

# Smernice za obravnavo bolnikov s skvamoznoceličnim karcinomom analnega kanala in kože perinealno (analnega roba)

I. Oblak, V. Velenik, F. Anderluh, M. Skoblar Vidmar, J. But Hadžić, E. Breclj, M. Reberšek, F. Jelenc, S. Potrč

## UVOD

Rak analnega kanala in analnega roba se pojavlja redko. V Sloveniji vsako leto na novo zboli v povprečju 20 bolnikov, več žensk kot moških. V zadnjih letih incidenca raste predvsem pri mladih homoseksualnih moških, najverjetneje zaradi okužb s spolno prenosljivima humanega papiloma virusa (HPV) in humanega imunodeficientnega virusa (HIV), ki sta znana povzročitelja te bolezni. Rak analnega kanala in analnega roba je prvenstveno področna bolezen, saj bolnike z oddaljenimi zasevki odkrijemo v manj kot 10 %. Osrednjo vlogo pri zdravljenju karcinomov analnega kanala in analnega roba brez oddaljenih zasevkov ima radikalna radiokemoterapija, razen pri dobro diferenciranih karcinomih analnega roba, manjših od 2 cm, kjer se svetuje lokalna ekscizija. Radikalna radiokemoterapija omogoča popolni odgovor v kar 80 do 90 %, kar se odraža tudi v odličnem izidu zdravljenja s petletnim preživetjem v 80 %. Bolniki, v kliničnem stadiju cT1–2 imajo 6,5 % verjetnost zasevkov v ingvinalnih bezgavkah, bolniki v stadiju cT3–4 pa kar 16 % verjetnost. Operacija, in sicer abdomino-perinealna ekscizija, ima vlogo pri zdravljenju ostanka bolezni po radikalni radiokemoterapiji. V prihodnosti si veliko obetamo od cepiva proti HPV, ki naj bi preprečil nastanek s tem virusom povzročene bolezni.

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Rak analnega kanala in analnega roba povezujejo s spolno prenosljivimi okužbami s HPV, ki povzročajo tudi ano-genitalne bradavice ali kondilome. Poročajo, da so pri več kot 70 % bolnikov z invazivnim karcinomom analnega kanala našli okužbo s HPV, in sicer s sevoma 16 ali 18. Karcinom se pogosteje pojavlja tudi pri bolnicah, ki so že zbolele zaradi karcinoma vratu maternice, nožnice ali zunanjega spolovila, pri bolnikih z oslabilnim imunskim sistemom (po transplantaciji organov, okužbi s HIV), različnimi avtoimunskimi boleznimi in pri kadilcih.

## PREVENTIVA

Uporaba kondomov lahko prepreči spolno prenosljive bolezni, tudi okužbo s HPV in/ali HIV. Znano je, da je visoko rizična intraepitelijska neoplazija (AIN) predrakava sprememba, ki lahko vodi v razvoj invazivnega karcinoma analnega kanala. Prepoznavna in uspešno zdravljenje AIN lahko prepreči nastanek karcinoma. Ugotovimo jo lahko s citološkim pregledom vzorcev, HPV-testiranjem, digitorektalnim pregledom, anoskopijo in/ali biopsijo. Veliko si obetamo tudi od štiri-valentnega HPV-cepiva, ki je že na voljo ženskam kot preventiva okužbe vratu maternice s HPV-sevi 6, 11, 16 in 18, kakor tudi preventiva visoko rizične cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN), ki je prav tako povezana z okužbo s tovrstnim virusom. Na voljo je tudi dvo-valentno HPV-cepivo (sev 16 in 18).

## ANATOMIJA

Analna regija vključuje analni kanal in analni rob. Obstajajo različne definicije analnega kanala: kirurške, anatomske in histološke. V smernicah bomo uporabljali kirurške (funkcionalne) definicije, po katerih je analni kanal omejen s sfinkterskimi mišicami. Zgornja meja **analnega kanala**, ki ga deli od rektuma, je tipni zgornji rob analnega sfinktra in puborektalne mišice, torej anorektalni prstan. Spodnja meja je analni vhod, tipna brazda med spodnjim robom notranjega sfinktra in subkutanelega dela zunanjega sfinktra. **Analni rob** se začne na analnem vhodu in vključuje perianalno kožo v polmeru 5 do 6 cm od ploščatoceličnega kožnoslužničnega spoja.

