

## MODERN RADIOTHERAPY FOR PEDIATRIC RHABDOMYOSARCOMA

### SAVREMENA RADIOTERAPIJA RABDOMIOSARKOMA DECE

Marija Popović-Vuković<sup>1,2</sup>, Borko Nidžović<sup>1</sup>, Marina Nikitović<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija - student doktorskih studija

<sup>3</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

**Correspondence:** marija.popovic@ncrc.ac.rs

#### Abstract

Rhabdomyosarcoma is the most common soft tissue sarcoma among children and represents half of all soft tissue sarcomas. The tumor is derived from primitive mesenchymal stem cells which develop into striated muscle and common sites of occurrence are the head and neck region, genitourinary tract and extremities.

Treatment is multimodal and includes surgery, radiotherapy and chemotherapy. Application of combined treatment led to significant improvement in treatment outcome. Due to long-term survival, great importance is given to the expected treatment complications. Therapy for pediatric rhabdomyosarcoma requires a delicate balance between the need to intensify therapy for certain group of patients and the desire to reduce potentially toxic therapy and risk for secondary malignancies for patients with good prognosis. Radiotherapy plays an important role in local control of disease and is performed in nearly all patients. Since it is applied to organs and tissues that are in growth and development phase, radiotherapy in childhood has its own specificity and represents greater challenge in relation to the treatment of adult patients.

The use of modern radiotherapy techniques ensures excellent local control of disease with better sparing of normal surrounding tissues which reduces radiotherapy toxicity and preserves quality of life of treated children.

#### Keywords:

pediatric  
rhabdomyosarcoma,  
radiotherapy,  
radiotherapy techniques,  
toxicity

## Sažetak

Rabdomiosarkom je najčešći sarkom mekih tkiva kod dece i čini polovinu svih sarkoma mekih tkiva. Tumor nastaje iz primitivnih mezenhimalnih ćelija koje se diferenciraju u pravcu poprečno-prugaste muskulature i najčešće je lokalizovan u regiji glave i vrata, na genitourinarnom traktu i ekstremitetima.

Terapija je multimodalna i uključuje primenu hirurškog lečenja, radioterapije i hemioterapije. Primena kombinovane terapije dovela je do značajnog poboljšanja u rezultatima lečenja. S obzirom na dugogodišnje preživljavanje, veliki značaj pridaje se očekivanim terapijskim komplikacijama. Lečenje rabdomiosarkoma dečijeg uzrasta zahteva delikatan balans između potrebe da se intenzivira terapija za određenu grupu pacijenata i želje da se redukuje potencijalno toksična terapija i rizik od sekundarnih maligniteta kod dece sa dobrom prognozom. Radioterapija ima veoma značajnu ulogu u lokalnoj kontroli bolesti i sprovodi se kod skoro svih pacijenata. S obzirom na to da se primenjuje na organima i tkivima koji se nalaze u fazi rasta i razvoja, radioterapija kod dece ima svoje specifičnosti i predstavlja veći izazov u odnosu na lečenje odraslih pacijenata.

Primenom savremenih tehnika radioterapije postiže se odlična lokalna kontrola bolesti, uz bolju poštedu okolnih zdravih tkiva i organa, što redukuje toksičnost radioterapije i dovodi do očuvanja kvaliteta života lečene dece.

### Ključne reči:

pedijatrijski rabdomiosarkom,  
radioterapija,  
radioterapijske tehnike,  
toksičnost

## Uvod

Rabdomiosarkom je najčešći sarkom mekih tkiva kod dece i čini 5% svih malignih tumora dečijeg uzrasta i polovinu svih sarkoma mekih tkiva. Pripada grupi retkih tumora sa incidencijom 4,5 na milion dece/adolescenata godišnje. Bolest se javlja najčešće tokom prvih deset godina života. Približno 65% obolele dece pripada uzrasnoj grupi mlađoj od 6 godina, uz blagu predominaciju muškog pola (1, 2).

Rabdomiosarkom nastaje iz primitivnih mezenhimalnih ćelija koje se diferenciraju u pravcu poprečno-prugaste muskulature. Tumor može nastati na različitim organima, najčešće u regiji glave i vrata, na genitourinarnom traktu i ekstremitetima.

