

Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma

Primož Strojan

Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Čeprav je melanom desetletja veljal za radiorezistenten tumor, je danes radioterapija najučinkovitejši nekirurški način zdravljenja te bolezni. Izhajajoč iz radiobioloških raziskav in kliničnih izkušenj se je pri obsevanju melanoma, v nasprotju z drugimi vrstami raka, uveljavila uporaba visokih dnevnih odmerkov doze, ki naj bi bili bolj učinkoviti od nizkih. Nabor indikacij za obsevanje pri melanomu ni rezultat randomiziranih kliničnih raziskav, pač pa številnih retrospektivnih analiz. Kljub temu so ti rezultati dovolj prepričljivi, da je danes radioterapija nepogrešljiv sestavni del multidisciplinarne obravnave te bolezni.

Zaključki. Radioterapija je uspešno dopolnilo kirurgiji v vseh primerih, kjer obstaja povišano tveganje za ponovitev bolezni, je nenadomestljiva pri paliativni obravnavi bolnikov z melanomom, redkeje pa je v rabi kot prvo zdravljenje primarnega tumorja.

V prispevku je podan opis radiobioloških izhodišč za obsevanje melanoma, opis posameznih indikacij s smernicami za uporabo radioterapije pri tej bolezni, kratak oris radioterapije kot načina zdravljenja ter oris neželenih učinkov, ki jih obsevanje povzroča.

Ključne besede: melanom, radioterapija, indikacije, stranski učinki

Uvod

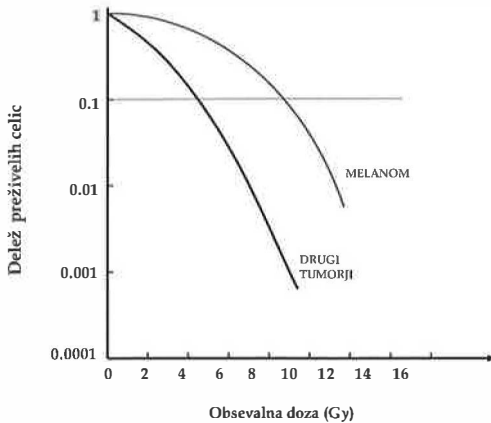
Mesto radioterapije v zdravljenju melanoma je bilo desetletja predmet kontroverznih strokovnih diskusij. Odkar je Paterson v 30-ih letih preteklega stoletja opredelil melanom kot radiorezistenten tumor,¹ so v literaturi navajali nasprotujoča si poročila, temelječa predvsem na kliničnih opažanjih, ki so bodisi potrjevala bodisi zanikala omenjeno kategorizacijo melanoma. Danes velja radioterapija za najuspešnejšo nekirurško metodo zdravljenja melanoma. Delež odgovorov po obsevanju npr. zasevkov me-

lanoma znaša med 50% in 85%, medtem ko je delež popolnih in trajnih odgovorov po obsevanju lezij <1 cm kar 70–80%.^{2,3}

Radiobiološka izhodišča

Šele kvantitativni poskusi z obsevanjem na kulturah melanomskih celic so omogočili razumeti pregovorno odpornost melanoma na obsevanje. Analiza krivulj preživetja celic različnih vrst človeških tumorjev, predhodno obsevanih s konvencionalnim odmerkom 2 Gy, je povprečen melanom razvrstila v skupino skrajno radiorezistentnih tumorjev.⁴ Razlog gre iskati v značilni obliki krivulje preživetja melanomskih celic po obsevanju, z značilno široko »ramo« v nizkodoznem območju krivulje, ki je rezul-

Naslov avtorja: izr. prof. dr. Primož Strojan, dr. med., Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, SI-1000 Ljubljana, Slovenija; Tel.: +386 1 5879 110, Fax: +386 1 5879 400, Elektronska pošta: pstrojan@onko-i.si



Slika 1. Krivulja preživetja celic melanoma po obsevanju. Enak delež celic, preživelih po obsevanju (črtna črta), je v primeru melanoma dosežen po uporabi znatno višjega odmerka, kot pri večini drugih vrst raka. Ta razlika se odraža v značilni široki »rami« v nizkodoznem območju krivulje, ki je rezultat intrinzične zmožnosti celic melanoma popraviti z obsevanjem povzročene okvare.