## HISTOLOGIJA

Analni kanal je prekrit s ploščatoceličnim epitelom v nasprotju s sluznico rektuma, ki je pokrita z žleznim epitelom. Na meji med analnim kanalom in rektumom najdemo prehodni epitel, ki ima značilnosti žleznega epitela, ploščatoceličnega epitela in urotela. Analni rob je pokrit s kožo, torej s ploščatoceličnim epitelom, ki je pokrit z dlakami in bogat z apokrinimi žlezami. Prisotnost dlak ali apokrinih žlez v tumorjih analnega roba jih lako ločuje od tumorja analnega kanala. Vedno ni možno razločiti, ali gre za tumor analnega roba ali pa za tumor analnega kanala, ker tumor lahko vrašča v obe področji.

Histološko ločimo intraepitelijske spremembe (analna intraepitelijska neoplazija - AIN in perianalna intraepitelijska neoplazija - PAIN) ter invazivni ploščatocelični rak.

**AIN in PAIN** sta predstopnji invazivnega skvamoznega karcinoma analnega kanala in perianalne regije. Znanih podatkov o prevalenci AIN/PAIN v splošni populaciji ni, ocenjujejo, da jo je manj kot 1 %. Veliko bolj pogosta je pri imunokompromitiranih bolnikih.

Ločimo tri stopnje displazije analne in perianalne neoplazije:

- AIN/PAIN I: zmerna displazija v spodnji tretjini epidermisa;
- AIN/PAIN II: srednja displazija, ki zajema spodnjo in srednjo tretjino epidermisa;
- AIN/PAIN III: visoka displazija, ki zajema celoten epidermis.

Vse tri stopnje so pogosto povezane s HPV (humani papiloma virus) infekcijo: AIN/PAIN I in II s HPV 6 in 11, pri AIN/PAIN III pa najpogosteje s HPV 16 in 18.

Stopnji I in II AIN/PAIN displazije lahko spontano degradirata ali napredujeta v stopnjo III, iz katere se lahko razvije invazivni karcinom. Ocenjujejo, da AIN III napreduje v skvamozni karcinom pri približno 10 % bolnikov.

**INVAZIVNI PLOŠČATOCELIČNI RAK** ima različne podtipе: poroženevajoči in neporoženevajoči tip, bazaloidni ali kloakogeni tip, ki pa ga po novi klasifikaciji sedaj prištevamo k neporoženevajočemu tipu ploščatoceličnega karcinoma. Tumorji analnega roba so praviloma dobro diferencirani karcinomi (G1) poroženevajočega, velikoceličnega tipa.

### TNM KLASIFIKACIJA

Za določitev stadija raka analnega kanala in analnega roba uporabljamo TNM klasifikacijo bolezni (7. revizija, 2010), ki je za obe vrsti raka enaka.

#### T; primarni tumor:

Tx - tumorja ne moremo oceniti;  
T0 - ni znakov tumorja;  
Tis karcinom »in situ« (Bowenova bolezen, »high-grade« skvamozna intraepitelijska lezija - HSIL), analna intraepitelijska neoplazma II-III (AIN II-III);  
T1 - tumor velikosti ≤ 2 cm;  
T2 - tumor velikosti 2 do 5 cm;  
T3 - tumor velikosti > 5 cm;  
T4 - tumor katere koli velikosti, ki vrašča v sosednje organe, kot so nožnica, sečnica, mehur.

\* **Neposredno vraščanje v steno danke, perirektalno kožo, podkožno tkivo ali mišice sfinktra se ne klasificira kot T4.**

#### N; področne bezgavke:

Nx - področnih bezgavk ne moremo oceniti;  
N0 - ni zasevkov v področnih bezgavkah;  
N1 - zasevki v perirektalnih bezgavkah;  
N2 - zasevki v unilateralnih internih iliakalnih in/ali ingvinalnih bezgavkah;  
N3 - zasevki v perirektalnih in ingvinalnih bezgavkah in/ali bilateralnih internih iliakalnih in/ali ingvinalnih bezgavkah.

