALDINI, E. H. 2016. Acute gastrointestinal toxicity and bowel bag dose-volume parameters for preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *Pract Radiat Oncol*, 6, 360-366.
- MAKARY, R. F., GOPINATH, A., MARKIEWICZ, M. R. & FERNANDES, R. 2017. Margin Analysis: Sarcoma of the Head and Neck. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 29, 355-366.
- MAKI, T., NAKANO, M., CHO, T., YOSHIMURA, A., YOSHINAGA, H., UEHARA, S., HOSHI, M., NAGOSHI, C., ONIZUKA, Y., KONISHI, K. & ET AL. 1983. [The applicability of pions to cancer radiotherapy. I. Experimental measurements of the capture and absorption of pions in polymer]. *J UOEH*, 5, 221-33.
- MALKIN, D., LI, F. P., STRONG, L. C., FRAUMENI, J. F., JR., NELSON, C. E., KIM, D. H., KASSEL, J., GRYKA, M. A., BISCHOFF, F. Z., TAINSKY, M. A. & ET AL. 1990. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*, 250, 1233-8.
- MARIN, T., ZHUO, Y., LAHOUD, R. M., TIAN, F., MA, X., XING, F., MOTEABBED, M., LIU, X., GROGG, K., SHUSHARINA, N., WOO, J., LIM, R., MA, C., CHEN, Y. E. & EL FAKHRI, G. 2022. Deep learning-based

- GTV contouring modeling inter- and intra- observer variability in sarcomas. *Radiother Oncol*, 167, 269-276.
- MARIÑO-ENRÍQUEZ, A. & BOVÉE, J. V. 2016. Molecular Pathogenesis and Diagnostic, Prognostic and Predictive Molecular Markers in Sarcoma. *Surg Pathol Clin*, 9, 457-73.
- MARWAHA, G., MACKLIS, R., SINGH, A. D. & WILKINSON, A. 2013. Brachytherapy. *Dev Ophthalmol*, 52, 29-35.
- MCBRIDE, D. I., COLLINS, J. J., BENDER, T. J., BODNER, K. M. & AYLWARD, L. L. 2018. Cohort study of workers at a New Zealand agrochemical plant to assess the effect of dioxin exposure on mortality. *BMJ Open*, 8, e019243.
- MEHTA, S., GARG, A., GUPTA, L. K., MITTAL, A., KHARE, A. K. & KULDEEP, C. M. 2011. Kaposi's sarcoma as a presenting manifestation of HIV. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*, 32, 108-10.
- MEI, T., XIU, W., YANG, X., TIAN, X., YU, Y., XU, Y., ZHOU, L., ZHOU, X., LIU, Y., ZOU, B., XUE, J., AO, R., LU, Y. & GONG, Y. 2021. Development and validation of a nomogram for assessing survival in extensive-stage small-cell lung cancer patients with superior vena cava syndrome referred for thoracic radiotherapy: a comparison of upfront vs. consolidative approaches. *Strahlenther Onkol*, 197, 1072-1083.
- MEYER, M. & SEETHARAM, M. 2019. First-Line Therapy for Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*, 20, 6.
- MOLLS, M., STADLER, P., BECKER, A., FELDMANN, H. J. & DUNST, J. 1998. Relevance of oxygen in radiation oncology. Mechanisms of action, correlation to low hemoglobin levels. *Strahlenther Onkol*, 174 Suppl 4, 13-6.
- MUKWADA, G., NEVERI, G., ALKHATIB, Z., WATERHOUSE, D. K. & EBERT, M. 2016. Commissioning of a well type chamber for HDR and LDR brachytherapy applications: a review of methodology and outcomes. *Australas Phys Eng Sci Med*, 39, 167-75.
- MULLINAX, J. E., ZAGER, J. S. & GONZALEZ, R. J. 2011. Current diagnosis and management of retroperitoneal sarcoma. *Cancer Control*, 18, 177-87.
- MURGIA, R. D. & GROSS, G. P. 2023. Stewart-Treves Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.
- NAPOLITANO, A., MAZZOCCA, A., SPALATO CERUSO, M., MINELLI, A., BALDO, F., BADALAMENTI, G., SILLETTA, M., SANTINI, D., TONINI, G., INCORVAIA, L. & VINCENZI, B. 2020. Recent Advances in Desmoid Tumor Therapy. *Cancers (Basel)*, 12.