Histološki podtipovi rabdomiosarkoma su embrionalni, alveolarni i pleomorfni rabdomiosarkom. Embrionalni podtip je najčešći (55%), javlja se u regiji glave i vrata i na genitourinarnom traktu. Alveolarni podtip javlja se u oko 20% slučajeva i češće je lokalizovan na ekstremitetima. Najređi je pleomorfni rabdomiosarkom koji se češće javlja kod odraslih pacijenata (3).

Terapija je multimodalna i uključuje primenu hirurškog lečenja, radioterapije i hemioterapije. Primena kombinovane terapije dovela je do značajnog poboljšanja u rezultatima lečenja. Prema studiji Internacionalne grupe za rabdomiosarkome stopa petogodišnjeg preživljavanja, koja je pre 40 godina iznosila 25%, dostigla je stopu od 73%. Međutim, za metastatsku formu bolesti rezultati lečenja su i dalje nezadovoljavajući, uprkos primeni agresivnih terapijskih režima (4).

Cilj savremene multimodalne terapije je, pored poboljšanja rezultata lečenja, i očuvanje kvaliteta života lečene dece. S obzirom na dugogodišnje preživljavanje, veliki značaj pridaje se očekivanim terapijskim komplikacijama. U tom smislu, pedijatrijske grupe dizajniraju terapijske protokole uz precizno definisanje prognostičkih grupa i optimalno određivanje terapije.

Prognostičke grupe definišu se na osnovu kliničke grupe, stadijuma bolesti, histološkog podtipa tumora i uzrasta deteta.

Klinička grupa predstavlja veoma važan prognostički faktor. Određuje se na osnovu stepena hirurške resekcije i proširenosti bolesti. Na prognozu bolesti utiču i lokalizacija tumora, veličina, lokalna invazivnost, zahvaćenost limfatika, prisustvo udaljenih metastaza, histološki podtip tumora i uzrast deteta.

Na osnovu prognostičkih faktora pacijenti se svrstavaju u grupu niskog, srednjeg i visokog rizika, te se lečenje nastavlja prema jasno definisanim protokolima (5, 6).

Tehnološki napredak doveo je do razvoja savremenih tehnika zračenja: trodimenzionalne konformalne radioterapije (engl. *Three-Dimensional Conformal Radiotherapy*, 3D-CRT), intenzitetom modulisanе radioterapije (engl. *Intensity-Modulated Radiotherapy*, IMRT), volumetrijski modulisanе lučne terapije (engl. *Volumetric Modulated Arc Therapy*, VMAT) i protonske terapije. Primenom ovih tehnika omogućena je homogena isporuka terapijske doze u ciljnom volumenu mete uz bolju poštedu okolnih zdravih tkiva i organa, što za posledicu ima smanjenje sekvela multimodalne terapije.

## Radioterapija rabdomiosarkoma

Radioterapija ima veoma značajnu ulogu u lokalnoj kontroli bolesti i sprovodi se kod skoro svih pacijenata. Prema preporukama, svi pacijenti tretiraju se radioterapijom, osim u slučaju kompletno odstranjenog embrionalnog rabdomiosarkoma. Primenjuju se doze u opsegu 36-55,8 Gy koje se određuju na osnovu patohistološkog nalaza, odgovora na indukcionu hemioterapiju i kliničke grupe. Metastaze pokazuju sličan odgovor na radioterapiju kao i primarni tumor, te se radioterapija sprovodi prema preporukama kao za primarni tumor. U slučaju metastaza u mozgu zrači se ceo mozak, dok se u slučaju

plućnih metastaza može sprovesti zračna terapija “kupanje pluća”, iako benefit nije dokazan.

Regionalni limfatici zrače se dozom 41,4-50,4 Gy kada postoje klinički, radiografski i patohistološki dokazi zahvaćenosti limfatika. Nakon radikalne disekcije limfni nodusi se ne zrače.

Radioterapija se sprovodi standardnim režimom frakcionisanja dnevnom dozom od 1,8 Gy, osim kod pacijenata mlađih od 3 godine, kada se primenjuju dnevne doze od 1,6 Gy (7, 8).