#### M; oddaljeni zasevki:

M0 - ni oddaljenih zasevkov;  
M1 - oddaljeni zasevki.

#### Stadiji

<b>Stadij 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stadij I</b>	T1	N0	M0
<b>Stadij IIA</b>	T2-3	N0	M0
<b>Stadij IIIA</b>	T1-3	N1	M0
	T4	N0	M0
<b>Stadij IIIB</b>	T4	N1	M0
	Tx	N2-3	M0
<b>Stadij IV</b>	Tx	Nx	M1

#### PRIMARNA DIAGNOSTIKA PRI BOLNIKI Z NOVODKRITIM RAKOM ANALNEGA KANALA IN ANALNEGA ROBA

Poleg anamneze in kliničnega pregleda morajo imeti bolniki opravljene naslednje preiskave:

- digitorektalni pregled in pregled ingvinalnega področja (v primeru suma prizadetosti)
- ingvinalnih bezgavk je potrebna tanko-igelna biopsija);

- anoskopijo z biopsijo sumljivih sprememb za histološko potrditev bolezni;
- računalniško tomografijo (CT) prsnega koša;
- CT trebuha;
- ginekološki pregled pri ženskah (izključitev preraščanja v nožnico ali primarnega karcinoma vratu maternice);
- odvzem krvi za krvne in biokemične preiskave;
- HIV testiranje, če je postavljen sum na okužbo (po potrebi + CD4 nivo);
- nuklearno magnetno resonanco (NMR) medenice;
- PET-CT (preiskava za zamejitev bolezni in pomoč pri načrtovanju obsevanja).

Dokumentacija vseh bolnikov mora biti pred pričetkom zdravljenja obravnavana na multidisciplinarnem konziliju, ki ga sestavljajo kirurg onkolog, specialist onkologije in radioterapije ter internist onkolog.

#### SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z ANALNO (AIN) ALI PERIANALNO INTRAEPITELIJSKO NEOPLAZIJO (PAIN)

Odločitev o načinu zdravljenja je odvisna od stopnje displazije, mesta displazije in obsega površine displazije.

##### AIN/PAIN I in II

Zdravljenje je lahko kirurško ali konzervativno, npr. z Aldaro ali drugimi vrstami lokalnega nekirurškega zdravljenja, kot so krioterapija, laserska terapija, elektrokoagulacija ipd.

##### AIN III

Podobno kot pri AIN/PAIN I in II displazija v tem primeru pogosto zajame širše področje, zato so pri diagnostiki potrebne številne biopsije. O fokalni AIN govorimo, če ta zajema manj kot 30 % oboda analne cirkumference. Takšne lezije je možno kirurško odstraniti brez kasnejših posledic. Obsežnejše lezije, ki zajamejo več kot 30 % oboda ali so multifokalne, brez kasnejših zapletov (kot je na primer stenoza) kirurško težje ekscidiramo. Pri takšnih bolnikih priporočamo ekscizijo najbolj sumljivega področja.

##### PAIN III

PAIN III displazija lahko zajame kožne adneксе. Priporočeno je kirurško zdravljenje z robovi v zdravem. Pogosto je potrebno kritje defekta z lokalnim režnjem. Z lokalnimi nekirurškimi metodami, kot so na primer krioterapija, elektrokoagulacija, laserska terapija in podobno, je delež ponovitev visok. Zdravljenje z obsevanjem z/brez kemoterapije se ne priporoča.

Pomembno je skrbno spremljanje bolnikov po kirurški odstranitvi AIN/PAIN, z namenom čim prejnjega odkritja ponovitve bolezni ali progressa v invazivno obliko. Pri bolnikih z AIN/PAIN I in II displazijo, ki niso imunokompromitirani, se priporočajo kontrole enkrat letno, pri bolnikih z AIN/PAIN III displazijo in pri imunokompromitiranih bolnikih pa pogosteje, na 4 do 6 mesecev. Pri ženskah z odkrito AIN/PAIN neoplazijo je potrebno opravljati tudi redne ginekološke preglede.

#### SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ANALNEGA KANALA

Osnovno zdravljenje raka analnega kanala je zdravljenje z obsevanjem in kemoterapijo, v primeru ostanka ali ponovitve bolezni pa radikalna ekscizija – »en-block« resekcija (abdominoperinealna ekscizija).

Pred pričetkom zdravljenja je bolnike treba seznaniti, da zdravljenje povzroča neplodnost in jim, predvsem mlajšim, ki še želijo ali načrtujejo otroke, omogočiti kriokonzervacijo spolnih celic.

### Radikalna radiokemoterapija

Obsevanje s sočasno kemoterapijo je standardno zdravljenje bolnikov z rakom analnega kanala stadijev I do III. Pomembno je, da je celokupni čas zdravljenja z radiokemoterapijo čim krajši. Kakršne koli prekinitve zdravljenja in s tem podaljševanje celokupnega časa zdravljenja poslabšajo lokalno kontrolo bolezni ter preživetje brez kolostome.

### Obsevanje

**Obsevanje:** uporabljamo IMRT-tehniko obsevanja s simuliranim »boostom«, pri načrtovanju si pomagamo s PET-CT. Dokazano je namreč, da IMRT-tehnika, v primerjavi s 3-D načrtovanim konformalnim načinom obsevanja, omogoča višjo lokoregionalno kontrolo bolezni in preživetje bolnikov, istočasno pa je tudi manj toksičnih sopojavov med oziroma po obsevanju.

Bolnike obsevamo na linearnem pospeševalniku s fotonim snopom energij  $\geq 6$  MV.

V klinični tarčni obsevalni volumen (»clinical target volume« - CTV) je vključen primarni tumor z 2,5 cm velikim varnostnim robom, mezorektalno področje, presakalno področje, obojestranske zunanje in notranje iliakalne bezgavke ter obojestranske ingvinalne bezgavke.

V kolikor tumor izhaja iz analnega kanala oziroma zajema zunanji sfinkter, bolniku na to področje med simulacijo apliciramo tudi bolus iz želatine. Zgornja meja obsevalnega polja je v višini teles vretenc L5 do S1, spodnja meja pa vključuje anus z 2,5 cm velikim varnostnim robom pod tumorjem oz. analnim robom. Lateralne meje vključujejo lateralne ingvinalne bezgavke. Planirani tarčni volumen 1 (»planning target volume« - PTV 1), ki zajema tumor z varnostnim robom in neprizadete področne bezgavke, prejme 45 Gy (1.5 Gy/frakcija). V kolikor so področne bezgavke infiltrirane in velikosti  $\leq 3$  cm, te in tumor v planiranem tarčnem volumnu 2 (PTV 2) prejmejo 50,4 Gy (1.68 Gy/frakcija). V kolikor so infiltrirane bezgavke velike  $> 3$  cm, pa te in tumor prejmejo od 54 do 59 Gy (1.8 - 1.9 Gy/frakcija) v planiranem tarčnem volumnu 3 (PTV3). Da bi se izognili obsevanju tankega črevesa, ki ima izmed organov v medenici najnižjo toleranco, ležijo bolniki med obsevanjem na trebuhu, na podlagi za fiksacijo trebuha (»belly board«) in se obsevajo s polnim mehurjem. Za zaščito normalnih tkiv v okolici tarče oblikujemo polja z uporabo večlistnega kolimatorskega sistema, nameščenega v glavi linearnega pospeševalnika.

### Kemoterapija

Zdravljenje s kemoterapijo se prične sočasno s prvim dnevom obsevanja. Shema vsebuje 96-urno aplikacijo 5-fluorouracila (5-FU) v dozi 1.000 mg/m<sup>2</sup>/dan ali kapecitabin v dozi 825 mg/m<sup>2</sup>, dvakrat dnevno (v razmaku 12 ur), ves čas obsevanja, vključno z vikendi in prazniki (ko se bolniki praviloma ne obsevajo). En odmerek kapecitabina bolnik vzame eno uro pred obsevanjem. Prvi ali drugi dan se v bolusu doda tudi Mitomycin C, v dozi 10 mg/m<sup>2</sup>. Pri kemoterapiji s 5-FU se

96-urna aplikacija zdravila v isti dozi ponovi čez 4 tedne (29. - 32. dan), Mitomycin C pa 29. dan zdravljenja v istem odmerku.