tat intrinzične zmožnosti celic melanoma popraviti z obsevanjem povzročene okvare (Slika 1).⁵ Logičen zaključek teh opažanj je bila predpostavka o večji učinkovitosti visokih odmerkov (≥ 4 Gy) obsevanja, ki je bila predmet analiz v številnih retrospektivnih raziskavah. Visoki deleži lokalne in področne kontrole bolezni po obsevanju makroskopske bolezni^{2,3} in v primeru dopolnilnega, pooperativnega obsevanja^{6,7} potrjujejo učinkovitost visokih dnevnih odmerkov doze. Dvom vnašajo rezultati edine prospektivne randomizirane raziskave RTOG 83-05 iz 80-ih let preteklega stoletja, v kateri se delež odgovorov po obsevanju makroskopske bolezni z dnevnim odmerkom 2,5 Gy oziroma 8 Gy ni razlikoval. Žal o trajanju odgovora v eni in drugi skupini, ki bi edini omogočal stvarno oceno učinkovitosti preučevanih načinov frakcioniranja obsevanja, avtorji ne poročajo.⁸ Danes velja, da naj bo izbor velikosti dnevnega odmerka obsevanja prilagojen bolnikovi splošni kondiciji, namenu zdravljenja (pa-

liativno oziroma kurativno zdravljenje) in predvsem obsevanemu področju, tj. njegovi velikosti in umeščenosti. Dnevni odmerki doze naj bi bili manjši v primeru večjih obsevalnih polj, predvsem v področju dimelj in pazduh, kjer obstaja večja verjetnost poobsevalne otekline priležnega uda, zlasti kadar obsevanje sledi predhodni operaciji. V vseh ostalih primerih, še posebej kadar je obsevanje paliativne narave, naj bi bili dnevni odmerki doze višji, do 10 Gy.

Kdaj obsevamo?

Indikacije za obsevanje pri melanomu lahko razdelimo v tri skupine:

- obsevanje kot prvo zdravljenje
- pooperativno obsevanje
- obsevanje kot del paliativnega zdravljenja

Obsevanje kot prvo zdravljenje

Obsevanje kot prvo zdravljenje je primerno, kadar bolnikovo splošno zdravstveno stanje zaradi pridruženih bolezni ne dopušča obsežnejšega kirurškega posega, ali kadar bolnik predlagano operacijo odkloni. Ko govorimo o primarni kožni leziji je radioterapija izjemno redka alternativa kirurški odstranitvi tumorja. Ta po pravilu poteka v lokalni anesteziji in je za bolnika manj obremenjujoča (enkratno dejanje) ter cenejša, kot ponavljajoče se obsevanje.

Kot prvo zdravljenje nastopa radioterapija pogosteje takrat, kadar bi načrtovana kirurška odstranitev tumorja povzročila hujše ali že kar nesprejemljive kozmetične ali funkcionalne okvare. To se dogaja predvsem pri nekaterih podvrsteh melanoma v področju glave in vratu, kot sta obsežen *lentigo maligna* melanom kože obraza in mukozni melanom, zlasti pri starejših bolnikih.^{9,10} Seveda velja v vseh naštetih primerih trdna soodvisnost med velikostjo obsevanega tumorja in učinkom.^{2,3}