Brahiterapija se može razmotriti kod visokoselektovanih slučajeva sa lokalizovanim tumorima u regiji glave i vrata, vagini, bešici ili prostati. Ova tehnika omogućava aplikovanje visokih doza na metu, uz bolju poštedu okolnih tkiva i organa u poređenju sa transkutanom radioterapijom. Da bi tumor bio pogodan za tretman, mora biti dovoljno mali i na dostupnoj lokalizaciji. Brahiterapija se retko sprovodi kod dece imajući u vidu invazivnost i kompleksnost tehnike koja zahteva multidisciplinarni pristup (9).

S obzirom na to da se primenjuje na organima i tkivima koji se nalaze u fazi rasta i razvoja, radioterapija kod dece ima svoje specifičnosti i predstavlja veći izazov u odnosu na lečenje odraslih.

Tkiva dece osetljivija su na dejstvo zračenja nego tkiva odraslih, a u mnogim slučajevima deca imaju relativno velike ciljne volumene zračenja koji zahtevaju aplikovanje značajne doze zračenja. Takođe, za razliku od odraslih, deca često primaju konkomitantnu hemioterapiju tokom radioterapije, što dodatno smanjuje toleranciju određenih tkiva i organa (7, 10).

## Definisanje ciljnih volumena

Tokom planiranja radioterapije neophodno je precizno odrediti lokalizaciju tumora, kao i njegov odnos sa okolnim zdravim strukturama. Primena kompjuterizovane tomografije (engl. *Computed Tomography*, CT) u procesu planiranja radioterapije omogućava radijacionim onkolozima da rekonstrukcijom preseka, simulacijom trodimenzionalnog (3D) anatomskog modela virtuelnog pacijenta i 3D planiranjem precizno ozrače volumen od interesa iz različitih uglova.

Nakon načinjenog CT-a pacijenta u terapijskom položaju snimci se prenose na sistem za planiranje, gde radijacioni onkolog na svakom preseku vrši delineaciju ciljnih volumena i okolnih zdravih organa. Radi boljeg kvaliteta slike vrši se fuzionisanje sa odgovarajućim presecima magnetne rezonance. Ovako dobijen trodimenzionalni model pacijenta, sa prikazom realnih geometrijskih odnosa između tumora i okolnih organa, služi kao osnova za precizno planiranje zračenja. Delineacija ciljnih volumena izvodi se u skladu sa međunarodnim preporukama (11).

Volumen tumora (engl. *Gross Tumor Volume*, GTV) definiše se kao tumor koji se prikazuje imidžing metodama u slučaju neresektibilnih tumora ili u slučaju da se radioterapija primenjuje preoperativno, a nakon indukcione hemioterapije. Nakon kompletne resekcije GTV predstavlja marginu resekcione šupljine i svih površina koje su bile u kontaktu sa

tumorom pre hirurškog lečenja. U slučaju zahvaćenosti limfnih žlezda GTV uključuje grupu limfatika.

Klinički volumen mete (engl. *Clinical Target Volume*, CTV) predstavlja konturu za deo volumena tumora koji se ne prikazuje imidžing metodama i čini zonu verovatnog mikroskopskog, supkliničkog širenja tumora oko GTV-a. Protokoli za definisanje CTV-a zasnovani su na dokumentovanim kliničkim iskustvima. Ciljni volumen zasnovan je na inicijalnoj proširenosti bolesti pre hemioterapije. Takođe, u CTV je neophodno uključiti kompletan ožiljak od biopsije i operacije, što često znatno povećava zračni volumen.

Planirani volumen mete (engl. *Planning Target Volume*, PTV) je margina oko CTV-a, koja svojom širinom obuhvata varijacije položaja tumora koje nastaju zbog moguće nepreciznosti repositioniranja pacijenta tokom izvođenja frakcionisanog zračenja (12, 13).