- NAVARRIA, P., ASCOLESE, A. M., COZZI, L., TOMATIS, S., D'AGOSTINO, G. R., DE ROSE, F., DE SANCTIS, R., MARRARI, A., SANTORO, A., FOGLIATA, A., CARIBONI, U., ALLOISIO, M., QUAGLIUOLO, V. & SCORSETTI, M. 2015. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*, 51, 668-74.
- NEUVILLE, A., CHIBON, F. & COINDRE, J. M. 2014. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology*, 46, 113-20.
- NIEUWENHUIS, M. H., CASPARIE, M., MATHUS-VLIEGEN, L. M., DEKKERS, O. M., HOGENDOORN, P. C. & VASEN, H. F. 2011. A nation-wide study comparing sporadic and familial adenomatous polyposis-related desmoid-type fibromatoses. *Int J Cancer*, 129, 256-61.
- NIKITAKI, Z., VELALOPOULOU, A., ZANNI, V., TREMI, I., HAVAKI, S., KOKKORIS, M., GORGOULIS, V. G., KOUMENIS, C. & GEORGAKILAS, A. G. 2022. Key biological mechanisms involved in high-LET radiation therapies with a focus on DNA damage and repair. *Expert Rev Mol Med*, 24, e15.
- NITSCHKE, M., BRANNATH, W., BRUCKNER, M., WAGNER, D., KALTENBORN, A., TEMME, N. & HERMANN, R. M. 2017. Comparison of different contouring definitions of the rectum as organ at risk (OAR) and dose-volume parameters predicting rectal inflammation in radiotherapy of prostate cancer: which definition to use? *Br J Radiol*, 90, 20160370.
- NITTA, H., KHOKONOV, M., NAGATA, Y. & ONUKI, S. 2004. Electron-positron pair production by photons in nonuniform strong fields. *Phys Rev Lett*, 93, 180407.
- O'DEA, F. J., WUNDER, J., BELL, R. S., GRIFFIN, A. M., CATTON, C. & O'SULLIVAN, B. 2003. Preoperative radiotherapy is effective in the treatment of fibromatosis. *Clin Orthop Relat Res*, 19-24.



- O'NEILL, J. K., GREGORY, I., MCARDLE, C., TAHA, H., MILLMAN, C., BRADLEY, M. & WILSON, P. 2014. Follow up of low grade sarcoma: the role of chest X-rays. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 67, 882-4.
- PARK, C. K. & KIM, D. G. 2012. Historical background. *Prog Neurol Surg*, 25, 1-12.
- PATEL, G., MANDAL, A., CHOUDHARY, S., MISHRA, R. & SHENDE, R. 2020. Plan evaluation indices: A journey of evolution. *Rep Pract Oncol Radiother*, 25, 336-344.
- PAULINO, A. C. 2004. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 60, 265-74.
- PENNACCHIOLI, E., TOSTI, G., BARBERIS, M., DE PAS, T. M., VERRECCHIA, F., MENICANTI, C., TESTORI, A. & MAZZAROL, G. 2012. Sarcoma spreads primarily through the vascular system: are there biomarkers associated with vascular spread? *Clin Exp Metastasis*, 29, 757-73.
- RAMU, E. M., HOUDEK, M. T., ISAAC, C. E., DICKIE, C. I., FERGUSON, P. C. & WUNDER, J. S. 2017. Management of soft-tissue sarcomas; treatment strategies, staging, and outcomes. *Sicot j*, 3, 20.
- RAY-COQUARD, I., SERRE, D., REICHARDT, P., MARTÍN-BROTO, J. & BAUER, S. 2018. Options for treating different soft tissue sarcoma subtypes. *Future Oncol*, 14, 25-49.
- RECHL, H., WÖRTLER, K., WEIRICH, G., SPECHT, K. & GRADINGER, R. 2006. [Soft tissue sarcoma--epidemiology, diagnosis and treatment]. *MMW Fortschr Med*, 148, 26, 28-30.