Pooperativno obsevanje

V primeru primarne kožne lezije, vključno dezmozoplastične (neurotropne) in različne melanoma, obsevamo operirano področje (operativno polje z ležiščem tumorja) le izjemoma, bodisi kadar kirurg med operacijo ni odstranil vsega tumorskega tkiva, ponovna operacija pa ni več možna, bodisi po sicer uspešni (ponovni) kirurški odstranitvi zgodnje ponovitve bolezni ali multiplih recidivnih tumorjev na mestu predhodne operacije.^{6,11} Sem sodijo tudi primeri biološko bolj agresivnih primerov melanoma, ki jih razpozna patolog pri pregledu med operacijo odstranjenega tkiva. Takšne tumorje opredeljuje bodisi širjenje melanomskih celic vzdolž živčnih vlaken (perinevralna invazija) bodisi prisotnost manjših vključkov tumorskih celic, t.i. satelitov v bližnji okolici odstranjenega tumorja (satelitoza).⁶ Navedene indikacije so aktualne predvsem v primeru velikih primarnih tumorjev področja glave in vratu, katerih lega zaradi kozmetičnih zadržkov in nevarnosti funkcijskih okvar kirurgu ne dovoljuje izreza dovolj širokega varnostnega robu okoli samega tumorja. Nasprotno pa je pooperativno obsevanje indicirano v večini primerov sicer uspešne kirurške odstranitve mukoznega melanoma, saj je lokalna kontrola bolezni po sami operaciji le 40 – 60%. Obsevamo vedno, kadar se tumor razrašča v nosni ali obnosni votlinah, v primeru lokalno napredovale bolezni, ugotovljene perinevralne invazije ter tumorske infiltracije kirurških robov.¹⁰

Po operaciji najpogosteje obsevamo ležišče področnih bezgavk. Zasevanje melanoma v področne bezgavke je pogost pojav, ki dramatično zniža preživetje bolnikov, in je povezan z debelino primarnega tumorja.¹² Čeprav randomizirana raziskava, ki bi vrednotila učinkovitost pooperativnega obsevanja področnih zasevkov še ni bila izvedena, obstaja v literaturi dovolj prepričljivih dokazov za rutinsko uporabo adjuvantne

radioterapije. Kadar je prisotna razrast melanoma preko bezgavčne kapsule v okolno maščevje ali so z melanomom preraščene ≥ 4 bezgavke oziroma meri največja prizadeta bezgavka ≥ 3 cm, je verjetnost ponovitve bolezni v operativnem polju 30-50% in je večja v primeru zasevkov na vratu kot npr. v dimljah ali pazduhi. Analize retrospektivnih in prospektivno zbranih podatkov so dokazale, da obsevanje uspešno izniči negativen vpliv zgoraj navedenih dejavnikov, ki povečujejo tveganje za lokalno ponovitev bolezni po sami operaciji. Po izkušnjah pooperativno obsevanje zniža delež ponovitev v operativnem polju na okoli 10% ali manj. Žal je verjetnost sistemske razširitve bolezni kljub adjuvantnemu obsevanju še vedno visoka, približno 50%, še posebej pri bolnikih z >10 z melanomom preraščenimi področnimi bezgavkami.

Naslednji pomislek, ki ga je potrebno upoštevati pri odločitvi o vključitvi dopolnilnega (adjuvantnega) obsevanja v načrt zdravljenja, je tveganje za nastanek trdovratne otekline – limfedema, ki je visoko predvsem v primeru obsevanja dimelj in sprejemljivo nizko po obsevanju vratu.^{7,13} Kljub naštetemu je preprečitev področne ponovitve bolezni po predhodni kirurški odstranitvi zasevkov za bolnike ključno. Nekontrolirana razrast melanoma v področnih bezgavkah, z razpadom tkiva, okužbo, krvavitvijo, bolečino, oteklino in omejeno gibljivostjo prizadetega dela telesa je za bolnika skrajno neprijetna, obremenjujoča in pomembno krni kakovost preostanka njegovega življenja (Slika 2).

Navedena opažanja so omogočila natančneje opredeliti skupino bolnikov, ki po operaciji področnih zasevkov potrebujejo dopolnilno radioterapijo. To so bolniki z nepopolno odstranjeno boleznijo, večjim številom (≥ 4) ali velikimi (≥ 3 cm), z melanomom preraščenimi bezgavkami, ter bolniki, pri katerih melanomsko tkivo prerašča bezgavčno ovojnico. Pri bolnikih z zasevki v dimljah je



