

MEDIASTİNAL TÜMÖRLERDE RADYOTERAPİ

Melis GÜLTEKİN¹, Mustafa CENGİZ²

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Uzmanı, Meram, Konya, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-posta: melisbahadir@yahoo.com, mcengiz@hacettepe.edu.tr

doi:10.5152/tcb.2011.25

MEDIASTİNAL TÜMÖRLERDE RADYOTERAPİ

En sık görülen mediastinal tümörler erişkinlerde timik neoplaziler ve lenfomalar, çocuklarda ise nörojenik tümörlerdir. Bunun dışında germ hücreli tümörler, mezenkimal tümörler ve karsinomlar da görülmektedir. Mediastinal tümörlerin tedavisinde radyoterapi (RT) önemli rol oynamaktadır. RT, (1) medikal açıdan inoperable ya da cerrahi unrezektable hastalıkta definitif tedavi olarak, (2) lokal ileri evre hastalıkta multimodal tedavi rejiminin bir parçası olarak, (3) cerrahiden önce (neoadjuvan) ya da cerrahiden sonra (adjuvan), ya da (4) evre IV hastalıkta palyatif tedavi olarak uygulanabilmektedir. Mediastinal kitlelerin sıklıkla kritik yapılara komşu olması, tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından önemlidir. Günümüzde, RT uygulamalarındaki gelişmeler ile daha konformal tedaviler (örn. stereotaktik RT, 3-boyutlu konformal RT, yoğunluk ayarlı RT, görüntü klavuzluğunda RT) yapılabilmektedir. Böylece daha sınırlı RT alanlarında, doz eskalasyonu yapılarak tümöre yüksek doz RT uygulanabilmekte ve çevredeki normal mediastinal yapılar daha iyi bir şekilde korunabilmektedir.

Timoma

Timik neoplaziler nadir görülmekle birlikte ön mediasteninin en sık görülen tümörleridir (1). Tanı anında %90-95 oranında lokalizedir ve bu nedenle primer tedavi cerrahi rezeksiyondur (2, 3). En önemli iki prognostik faktör hastalığın evresi ve tam cerrahi rezeksiyondur (4-6). Timik tümörlerin tedavisinde RT'nin rolü net değildir. R0 rezeksiyon yapılan, erken evre hastalarda ya da nispeten iyi histolojili (WHO klasifikasyon A) olgularda adjuvan RT uygulanmayabilir. RT'nin rolü tartışmalı

olmakla birlikte özellikle invaziv timomaların (\geq evre II) adjuvan tedavisinde önemli rol oynamaktadır.

Evre II timomalarda, tam rezeksiyon yapılsa bile yalnız cerrahi ile lokal rekürrens oranları %30'lara varmaktadır. Rekürrens sonrası kurtarma tedavilerinin sonuçları kötüdür (7-11). Bu nedenle mediastinal plevraya gros fibröz adhezyonu olan ya da histolojik olarak kanıtlanmış mikroskopik plevral invazyonu olan Masaoka evre II hastalıkta sıklıkla postoperatif RT (PORT) önerilmektedir (12).

Evre III timomalarda ise adjuvan RT'nin rolü daha belirgindir (7, 13, 14). Evre III hastalıkta R0 rezeksiyon yapılan seçilmiş olgulara RT uygulanmayabilir. Ancak, tam rezeke edilmemiş olgularda adjuvan RT lokal kontrol ve genel sağkalım oranlarını arttırmaktadır (7, 8, 14). İnkomplet rezeke hastalıkta tedavi sonuçlarının kötü olması nedeniyle, sınırdaki rezeke edilebilir olgularda cerrahi rezektabiliteyi ve lokal kontrolü arttırmak için neoadjuvan kemoterapi (KT) ya da RT uygulaması gündeme gelebilir, ancak kombine tedavilerin rolü net değildir (15-17).

Rezidü hastalık varlığında ya da evreden bağımsız olarak tam rezeksiyon yapılamayan olgularda ise kombine tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır. Bu olgularda kombine tedaviler tam cerrahi rezeksiyon ve genel sağkalım oranlarını artırabilir. Kombine tedavi uygulanan bir faz II çalışmada 23 olguda sırasıyla 5-yıllık progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım %54 ve %52 olarak saptanmıştır (18). Bir diğer prospektif faz II çalışmada ise kombine tedavi (indüksiyon KT'si - cerrahi - RT ve konsolidasyon KT'si) uygulanan 22 olguda 5-yıllık sağkalım oranı %95'dir (19).