- RECHT, H. S. & FISHMAN, E. K. 2020. Carney-Stratakis syndrome: A dyad of familial paraganglioma and gastrointestinal stromal tumor. *Radiol Case Rep*, 15, 2071-2075.
- REDMOND, K. J., GUI, C., BENEDICT, S., MILANO, M. T., GRIMM, J., VARGO, J. A., SOLTYS, S. G., YORKE, E., JACKSON, A., EL NAQA, I., MARKS, L. B., XUE, J., HERON, D. E. & KLEINBERG, L. R. 2021. Tumor Control Probability of Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 110, 53-67.
- RENE, N. J., CASTIGLIONI, A., CÓCCARO, N., SCHEITLIN, B. & PAPA, L. 2021. Soft Tissue Sarcomas: Is Pre-operative Radiotherapy Associated With More Acute Wound Complications? *Cureus*, 13, e15654.
- RICHARDSON, O. W. & COMPTON, K. T. 1912. The Photoelectric Effect. *Science*, 35, 783-4.
- ROEDER, F., MORILLO, V., SALEH-EBRAHIMI, L., CALVO, F. A., POORTMANS, P. & FERRER ALBIACH, C. 2020. Intraoperative radiation therapy (IORT) for soft tissue sarcoma - ESTRO IORT Task Force/ACROP recommendations. *Radiother Oncol*, 150, 293-302.
- ROEDER, F., ULRICH, A., HABL, G., UHL, M., SALEH-EBRAHIMI, L., HUBER, P. E., SCHULZ-ERTNER, D., NIKOGHOSYAN, A. V., ALLDINGER, I., KREMPIEN, R., MECHTERSHEIMER, G., HENSLEY, F. W., DEBUS, J. & BISCHOF, M. 2014. Clinical phase I/II trial to investigate preoperative dose-escalated intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and intraoperative radiation therapy (IORT) in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma: interim analysis. *BMC Cancer*, 14, 617.
- RUTKOWSKI, P. & LUGOWSKA, I. 2014. Follow-up in soft tissue sarcomas. *Memo*, 7, 92-96.
- SALERNO, K. E. 2022. Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Indications, Timing, Benefits, and Consequences. *Surg Clin North Am*, 102, 567-582.
- SALERNO, K. E., ALEKTIAR, K. M., BALDINI, E. H., BEDI, M., BISHOP, A. J., BRADFIELD, L., CHUNG, P., DELANEY, T. F., FOLPE, A., KANE, J. M., LI, X. A., PETERSEN, I., POWELL, J., STOLTEN, M., THORPE, S., TRENT, J. C., VOERMANS, M. & GUADAGNOLO, B. A. 2021. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol*, 11, 339-351.
- SBARAGLIA, M., BELLAN, E. & DEI TOS, A. P. 2021. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*, 113, 70-84.
- SCHAFER, K. A. 1998. The cell cycle: a review. *Vet Pathol*, 35, 461-78.
- SHARON, C. E., STRAKER, R. J., 3RD & KARAKOUSIS, G. C. 2022. The Role of Imaging in Soft Tissue Sarcoma Diagnosis and Management. *Surg Clin North Am*, 102, 539-550.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., FUCHS, H. E. & JEMAL, A. 2022. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*, 72, 7-33.
- SIMÕES, R., AUGUSTIN, Y., GULLIFORD, S., DEHBI, H. M., HOSKIN, P., MILES, E., HARRINGTON, K. & MIAH, A. B. 2023. Toxicity, normal tissue and dose-volume planning parameters for radiotherapy in soft tissue sarcoma of the extremities: A systematic review of the literature. *Radiother Oncol*, 186, 109739.

- SINGH, H. P., GROVER, S., GARG, B. & SOOD, N. 2017. Histopathological Spectrum of Soft-Tissue Tumors with Immunohistochemistry Correlation and FNCLCC grading: A North Indian Experience. *Niger Med J*, 58, 149-155.
- SMITH, R. P., HERON, D. E., HUQ, M. S. & YUE, N. J. 2006. Modern radiation treatment planning and delivery--from Rontgen to real time. *Hematol Oncol Clin North Am*, 20, 45-62.
- SPAŁEK, M. J., KOZAK, K., CZARNECKA, A. M., BARTNIK, E., BORKOWSKA, A. & RUTKOWSKI, P. 2020. Neoadjuvant Treatment Options in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel)*, 12.