Slika 2. Napredovala področna bolezen. Kljub temu, da je delež bolnikov s področno boleznijo, pri katerih se bodo razvili zasevki tudi drugod po telesu, kar 50%, je učinkovito zdravljenje področne bolezni zanje nadvse pomembno. Nekontrolirana razrast melanoma v področnih bezgavkah, z razpadom tkiva, okužbo, krvavitvijo, bolečino, oteklino in omejeno gibljivostjo prizadetega dela telesa je za bolnika skrajno neprijetna, obremenjujoča in pomembno krni kakovost preostanka bolnikovega življenja. (foto: <http://www.skincarephysicians.com/skincancernet/melanoma.html>)

kriterij za napotitev na pooperativno obsevanje bolj ohlapen, medtem ko je ta v primeru zasevkov na vratu ostrejši, zlasti v primeru tehnično neustrezno izvedene operacije.

Danes kirurg z biopsije varovalne bezgavke s precejšnjo zanesljivostjo ugotavlja prisotnost otipu ter slikovnim in funkcionalnim diagnostičnim metodam nezaznavnih vključkov tumorskih celic, zato je radioterapija, kot sicer zelo učinkovit način elektivnega zdravljenja melanoma, izgubila nekdanjo veljavo. Ko z biopsijo varovalne bezgavke

uspemo dokazati prisotnost zasevkov melanoma v področnih bezgavkah, sledi operacija, v nasprotnem dodatno zdravljenje ni potrebno. Kadar bolnik za dodaten kirurški poseg, ki je obsežnejši kot predhodna biopsija varovalne bezgavke, ni sposoben ali pa predlagano operacijo odkloni, lahko obsevanje uspešno nadomesti operacijo.¹⁴ Enako velja za primere, ko je bila prva operacija na vratu izvedena tehnično neustrezno (npr. nodektomija) in bi bil potreben ponoven, obsežnejši operativni poseg.¹⁵

Obsevanje kot del paliativnega zdravljenja

Radioterapija je uveljavljena metoda zdravljenja vseh vrst zasevkov melanoma. Najpogosteje obsevamo kožne, podkožne, bezgavčne, kostne, možganske pa tudi druge vrste zasevkov melanoma, kadar kirurška odstranitev ni možna (neoperabilni zasevki) ali smiselna (slabo splošno stanje bolnika, večje število zasevkov, sočasna prisotnost zasevkov v več organih). Namen obsevanja zasevkov je po pravilu paliativen: cilj takega zdravljenja ni podaljšati življenje ali celo ozdraviti bolnika, temveč zmanjšati njegove težave, ki jih povzročajo bolezni.

Pričakovati je, da se bo po obsevanju zmanjšalo ali popolnoma izginilo približno dve tretjini kožnih, podkožnih in bezgavčnih zasevkov. Tako je mogoče pričakovati zmanjšanje skoraj vseh obsevanih zasevkov velikosti ≤ 1 cm in le petine zasevkov > 5 cm (Slika 3).^{2,3,8} Podobno velja za obsevanje cele glave zaradi multiplih možganskih zasevkov: čeprav radioterapija skupaj s sočasno aplikacijo kortikosteroidov podaljša srednje preživetje bolnikov v povprečju le za mesec ali dva, zmanjša težave pri večini, pri 60-70% bolnikov pa doseže merljivo (a prehodno) izboljšanje splošnega stanja. Dolgotrajen nadzor zasevkov v možganih po takem zdravljenju je le malo verjeten; večina bolnikov umre z znaki napredovale intrakranialne bolezni.¹⁶ Zelo učinkovito pa je obsevanje pri

bolnikih s solitarnim zasevkom ali z največ tremi manjšimi zasevki melanoma v možganih. Z izjemno natančnim ciljanim obsevanjem, t.i. stereotaktično radiokirurgijo, ki ji običajno sledi še obsevanje cele glave (z namenom uničiti morebitne mikrozasevke drugod v možganih), je mogoče doseči uničenje ali zaustavitev rasti tako obsevanih zasevkov v kar 90% (Slika 4). V tem primeru je preživetje bolnikov daljše, vzrok smrti pa so običajno zasevki izven centralnega živčnega sistema.^{16,17} Marsikje stereotaktična radiokirurgija že uspešno izpodriva za bolnike pogosto bolj obremenjujočo operacijo.