Genel olarak timomalara uygulanan RT dozu, 1.8-2.0 Gy fraksiyon dozunda, cerrahi sınır negatif ya da

yakın olan olgularda 45-50 Gy, mikroskopik pozitif cerrahi sınır varlığında 54 Gy, ve gros pozitif cerrahi sınır varlığında ise 60 Gy'dir. Preoperatif yaklaşımda ise tipik olarak 40-45 Gy uygulanmaktadır. Timomaların nadir görülen tümörler olması ve prospektif randomize çalışmaların yokluğu nedeniyle doz-cevap ilişkisine ait veriler mevcut olmasa da unrezektable lezyonlarda 60 Gy ve üzeri dozlar gerekebilir (20).

Timomaların tedavisinde görülen en sık RT toksisitesi perikardit ve pulmoner fibrozistir. Literatürde grad 3 ve 4 toksisite oranları %5-13 oranında bildirilmektedir. RT komplikasyonlarına bağlı ölüm oranları ise %1-13'tür (14, 24, 34).

Timik Karsinom

Timik karsinomlarda da tedavinin en önemli parçasını tam cerrahi rezeksiyon oluşturmaktadır (21, 22). Timik karsinomların prognozlarının kötü olması nedeniyle hemen hemen tüm olgulara RT önerilmektedir (23). Sıklıkla 1.8-2.0 Gy fraksiyon dozlarında uygulanan 50-60 Gy RT ile olgularda %90-100 olasılıkla lokal kontrol sağlanabilmektedir (23, 24). Sınırdaki rezektable ya da unrezektable olgular neoadjuvan KT ya da torasik RT'den fayda görebilir (25). Kemoradyoterapinin rolü net değildir (26).

Timik Karsinoid

Timik karsinoidler nadir görülmektedir, sıklıkla eşlik eden endokrinopatiler mevcuttur. Yine diğer timik neoplazilerle benzer şekilde primer tedavi tam cerrahi rezeksiyondur. Ancak timoma ve timik karsinomlardan farklı olarak, timik karsinoidlerde rekürrensler ve uzak metastazlar daha sık görülür ve kötü prognozludur (27). Tam cerrahi rezeksiyon yapılamayan olgulara adjuvan RT±KT verilmelidir.

Malign Mediastinal Germ Hücreli Tümörler

Genç erişkinlerde primer ekstraparaneal germ hücreli tümörlerin en sık görüldüğü yer mediastendir (28). Seminomatöz ve nonseminomatöz tümörler olarak iki gruba ayrılır. Nonseminomatöz tümörler agresif gidiş gösterir ve kötü prognozludur (29).

Malign mediastinal germ hücreli tümörlerde primer tedavi KT'dir. Seminomatöz tümörlerde KT ya da RT almak istemeyen ve KT sonrası rezidü kitle kalan (≥ 3 cm) olgulara cerrahi yapılabilir (30). KT alamayan olgularda, RT diğer bir tedavi alternatifidir. Nonseminomatöz tümörlerde ise yoğun sisplatin içerikli KT ve tüm rezidü kitlelerin cerrahi rezeksiyonu gereklidir (31). Cerrahi yapılamayan rezidü kitlelere RT uygulanabilir. Ancak seminomatöz tümörler 30 Gy gibi düşük dozlara duyarlı iken, nonseminomatöz tümörler 60 Gy ve üstü dozların uygulanması gereklidir.

Mediastinal Nörojenik Tümörler

Arka mediasteninin en sık görülen tümörleri nörojenik tümörlerdir. Erişkinlerdeki en sık görülen nörojenik tümörler sıklıkla benign schwannoma, nörofibroma ve paragangliomalar. Malign periferik sinir kılıfı tümörü ise en sık görülen malign nörojenik tümördür. Metastaz potansiyeli yüksek olan bu tümörler oldukça kötü prognozludur. Primer tedavi cerrahidir, ancak sıklıkla tam eksizyon mümkün olmadığı için adjuvan RT tedavinin bir parçasıdır. Postoperatif mikroskopik hastalık dozunun minimum 60 Gy olması ve posterior mediasteninin spinal kord ile yakın komşuluğu nedeniyle RT uygulamasında çok dikkatli olunması gerekmektedir (32).