\*Pri uvedbi sistemske terapije je treba natančno preučiti sočasna obolenja in splošno klinično stanje bolnika. V primeru suma na prisotno ishemično bolezen srca je sočasna aplikacija kemoterapije s 5-FU kontraindicirana. Bolnika z okužbo HIV, brez aktivne oblike bolezni, lahko praviloma zdravimo tako kot bolnike brez okužbe HIV. V primeru aktivne bolezni, predvsem v primeru oportunističnih okužb, pa je nujna prilagoditev zdravljenja s kemoterapijo (zmanjšanje doz in/ali brez Mitomycina C).

### SMERNICE PRVEGA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z RAKOM ANALNEGA ROBA

Bolnikom z dobro diferenciranim karcinomom (G1) analnega roba v kliničnem stadiju T1N0M0 se naredi lokalna ekscizija z zadostnimi varnostnimi robovi. V primeru neadekvatnih robov je potrebna reekscizija. V kolikor reekscizija ni mogoča, se priporoča obsevanje z ali brez kemoterapije. Vsi ostali bolniki v kliničnem stadiju T2–4N0M0 pa so deležni radikalne radiokemoterapije, ki je podobna kot pri bolnikih s karcinomom analnega kanala (že opisano v tekstu).

### EVALVACIJA PO RADIKALNI RADIOKEMOTERAPIJI IN SLEDENJE BOLNIKOV

V 8. do 12. tednih po zaključenem radikalni radiokemoterapiji bolnika natančno klinično pregledamo, vključno z digitorektalnim pregledom in pregledom ingvinalnih bezgavk. V primeru popolnega odgovora na zdravljenje si nadaljnji pregledi sledijo na 3 do 6 mesecev, do 5 let po zaključenem specifičnem onkološkem zdravljenju. Pregledi poleg že omenjenega vključujejo še anoskopijo in v primeru prvotnega stadija bolezni T 3 do 4 in/ali prizadetih ingvinalnih bezgavk še slikovne preiskave prsnega koša, trebuha in medenice vsako leto, prva tri leta po zdravljenju.

### SMERNICE ZDRAVLJENJA BOLNIKOV S PONOVI TVIJO ALI OSTANKOM BOLEZNI PO RADIKALNI RADIOKEMOTERAPIJI RAKA ANALNEGA KANALA ALI ANALNEGA ROBA

V primeru, da 8 do 12 tednov po zaključenem zdravljenju ob pregledu najdemo ostanek bolezni, ponavljamo evalvacijo na 4 tedne, do doseženega popolnega odgovora. Nadaljnje sledenje je podobno kot pri bolnikih, ki že po 8 do 12 tednih dosežejo popoln odgovor.

V primeru ugotovljenega progressa ali stagnacije bolezni (še 4 mesece po zdravljenju) je potrebna ponovna biopsija, bolnik pa mora ponovno opraviti tudi preiskave za zamejitev bolezni. V primeru področne ponovitve ali ostanka bolezni bolniku svetujemo APE, v primeru ostanka ali ponovitve bolezni v ingvinalnih bezgavkah pa disekcijo ingvinalnih bezgavk ali obsevanje tega področja, če to ni bilo obsevano že v sklopu primarnega zdravljenja. V kolikor pri bolniku ugotovimo razsoj v druge organe, mu svetujemo sistemske kemoterapijo, v kolikor stanje bolnika to dopušča.