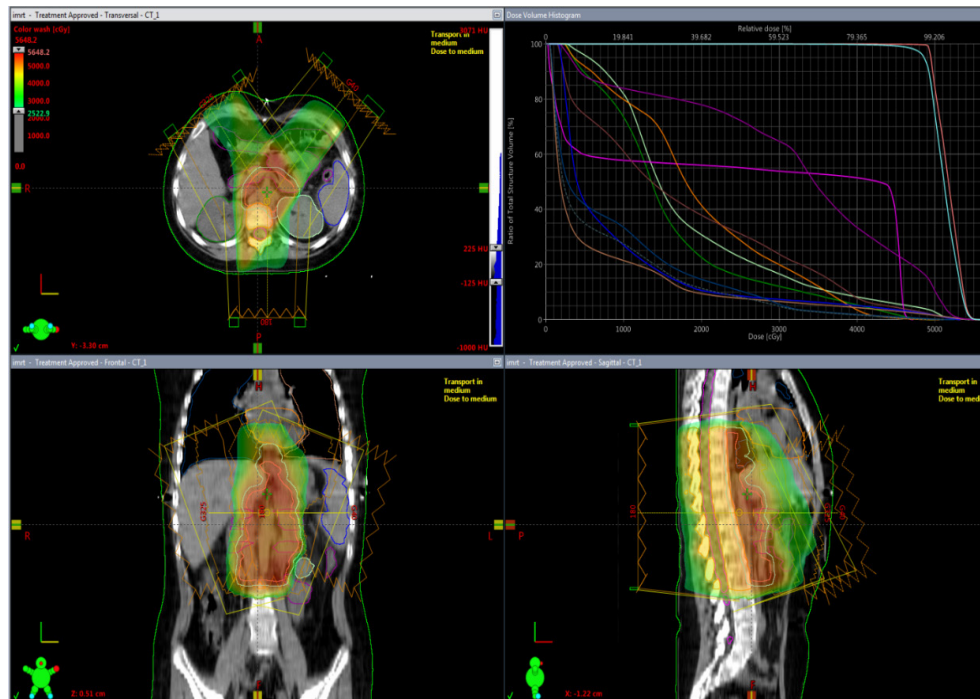
Poštujte se dodatne preporuke za delineaciju u zavisnosti od lokalizacije tumora kako bi se redukovala toksičnost radioterapije. U slučaju da je tumor lokalizovan u abdomenu i karlici preporučuje se hirurški tretman pre radioterapije kako bi se redukovala veličina ciljnih volumena. Kod tumora lokalizovanih na ekstremitetima izbegava se ozračivanje cele cirkumferencije, što bi za posledicu imalo poremećaj u limfnoj drenazi. Ukoliko je moguće, potrebno je poštediti zglobove. Tumori orbite zrače se sa manjim marginama kako bi se poštedito očno sočivo, suzna žlezda i optička hijazma. Intratorakalni tumori često potiskuju plućni parenhim koji se nakon hirurškog lečenja vraća u svoj normalni položaj, te CTV ne uključuje normalno plućno tkivo koje nije bilo u kontaktu sa tumorom (8, 12).

## Savremene tehnike radioterapije

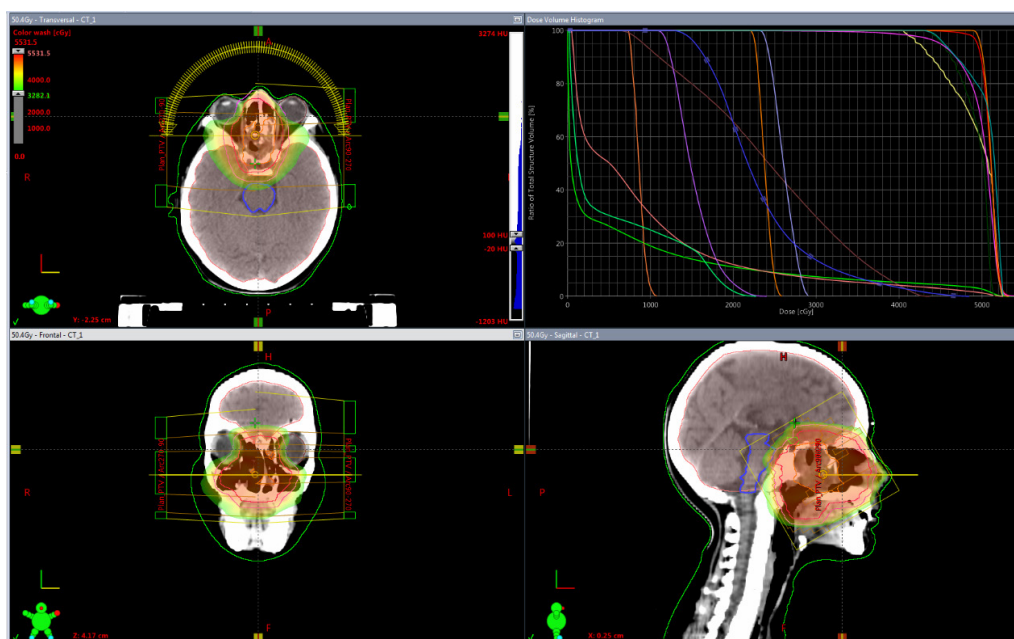
Napredak u radioterapiji, uključujući znanja iz oblasti fizike i radiobiologije, upotrebu savremenih linearnih akceleratora, poboljšanje imobilizacije pacijenata i obezbeđenja kvaliteta radioterapije, omogućio je razvoj visokokonformalnih tehnika zračenja. Konformalne tehnike podrazumevaju geometrijsko prilagođavanje oblika zračnih snopova prema nepravilnom obliku tumora, pri čemu je distribucija doze unutar ciljnog volumena homogena. Smanjeno je i ozračivanje okolnih zdravih tkiva i organa, čime se redukuje toksičnost radioterapije i dovodi do očuvanja kvaliteta života lečene dece.