Uspešno je tudi paliativno obsevanje kostnih zasevkov, ki odpravi bolečino v 60% primerov. V primeru patoloških zlomov dolgih kosti obsevanje pogosto dopolnjuje predhodno kirurško stabilizacijo mesta zloma.¹⁸ Radioterapijo uporabljamo v paliativne namene tudi po laminektomiji in kirurški odstranitvi (dela) zasevka, ki pritiska na hrbtenjačo, saj radioterapija pomembno podaljša čas do ponovne razrasti tumorja in pojava za bolnika skrajno obremenjujočih simptomov in znakov.¹⁹

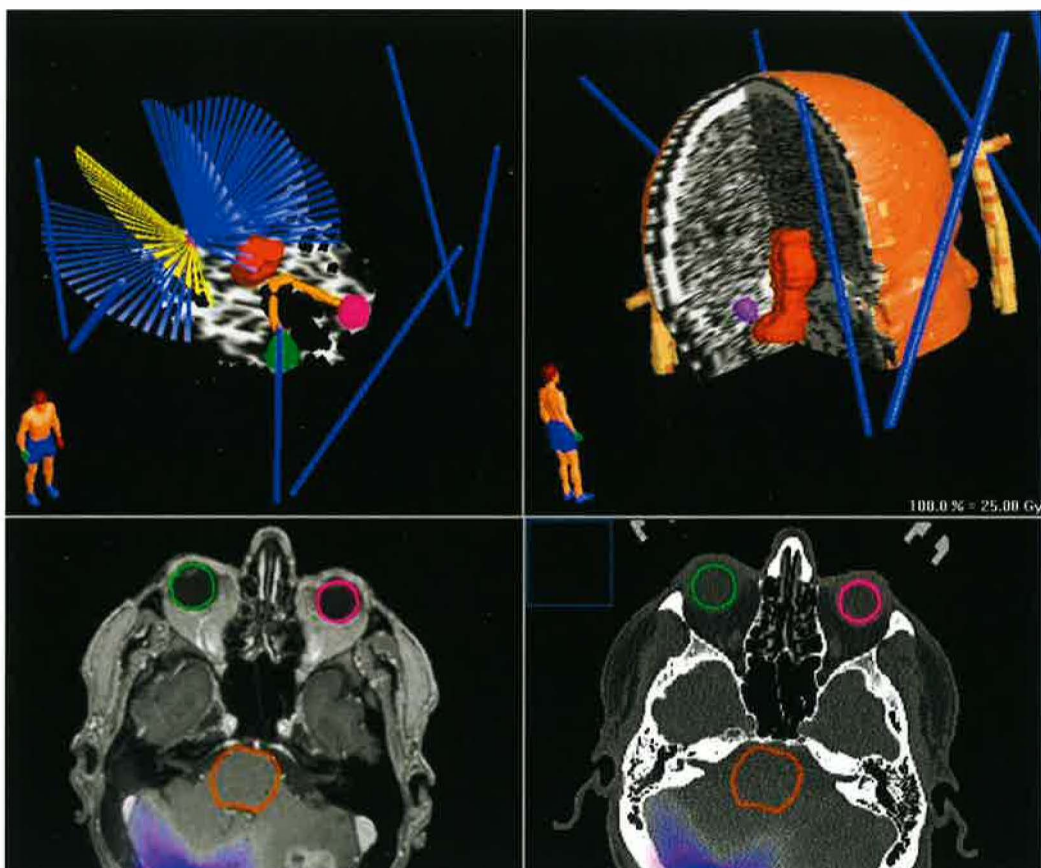
Kako obsevamo?