## BOLNIKI Z ODDALJENIMI ZASEVKI ŽE OB POSTAVITVI DIAGNOZE

Sistemske razsoje bolezni ugotovimo pri 10 do 20 % bolnikov. Najpogosteje se bolezen širi v jetra, manj pogosto v pljuča in bezgavke izven medenice. Priporočeno je zdravljenje s sistemsko kemoterapijo s fluoropirimidini (5-FU) in cisplatinom po shemi 5-FU 1.000 mg/m<sup>2</sup> intravensko 1. do 5. dan in cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> intravensko 2. dan, vsake 4 tedne. Za način zdravljenja se odločamo individualno, saj je to mnogo-krat odvisno od velikosti, števila in lokalizacije oddaljenih zasevkov, stanja zmogljivosti bolnika, pridruženih bolezni, kakor tudi delovanja jeter in ledvic ter bolnikovih težav. V primeru progressa bolezni ni dokazane učinkovitosti kemoterapije drugega reda. V kolikor gre samo za zasevke v jetrih, prihaja v poštev tudi kirurški poseg ali radiofrekvenčna ablacija, za kar pa se odločamo individualno za vsakega bolnika posebej in v multidisciplinarnem timu. Če gre pri bolniku za izolirano metastatsko bolezen v paraaortnih bezgavkah, priporočajo obsevanje s sočasno sistemsko kemoterapijo s 5-FU in cisplatinom. V kolikor zasevki bolniku povzročajo težave, prihajajo v poštev tudi paliativni kirurški posegi ali paliativno obsevanje ter ustrezna simptomatska terapija.

### Uredili:

Doc. dr. **Irena Oblak**, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije (OI);  
Doc. dr. **Vaneja Velenik**, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije (OI);  
Asist. mag. **Franc Anderluh**, dr. med., specialist onkologije in radioterapije (OI);  
**Marija Skoblar Vidmar**, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije (OI);  
**Jasna But Hadžič**, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije (OI);  
Dr. **Erik Brecelj**, dr. med., specialist kirurg (OI);  
Asist. dr. **Martina Reberšek**, dr. med., specialistka internistične onkologije (OI);  
Doc. dr. **Franc Jelenc**, dr. med., specialist kirurg (UKC LJ);  
Doc. dr. **Stojan Potrč**, dr. med., specialist kirurg (UKC MB).

### Tim za zdravljenje tumorjev prebavil Onkološkega inštituta:

Asist. mag. **Franc Anderluh**, dr. med., specialist onkologije in radioterapije;  
**Jernej Benedik**, dr. med., specialist internistične onkologije;  
**Marko Boc**, dr. med., specialist internistične onkologije;  
Dr. **Erik Brecelj**, dr. med., specialist kirurg;

**Jasna But Hadžič**, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije;  
Mag. **Ibrahim Edhemovič**, dr. med., specialist kirurg;  
Mag. **Zvezdana Hlebanja**, dr. med., specialistka internistične onkologije;  
Doc. dr. **Irena Oblak**, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije;  
Doc. dr. **Janja Ocvirk**, dr. med., specialistka internistične onkologije;  
Asist. dr. **Martina Reberšek**, dr. med., specialistka internistične onkologije;  
**Marija Skoblar Vidmar**, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije;  
**Ajra Šečerov Ermenc**, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije;  
Doc. dr. **Vaneja Velenik**, dr. med., specialistka onkologije in radioterapije;  
Dr. **Neva Volk**, dr. med., specialistka internistične onkologije.

### Zunanji sodelavci:

Doc. dr. **Franc Jelenc**, dr. med., specialist kirurg (UKC LJ);  
Doc. dr. **Stojan Potrč**, dr. med., specialist kirurg (UKC MB).

### LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2011.
2. NCCN Practice Guidelines in Oncology - V. I. 2013.
3. Oblak I, Petrič P, Anderluh F, Velenik V, Fras AP. Long term outcome after combined modality treatment for anal cancer. *Radiol oncol* 2012; 46(2): 145-152.
4. Fleshner PR, Chalasani S, Chang CJ, et al. Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 2-9.
5. Glynne-Jones R, Northover JM, Cervantes A. Anal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5): 87-92.
6. Kachnic LA, Winter K, Myerson RJ, Goodyear MD, Willins J, Esthappan J, et al. RTOG 0529: A phase - 2 evaluation of dose-painted Intensity Modulated Radiation Therapy in combination with 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the reduction of acute morbidity in carcinoma of the anal canal. *Int J Radiation Biol Phys.* 2013; 86: 27-33.