- SPENCER, K., PARRISH, R., BARTON, R. & HENRY, A. 2018. Palliative radiotherapy. *BMJ*, 360, k821.
- SPOTO, R., VAVASSORI, A., DICUONZO, S., PEPA, M., VOLPE, S., ALESSANDRO, O., GANDINI, S., DI VENOSA, B., MIGLIETTA, E., FODOR, C., ORSOLINI, G. M., PRESTIANNI, P., CATTANI, F., COMI, S., LAZZARI, R., RENNE, G., DE PAS, T., ORECCHIA, R., PENNACCHIOLI, E. & JERECZEK-FOSSA, B. A. 2020. Adjuvant radiotherapy treatment for soft tissue sarcoma of extremities and trunk. A retrospective mono-institutional analysis. *Neoplasma*, 67, 1447-1455.
- STACCHIOTTI, S., NEGRI, T., LIBERTINI, M., PALASSINI, E., MARRARI, A., DE TROIA, B., GRONCHI, A., DEI TOS, A. P., MOROSI, C., MESSINA, A., PILOTTI, S. & CASALI, P. G. 2012. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol*, 23, 3171-3179.
- STOECKLE, E., COINDRE, J. M., KIND, M., KANTOR, G. & BUI, B. N. 2009. Evaluating surgery quality in soft tissue sarcoma. *Recent Results Cancer Res*, 179, 229-42.
- STORM, F. K. & MAHVI, D. M. 1991. Diagnosis and management of retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg*, 214, 2-10.
- SWANSON, E. L., INDELICATO, D. J., LOUIS, D., FLAMPOURI, S., LI, Z., MORRIS, C. G., PARYANI, N. & SLOPSEMA, R. 2012. Comparison of three-dimensional (3D) conformal proton radiotherapy (RT), 3D conformal photon RT, and intensity-modulated RT for retroperitoneal and intra-abdominal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83, 1549-57.
- TAIEB, S., CEUGNART, L., GAUTHIER, H., PENEL, N. & VANSEYMORTIER, L. 2006. [Soft tissue sarcoma: role of imaging for initial diagnosis and treatment]. *Cancer Radiother*, 10, 22-33.
- TANDERUP, K., MENARD, C., POLGAR, C., LINDEGAARD, J. C., KIRISITS, C. & POTTER, R. 2017. Advancements in brachytherapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 109, 15-25.
- TZENG, C. W., FIVEASH, J. B., POPPLE, R. A., ARNOLETTI, J. P., RUSSO, S. M., URIST, M. M., BLAND, K. I. & HESLIN, M. J. 2006. Preoperative radiation therapy with selective dose escalation to the margin at risk for retroperitoneal sarcoma. *Cancer*, 107, 371-9.
- VALLE, L. F., BERNTHAL, N., EILBER, F. C., SHABASON, J. E., BEDI, M. & KALBASI, A. 2021. Evaluating Thresholds to Adopt Hypofractionated Preoperative Radiotherapy as Standard of Care in Sarcoma. *Sarcoma*, 2021, 3735874.
- VAN DER GRAAF, W. T., BLAY, J. Y., CHAWLA, S. P., KIM, D. W., BUI-NGUYEN, B., CASALI, P. G., SCHÖFFSKI, P., AGLIETTA, M., STADDON, A. P., BEPPU, Y., LE CESNE, A., GELDERBLUM, H., JUDSON, I. R., ARAKI, N., OUALI, M., MARREAUD, S., HODGE, R., DEWJI, M. R., COENS, C., DEMETRI, G. D., FLETCHER, C. D., DEI TOS, A. P. & HOHENBERGER, P. 2012. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 379, 1879-86.
- VIBERT, J. & WATSON, S. 2022. The Molecular Biology of Soft Tissue Sarcomas: Current Knowledge and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*, 14.