Savremena radioterapija sprovodi se na linearnim akceleratorima koji sadrže multilamelarne kolimacione sisteme, što omogućava sprovođenje kompleksnih tehnika zračenja sa većim brojem zračnih polja.

Trodimenzionalna konformalna radioterapija (3D-CRT) predstavlja osnov za nove napredne tehnike: intenzitetom modulisanu radioterapiju (IMRT) i volumetrijski modulisanu lučnu terapiju (VMAT). Takođe, u pedijatrijskoj onkologiji sve više se primenjuje zračna terapija visokoenergetskim protonima (11, 12).



Slika 1. IMRT tehnika u tretmanu rhabdomyosarkoma (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)



Slika 2. VMAT tehnika u tretmanu rhabdomyosarkoma (materijal Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije)

Intenzitetom modulirana zračna terapija predstavlja sofisticiraniju tehniku od trodimenzionalne konformalne radioterapije. Kod ove tehnike primenjuje se koncept modulacije profila doze zračenja koji omogućava da se postigne maksimalna konformalnost distribucije terapijske doze. Intenzitetom modulirana zračna terapija zasniva se na primeni više zračnih polja koja su podeljena u veći broj segmenata. Tokom svake frakcije zračenja, na osnovu parametara plana oblik zračnog polja se više puta menja. Primenom IMRT-a se u ciljnom volumenu postiže kontrolisano nehomogena distribucija doze. Veća preciznost omogućava eskalaciju doze, uz bolju poštedu okolnih zdravih struktura (13, 14).

Volumetrijski modulirana lučna terapija je tehnologija koja predstavlja napredni oblik IMRT-a koji pruža precizno izvajanu 3D distribuciju doze sa rotacijom genetrija za 360 stepeni primenom jednog ili više lučnih polja. Za razliku od konvencionalnih IMRT tretmana, tokom kojih aparat rotira nekoliko puta oko pacijenta tako što počinje i prekida tretman iz više različitih uglova, VMAT isporučuje dozu na ceo volumen u rotaciji od 360 stepeni u mnogo kraćem vremenskom periodu (15).

Upotreba većeg broja zračnih polja ili luka smanjuje volumen normalnog tkiva koje prima visoke doze zračenja ali, suprotno tome, povećava volumen tkiva

koja primaju niske doze zračenja što može povećati rizik za razvoj sekundarnih tumora, iako neke studije ukazuju da se sekundarni tumori najčešće javljaju u regiji visokih doza zračenja. Stoga su neophodna dalja ispitivanja, kao i pravilna selekcija pacijenata prilikom odabira tehnika zračenja (16).

U pedijatrijskoj onkologiji sve više se sprovodi protonska terapija koja pruža najviši stepen konformalnosti od svih tehnika zračenja zbog jedinstvenog profila apsorpcije energije. Upotrebom protona postiže se jednako ili minimalno bolje ozračivanje ciljnih volumena, uz znatno manje ozračivanje okolnih strukutra i smanjenu integralnu dozu na organizam u odnosu na fotone (7, 17).

Protionska terapija sprovodi se u malom broju centara u svetu zbog izuzetno visoke cene, kompleksne tehnologije i zahtevne opreme. Predstoji još kliničkih ispitivanja o benefitu ove tehnike s obzirom na to da se još uvek relativno mali broj pacijenata leči protionskom terapijom.