Izbor obsevalne naprave, na kateri bomo bolnika obsevali, je odvisen od lege tumorja

(oziroma zasevka ali področja) in njegove velikosti (Slika 5).^{20,21} Večino kostnih in možganskih zasevkov obsevamo z enostavnejšimi obsevalnimi tehnikami in napravami, ki tvorijo nizkoenergijske fotonske žarke (1,25-5 MV). Za obsevanje tumorjev na koži uporabljamo rentgensko terapevtsko napravo, ki tvori manj prodorne fotonske žarke (10-150 kV), ali elektronski snop linearnega pospeševalnika (6-18 MeV). Za obsevanje področja vratu, dimelj, pazduh, trebuha in prsnega koša pa uporabljamo kompleksnejše obsevalne tehnike in visoko zmogljive linearne pospeševalnike, ki tvorijo visokoenergijske fotonske žarke (6-18 MV) (Slika 3). Povsod tam, kjer po obsevanju ni pričakovati razvoja otekline (področje glave in vratu, kožni zasevki), obsevamo z večjimi dnevnimi odmerki doze (4-6 Gy), kot jih sicer uporabljamo pri obsevanju drugih vrst raka (1,8-2 Gy). V drugih primerih (pazduhe, dimlje) je dnevni odmerek doze nižji, vendar v večini primerov še vedno višji, kot običajno (2,4-3 Gy). Kadar je namen obsevanja paliativen, so dnevni odmerki doze prav tako višji (3-10 Gy), celokupna doza obsevanja pa nižja (10-30 Gy), kot npr. pri pooperativnem obsevanju (30-60 Gy). V rabi so kratki obsevalni režimi, ki v kar najmanjši meri krnijo že tako zmanjšano kvaliteto bolnikovega življenja in hkrati



Slika 3a,b. Obsevanje kožnih in podkožnih zasevkov. Radioterapija je preverjeno učinkovit način zdravljenja zasevkov melanoma v različnih delih telesa. Pričakovati je, da se bo po obsevanju zmanjšalo ali popolnoma izgnilo približno dve tretjini kožnih, podkožnih oziroma bezgavčnih zasevkov. Tako je mogoče pričakovati zmanjšanje skoraj vseh obsevanih zasevkov velikosti ≤ 1 cm in le petine zasevkov > 5 cm. (foto: prim. mag. Boris Jančar, dr. med.)



Slika 4. Stereotaktična radiokirurgija. Kot metodo izjemno natančnega obsevanja majhnih področij v možganih uporabljamo stereotaktično radiokirurgijo, kadar je število zasevkov melanoma v možganih omejeno (do 3) in so ti dovolj majhni (do 3 cm), kadar ni ugotovljene aktivne bolezni drugod po telesu, bolnikovo splošno stanje pa je dovolj dobro, da lahko upravičeno pričakujemo tudi daljše preživetje. Uničenje ali zaustavitev rasti na ta način obsevanih zasevkov je kar 90%, vzrok smrti pri teh bolnikih so običajno zasevki izven centralnega živčnega sistema. (foto: Attila Šarvari, univ. dipl. fiz.)

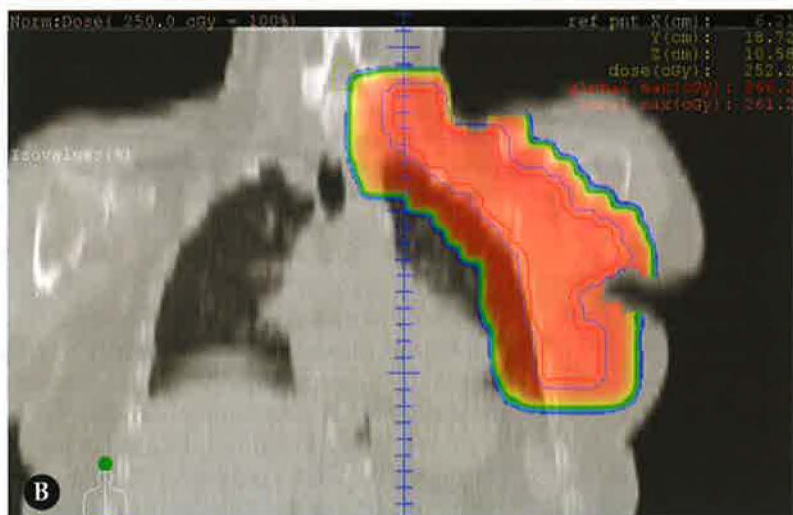
omogočajo, da bolnik preživi čim več časa v krogu svojih bližnjih, izven bolnišnice.^{20,21}