Radyoterapi Komplikasyonları

Kanser tedavisi sıklıkla cerrahi, KT ve RT gibi kombine tedavi yaklaşımlarını gerektirmektedir. Bu nedenle tedaviye bağlı komplikasyonlar değerlendirilirken tüm bu ek faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Mediastinal tümörlerin tedavisinde risk altındaki major organlar, kalp, akciğerler, spinal kord ve özefagusdur. Modern konformal teknikler ile (örn. yoğunluk ayarlı RT) hedef hacim dışında yer alan risk altındaki organların daha az zarar görmesi sağlanabilmektedir. Ancak henüz bu tedavilerin sonuçlarına dair elimizde yeterli veri mevcut değildir.

Radyasyona bağlı toksisitede uygulanan RT dozu ve ışınlanan hacim önemli rol oynamaktadır. Spinal kord, özefagus, trake, bronşlar, damarlar ve sinirler gibi fonksiyonel alt birimleri birbirine seri bağlı dokularda her bir alt birimin önemli rolü vardır. Bu nedenle bu kritik organların küçük bir noktasının bile yüksek doz alması ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Akciğerler gibi fonksiyonel alt birimleri paralel bağlı organlarda ise her bir alt birimden ziyade ışınlanan hacim daha önemli rol oynamaktadır (32). Tablo 1'de normal doku tolerans dozları özetlenmiştir (33). Tüm bu tolerans dozları eş zamanlı uygulanacak kemoterapötik ajanlar ile daha aşağılara çekilmektedir.

Radyasyona en hassas yapılardan biri akciğerlerdir. Radyasyona sekonder pulmoner toksisite, radyasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis ve pulmoner fonksiyonlarda azalma ile kendini göstermektedir. Akciğerlerde meydana gelen radyasyon hasarı, ışınlanan akciğer dokusu hacmine, uygulanan toplam doz ve fraksiyon şemasına bağlıdır (35, 36). Radyasyon pnömonisi tipik olarak mediastinal RT'nin tamamlanmasından 1-3 ay sonra ortaya çıkmaktadır (36). Akut radyasyon pnömonisi sıklıkla asemptomatiktir, kendi kendini sınırlar ve tam rezolüsyon ile sonuçlanır, ancak olguların küçük bir bölümünde tedaviden 6-24 ay sonra progresif pul-

Tablo 1. Radyasyon normal doku tolerans dozları

Organ	Organ Hacmi 1/3		Organ Hacmi 2/3		Organ Hacmi 3/3		Organ Hasarı
	TD _{5/5}	TD _{50/5}	TD _{5/5}	TD _{50/5}	TD _{5/5}	TD _{50/5}	
Akciğer	4500	6500	3000	4000	1750	2450	Pnomoni
Brakiyel Plexus	6200	7700	6100	7600	6000	7500	Sinir hasarı
Kalp	6000	7000	4500	5500	4000	5000	Perikardit
Özefagus	6000	7200	5800	7000	5500	6800	Striktür / Perforasyon
Spinal Kord	5000	7000	5000	7000	4700	-	-

TD_{5/5}: Beş yılda %1-5 komplikasyon oluşturan radyasyon dozu, TD_{50/5}: Beş yılda %50 komplikasyon oluşturan radyasyon dozu

moner fibrozis gelişir. Pulmoner fibrozis uzun dönemde kor pulmonale ve solunum yetmezliğine neden olabilmektedir. Dispne, non-produktif öksürük, göğüs ağrısı, ateş ve diğer patolojik nedenlerle açıklanamayan radyolojik değişikliklerin varlığında radyasyon pnömonisi mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Literatürde, yalnız RT alan olgularda, ≥ 20 Gy doz alan akciğer hacmi (V20) $> \%40$ olan olguların $\%36$ 'sında ve ortalama akciğer dozu ≥ 20 Gy olan olguların $\%24$ 'ünde grad 2 ve üzeri pnömoni geliştiği bildirilmektedir (37). Genel olarak semptomatik radyasyon pnömonisi riski ortalama akciğer dozu $>10-20$ Gy, V20 $> \%25-30$ ve V30 $> \%10-15$ olgularda artmaktadır. Radyasyon pnömonisinde uzun süreli yüksek doz steroid tedavisi uygulanmalıdır.