## Toksičnost radioterapije

Znatan procenat dece nakon završenog lečenja ima različite postterapijske sekvele koje utiču na njihov kvalitet života. Udruženi faktori za nastanak ovih sekvela su posledice hirurškog lečenja, radioterapije, hemioterapije, kao i uticaj individualnih faktora. Najznačajniji faktori od kojih zavisi toksičnost radioterapije su uzrast deteta, doza zračne terapije i veličina zračnog volumena (18).

Moderne tehnike zračenja omogućuju maksimalnu poštedu okolnih zdravih tkiva, što umanjuje rizik za radioterapijsku toksičnost.

- Akutna toksičnost se javlja u toku zračnog tretmana i nekoliko nedelja po završetku. U zavisnosti od lokalizacije zračene regije, javljaju se radijacioni dermatitis, mukozitis, dijareja, letargija. Zbog primene konkomitantne hemioterapije akutne reakcije su češće. Promene su reverzibilne i saniraju se primenom simptomatske i suportivne terapije.

- Kasna toksičnost je ireverzibilna i manifestuje se od 6 meseci do više godina nakon sprovedenog lečenja. S obzirom na to da tumor može biti lokalizovan na različitim delovima tela, komplikacije nastaju u zavisnosti od regije i organa koji su bili uključeni u zračni volumen. Nakon zračenja tumora regije glave i vrata mogu se javiti kserostomija, dentalni poremećaji, abnormalnosti kraniofacijalnog rasta, neuroendokrini disfunkcija, poremećaji vida i sluha. Komplikacije tretmana tumora pelvične regije uključuju opstrukciju creva i gonadalu disfunkciju, dok se na ekstremitetima mogu javiti poremećaji rasta, frakture, fibroza, atrofija i ograničenje pokreta. Sekundarni tumori predstavljaju najozbiljniju kasnu komplikaciju radioterapije (19, 20).

Endokrinološki poremećaji manifestuju se mesecima i godinama nakon radioterapije. Hipotalamus-hipofizna osovina ima različitu radiosenzitivnost, najosetljivija je osovina hormona rasta, te je najčešći njegov deficit. Tireoidna disfunkcija, koja nastaje nakon zračenja regije vrata, manifestuje se kao hipotireoidizam. Supstituciona

terapija je standard u tretmanu endokrinoloških poremećaja (21).

Senzorineuralno oštećenje sluha nastaje kao posledica ozračivanja kohlee, kada se meta nalazi u neposrednoj blizini. Neophodno je kontrolisati sluh audimetrijski, i u slučaju oštećenja, omogućiti sluh pomagalicama radi daljeg normalnog razvoja deteta. Oštećenje vida najčešće nastaje kao posledica katarakte koja se u razvijenim zemljama rutinski rešava hirurškim putem (7, 19).

Poremećaji u rastu i razvoju nastaju kao posledica poremećenog rasta kostiju i hipoplazije mekih tkiva. Kako bi se sprečio nastanak deformiteta mora se voditi računa o simetričnom ozračivanju aksijalnog skeleta. Kada se tretiraju mete u blizini kičme zrači se celo pršljensko telo da ne bi nastao asimetričan zastoj u rastu. Takođe, strukture vrata se zrače simetrično kada je neophodno ozračivanje limfatika vrata (8).

Sekundarni tumori nastaju u zračnom volumenu posle određenog latentnog perioda nakon tretmana i druge su patohistološke forme u odnosu na primarni malignitet. Prilikom planiranja radioterapije treba uzeti u obzir da je rizik za pojavu sekundarnih maligniteta izazvanih zračenjem veći kod dece nego kod odraslih. Dokazana je linearna korelacija između doze zračenja i stope incidencije sekundarnih tumora. Takođe, mlađi uzrast deteta u vreme sprovođenja terapije predstavlja povišeni rizik za nastanak sekundarnih tumora. Kumulativna incidencija u porastu je sa vremenom proteklom od sprovedenog lečenja (22, 23).

Adekvatnim praćenjem pacijenata i redovnim kontrolama, uključujući primenu fizikalne terapije, nadzor endokrinologa, supstitucionu terapiju i različite mere prevencije, moguće je očekivane sekvele svesti na minimum.