Neželeni učinki obsevanja

Žal obsevanje ne učinkuje samo na tumor, temveč na vsa tkiva, ki so zajeta v obsevalnem polju. Kakšni bodo stranski učinki obsevanja, je torej odvisno od tega, katero področje obsevamo oziroma katere vrste tkiv ležijo v neposredni bližini obsevanega tumorja. Pogostnost in stopnja izraženosti

neželenih učinkov določa režim obsevanja z velikostjo dnevnega odmerka doze in celokupne doze, obsevalna tehnika in individualna, genetično pogojena dovzetnost posameznika za obsevalno poškodbo.²²

Že med obsevanjem se običajno pojavijo vnetje sluznic (radiomukozitis), kože (radiodermatitis), parenhimskih tkiv (npr. pljuč ali jeter) ter spremembe v sestavi in količini izločene sline oziroma sluzi (t.i. akutni stranski učinki obsevanja). Te spremembe povzročajo občutek pekočine, ki se lahko stopnjuje do hude bolečine, ob nepravilni negi pa stanje



Slika 5a,b. Izbor obsevalne naprave in tehnike je odvisen od lege tumorja (oziroma zasevka ali področja) v telesu in njegove velikosti. Z obsevanjem na sodobnih obsevalnih napravah in s sodobnimi obsevalnimi tehnikami (npr. 3-dimenzionalna konformna tehnika, ki temelji na z računalniškimi tomografom podprtim načrtovanjem zdravljenja), z vrsti bolezni prilagojenim režimom doznega odmerjanja (v primeru melanoma uporabljamo višje dozne odmerke kot pri večini drugih vrst raka) ter ob doslednem upoštevanju indikacij, koristimo znatnemu delu bolnikov, ki so zdravljeni (tudi) z radioterapijo.

dodatno poslabšajo okužbe. Slina in sluzni izločki postanejo gosti in lepljivi, zmanjša se tudi njihova količina. Te spremembe privedejo do izgube baktericidnega in vlažilnega delovanja sline oziroma služi ter do sprememb v sestavi lokalne mikroflore in pogostih, zlasti glivičnih okužb sluznic.

Neželeni učinki, ki se razvijejo po koncu obsevanja, lahko tudi mesece ali leta pozneje (t.i. kasne ali kronične okvare), so posledica z obsevanjem spodbujenega razraščanja vezivnega tkiva in kancerogeneze. Koža lahko postane tanjša, njena pigmentacija spremenljiva, podkožje očvrsti. Podobne spremembe so lahko vidne tudi na sluznicah obsevanega področja. Delovanje sluznih in drugih žlez ter slinavk je spremenjeno in postane vir številnih nevšečnosti, s katerimi se srečuje bolnik. Po obsevanju pazduh in dimelj se zaradi motenj v limfnem krogotoku lahko pojavi na priležnem udu trdovratna otekline različne intenzivnosti, po obsevanju pljuč je pogosto okrnjena njihova dihalna funkcija ipd. V nasprotju z akutnimi neželenimi učinki, ki po koncu zdravljenja izzvenijo, so kronične okvare tkiv nepopravljive in se z leti lahko še stopnjujejo. Najhujši stranski učinek obsevanja – nastanek novega malignoma v obsevanem področju – je skrajno redek pojav, še posebej pri melanomu: pri večini obsevanih bolnikov z melanomom je pričakovano preživetje (pre)kratko za razvoj in razrast novega, z obsevanjem izzvanega malignoma.²²

Zaključki

Kirurgija je temeljni način zdravljenja melanoma, ki potrebuje dopolnitev vedno, kadar popolna odstranitev tumorja ni možna ali kadar patolog pri pregledu odstranjenega tkiva ugotovlja prisotnost neugodnih napovednih dejavnikov, ki povečujejo tveganje za ponovitev bolezni v operativnem

polju. Radioterapija se je v teh primerih, kakor tudi pri paliativnem zdravljenju zasevkov melanoma, izkazala kot učinkovita in je nenadomestljiva pri multidisciplinarni obravnavi te bolezni. Kljub pričakovani heterogenosti v odgovoru bolezni na obsevanje zdravljenje s sodobnimi obsevalnimi napravami, tehnikami in režimi ter ob doslednem upoštevanju indikacij koristi znatnemu delu obsevanih bolnikov.