- VON MEHREN, M., RANDALL, R. L., BENJAMIN, R. S., BOLES, S., BUI, M. M., GANJOO, K. N., GEORGE, S., GONZALEZ, R. J., HESLIN, M. J., KANE, J. M., KEEDY, V., KIM, E., KOON, H., MAYERSON, J., MCCARTER, M., MCGARRY, S. V., MEYER, C., MORRIS, Z. S., O'DONNELL, R. J., PAPPO, A. S., PAZ, I. B., PETERSEN, I. A., PFEIFER, J. D., RIEDEL, R. F., RUO, B., SCHUETZE, S., TAP, W. D., WAYNE, J. D., BERGMAN, M. A. & SCAVONE, J. L. 2018. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw*, 16, 536-563.
- VULPE, H., ASAMOAH, F. A., MAGANTI, M., VANDERPUYE, V., FYLES, A. & YARNEY, J. 2018. External Beam Radiation Therapy and Brachytherapy for Cervical Cancer: The Experience of the National Centre for Radiotherapy in Accra, Ghana. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 100, 1246-1253.
- WANG, D., HARRIS, J., KRAYBILL, W. G., EISENBERG, B., KIRSCH, D. G., ETTINGER, D. S., KANE, J. M., 3RD, BARRY, P. N., NAGHAVI, A., FREEMAN, C. R., CHEN, Y. L., HITCHCOCK, Y. J., BEDI, M., SALERNO, K.

- E., SEVERIN, D., GODETTE, K. D., LARRIER, N. A., CURRAN, W. J., JR., TORRES-SAAVEDRA, P. A. & LUCAS, D. R. 2023. Pathologic Complete Response and Clinical Outcomes in Patients With Localized Soft Tissue Sarcoma Treated With Neoadjuvant Chemoradiotherapy or Radiotherapy: The NRG/RTOG 9514 and 0630 Nonrandomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*, 9, 646-655.
- WANG, D., ZHANG, Q., EISENBERG, B. L., KANE, J. M., LI, X. A., LUCAS, D., PETERSEN, I. A., DELANEY, T. F., FREEMAN, C. R., FINKELSTEIN, S. E., HITCHCOCK, Y. J., BEDI, M., SINGH, A. K., DUNDAS, G. & KIRSCH, D. G. 2015. Significant Reduction of Late Toxicities in Patients With Extremity Sarcoma Treated With Image-Guided Radiation Therapy to a Reduced Target Volume: Results of Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0630 Trial. *J Clin Oncol*, 33, 2231-8.
- WANG, J., GRIGNOL, V. P., GRONCHI, A., LUO, C. H., POLLOCK, R. E. & TSENG, W. W. 2018. Surgical management of retroperitoneal sarcoma and opportunities for global collaboration. *Chin Clin Oncol*, 7, 39.
- WANG, V., PERRE, K. V., PU, L., LIU, Y., WANG, J., CHOO, E., MOYERS, J., CAO, H. & LAU, E. 2022. Concurrent Epstein Barr virus-associated smooth muscle tumor and myeloid sarcoma of the liver and acute myeloid leukemia in a patient post kidney transplant: a case report and review of the literature. *J Gastrointest Oncol*, 13, 3329-3335.
- WATSON, S. 2021. [New data on the molecular biology of soft tissue sarcoma]. *Bull Cancer*, 108, 654-667.
- WELSH, J. S. 2006. Beta radiation. *Oncologist*, 11, 181-3.
- WINKLER, D., FRITZSCHE, H., SCHASER, K. D. & HOFBAUER, C. 2020. [Biopsy of musculoskeletal tumors : Complications and avoidable errors]. *Orthopade*, 49, 88-97.
- YANG, G., YUAN, Z., AHMED, K., WELSH, E. A., FULP, W. J., GONZALEZ, R. J., MULLINAX, J. E., LETSON, D., BUI, M., HARRISON, L. B., SCOTT, J. G., TORRES-ROCA, J. F. & NAGHAVI, A. O. 2021. Genomic identification of sarcoma radiosensitivity and the clinical implications for radiation dose personalization. *Transl Oncol*, 14, 101165.
- YANG, S., ZHAO, J., ZHUO, W., SHEN, H. & CHEN, B. 2022. Changes of the linear energy transfer (LET) and beam width of therapeutic carbon ion beam in density heterogeneous phantoms. *J Radiol Prot*, 42.
- ZAHM, S. H. & FRAUMENI, J. F., JR. 1997. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol*, 24, 504-14.