## Zaključak

Primena multimodalne terapije omogućava dugogodišnje preživljavanje dece obolele od rhabdomyosarkoma. Radioterapija ima značajnu ulogu u lečenju. Primenom savremenih tehnika zračenja i adekvatnim odabirom tehnike u tretmanu svakog pacijenta ponaosob postiže se odlična lokalna kontrola bolesti, uz smanjenu toksičnost radioterapije. Na ovaj način se očekivane terapijske sekvele mogu svesti na minimum i očuvati kvalitet života lečene dece.

## Literatura

1. Dasgupta R, Fuchs J, Rodeberg D. Rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg.* 2016 Oct; 25(5):276–83.
2. Paulino AC, Okcu MF. Rhabdomyosarcoma. *Curr Probl Cancer.* 2008 Feb; 32(1):7–34.
3. Shouman T, El-Kest I, Zaza K, Ezzat M, William H, Ezzat I. Rhabdomyosarcoma in childhood: A retrospective analysis of 190 patients treated at a single institution. *Journal of the Egyptian Nat Cancer Inst.* 2005 Jul; 17(2):67–75.
4. Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Jul; 59(1):5–10.
5. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Children's Oncology Group Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma

- studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006 Aug; 24(24):3844–51.
6. Kaseb H, Kuhn J, Babiker HM. *Cancer, Rhabdomyosarcoma*. Treasure Island Florida, USA: StatPearls Publishing; 2019.
  7. Halperin EC, Constine LS, Tarbell N, Kun N. *Pediatric Radiation Oncology*, sixth edition. Philadelphia USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2016.
  8. AJ Olch. *Pediatric Radiotherapy, Planning and Treatment*. Florida, USA: CRC Press Taylor and Francis Group; 2013.
  9. Haie-Meder C, Martelli H, Chargari C, Dumas I, Minard-Colin V. The role of brachytherapy in the management of paediatric tumors. *Radiotherapy and Oncol*. 2016 Apr; 119(1):S2.
  10. Guerin S, Guibout C, Shamsaldin A, Dondon M, Diallo I, Hawkins M et al. Concomitant chemo-radiotherapy and local dose of radiation as risk factors for second malignant neoplasms after solid cancer in childhood: A case-control study. *International Journal of Cancer*. 2007 Sep; 120(1):96–102.
  11. Beyzadeoglu M, Ozyigit G, Ebruli C. *Basic radiation oncology*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2010.
  12. Barrett A, Dobbs J, Morris S. *Practical radiotherapy planning*, fourth edition. London, UK: Hodder Arnold; 2009.
  13. Rehman J, Zahra, Ahmad N, Khalid M, Asghar HM, Gilani Z et al. Intensity modulated radiation therapy: A review of current practice and future outlooks. *J of Radiation Research and Applied Sciences*. 2018 Oct; 11(4):361-7.
  14. Moon SH, Cho KH, Lee C, Keum KC, Kim YS, Wu HG et al. IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol*. 2016; 192:377–85.
  15. Van der Veen, Laenen A, Nuyts S. Modern radiotherapy techniques versus three dimensional conformal radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dec; 12:CD012904.
  16. Sakthivel V, Mani GK, Mani S, Boopathy R. Radiation-Induced Second Cancer Risk from External Beam Photon Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Impact on in-Field and Out-of-Field Organs. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18(7):1897–1903.
  17. Kristensen I, Nilsson K, Nilsson P. Comparative Proton and Photon Treatment Planning in Pediatric Patients with Various Diagnoses. *International Journal of Particle Therapy*. 2015; 2(2):367-75.
  18. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, Lustig RH, Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol*. 2009 Aug; 27(22):3691–7.
  19. Barnett G, West C, Dunning A, Elliott R, Coles C, Pharoah P et al. Normal tissue reactions to radiotherapy. *Nat Rev Canc*. 2009 Feb; 9(2):134-42.
  20. Dracham C, Shankar A, Madan R. Radiation induced secondary malignancies: a review article. *Radiat Oncol J*. 2018 Jun; 36(2):85-94.
  21. Chemaitilly W, Cohen L. Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *European Journal of Endocrinology*. 2017 Apr; 176(4):183–203.
  22. Brodin P, Rosenschold P, Aznar M, Vogelius I, Kill A, Brojk T et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. *Acta Oncologica*. 2011 Aug; 50(6):806-16.
  23. Merchant TE, Kortmann RD. *Pediatric Radiation Oncology*. Basel, Switzerland: Springer International Publishing; 2018.