Literatura

1. Paterson R. Classification of tumours in relation to radiosensitivity. *Br J Radiol* 1933; **6**: 218-33.
2. Overgaard J, Overgaard M, Vejby Hansen P, von der Maase H. Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1986; **5**: 183-92.
3. Bentzen M, Overgaard J, Thames HD, Overgaard M, Hansen PV, Vondermaase H, et al. Clinical radiobiology of malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1989; **16**: 169-82.
4. Fertil B, Malaise EP. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines in correlation with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; **11**: 1699-707.
5. Rofstad EK. Radiation sensitivity *in vitro* of primary tumors and metastatic lesions of malignant melanoma. *Cancer Res* 1992; **52**: 4453-7.
6. Stevens G, Thompson JF, Firth I, O'Brien CJ, McCarthy WH, Quinn MJ. Locally advanced melanoma: results of postoperative hypofractionated radiation therapy. *Cancer* 2000; **88**: 88-94.
7. Ballo MT, Merrick IR, Cormier JN, Myers JN, Lee JE, Gershenwald JE, et al. Combined-modality therapy for patients with regional nodal metastases from melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; **64**: 106-13.
8. Sause WT, Cooper JS, Rush S, Ago CT, Cosmatos D, Coughlin CT, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **20**: 429-32.
9. Harwood AR. Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; **9**: 1019-21.

10. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, Werning JW, Vilaret DB, Mendenhall NP. Head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005; **28**: 626-30.
11. Arora A, Lowe L, Su L, Rees R, Bradford C, Cimmino VC, et al. Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer* 2005; **104**: 1462-7.
12. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3622-34.
13. Burmeister BH, Smithers BM, Burmeister E, Baumann K, Davis S, Krawitz H, et al. A Prospective phase II study of adjuvant postoperative radiation therapy following nodal surgery in malignant melanoma - Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) study 96.06. *Radiother Oncol* 2006; **81**: 136-42.
14. Bonnen MD, Ballo MT, Myers JN, Garden AS, Diaz EM, Gershenwald JE, et al. Elective radiotherapy provides regional control for patients with cutaneous melanoma of the head and neck. *Cancer* 2004; **100**: 383-9.
15. Ballo MT, Garden AS, Myers JN, Lee JE, Diaz EM, Sturgis EM, et al. Melanoma metastatic to cervical lymph nodes: can radiotherapy replace formal dissection after local excision of nodal disease? *Head Neck* 2005; **27**: 718-21.
16. Douglas JG, Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; **29**: 518-24.
17. Casar B, Strojan P. Stereotaktična tehnika v radioterapiji. *Onkologija* 2003; **7**: 12-4.
18. Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 1423-36.
19. Klimo P Jr, Kestle JR, Schmidt MH. Clinical trials and evidence-based medicine for metastatic spine disease. *Neurosurg Clin N Am* 2004; **15**: 549-64.
20. Čarman J, Oblak I, Strojan P. Obsevalne naprave za teleradioterapijo na Oddelku za radioterapijo Onkološkega inštituta Ljubljana. *Onkologija* 2006; **10**: 46-9.
21. Strojan P. Radioterapija: zdravljenje z obsevanjem. *Okno* 2003; **17**: 11-6.
22. Zobec Logar HB, Jančar B, Paulin-Košir MS, Smrdel U, Velenik V, Zadavec-Zaletel, L. Pozne posledice zdravljenja z obsevanjem. In: Grabljevec K, Žgajnar J, Novaković S, Zakočnik B, editors. *Rehabilitacija po zdravljenju raka: zbornik*. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, Združenje za fizikalno in rehabilitacijsko medicino Slovenskega zdravniškega društva, Onkološki inštitut, Inštitut RS za rehabilitacijo, Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2007. p. 22-33.