Mediastinal RT sonrası görülen diğer bir yan etki ise kardiyovasküler toksisitedir (38). Aritmi, valvüler hastalık, kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, kronik perikardiyal hastalık, myokard enfarktüsü riskinde artma ve kardiyak hastalığa bağlı ölüm radyasyonun uzun dönemde görülen yan etkileri arasında yer almaktadır (38, 39). Mediastinal RT kalbin tüm yapılarında inflamasyon ve progresif fibroze neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda eşik doz 30-40 Gy olarak bildirilse de, son yayınlarda 10 Gy ve altındaki dozlarda bile artmış kardiyak mortalite riski mevcuttur (40-42). Tüm kalp dozunun >30 Gy, günlük fraksiyon dozunun ise >2 Gy olması mediastinal RT sonrası kardiyak hasar riskini arttırmaktadır (43). Perikardiyal hastalıklar genellikle RT'den 6 ay-1 yıl sonra, koroner arter hastalığı ise 10-15 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Perikardiyal effüzyonlar sıklıkla asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez, ancak kalp tamponadı geliştiği takdirde perikardiyosentez yapılması gereklidir.

Mediastinal RT'nin diğer önemli geç yan etkileri arasında özellikle gelişme çağındaki çocuklarda görülen iskelet gelişiminde bozukluk (örn. skolyoz, yumuşak doku hipoplazisi) yer almaktadır. Enkondral

ossifikasyonda 10-20 Gy dozlarda inkomplet büyüme duraklaması, 20-30 Gy dozlarda ise kalıcı duraklama görülmektedir (44). Kız çocuklarında gelişmekte olan meme dokusu üzerine torasik RT'nin direk etkisi meme hipoplazisi şeklinde olmaktadır (45). Bu etki düşük RT dozlarında (<5 Gy) bile görülebilmektedir. En önemli problemlerden biri de yine özellikle pediatrik olgularda görülen artmış sekonder malignansi riskidir (46, 47).

Spinal kordda meydana gelen radyasyon hasarı geçici ya da kalıcı tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. RT'den 2-4 ay sonra ortaya çıkan ve en sık görülen geçici myelopati bulgusu "Lhermitte's işaretidir". Hastalar bu semptomu sıklıkla elektrik çarpma hissi olarak tarif etmektedirler. Tedaviden 9-15 ay sonra ortaya çıkan parestezi ve duyu değişiklikleri ise spinal kord hasarının diğer semptomlarıdır (48). Kronik progresif radyasyon myeliti ise nadiren görülmektedir. Myelopati riski, yüksek fraksiyon dozu, kısa toplam tedavi süresi, yüksek toplam RT dozu ve ışınlanan kord uzunluğu (özellikle >10 cm ise) ile ilişkili olarak artmaktadır (49).

Mediastinal tümörler nedeniyle RT uygulanan hastalarda özefagus toksisitesi sık görülmektedir. Eş zamanlı KRT ya da hiperfraksiyone RT uygulanan olguların $\%15-25$ 'inde tedaviye ara vermeyi gerektiren (hospitalizasyon ya da cerrahi müdahale) ve buna bağlı olarak lokal tümör kontrol oranlarında düşmeye neden olan \geq grad 3 akut özefajit görülmektedir (50-52). Çeşitli çalışmalarda akut özefajite neden olan kümülatif eşik doz >50 Gy olarak bildirilmektedir. Özefagus striktürü, fibroze sekonder olarak gelişen, disfaji ile kendini gösteren ve sıklıkla periyodik dilatasyona cevap veren geç komplikasyondur (53). Olguların yalnızca $\%0.4-1$ 'inde geç özefagus hasarına (örn. trakeoözefageal fistül, özefagus perforasyonu) bağlı ölüm bildirilmektedir (54, 55). Yan etkiler ile ilişkili çeşitli dozimetrik sistemler geliştirilmiş olmakla birlikte standart bir sistem henüz mevcut değildir. Akut $> \%30$ grad 2 ve üstü

özefajit, V70 %20'nin üstünde, V50 %40'ın üstünde ve V35 %50'nin üstünde ise görülmektedir (56). Emami ve ark., 2-boyutlu RT'de özefagus striktürü ve perforasyonu için TD5/5 (5 yılda %5 komplikasyona neden olan doz) ve TD50/5 (5 yılda %50 komplikasyona neden olan doz) değerlerini özefagusun üçte bir hacmi için 60 ve 72 Gy olarak bildirmişlerdir (33).

Tedaviye bağlı olarak yukarıda bahsi geçen komplikasyonların önlenmesinde modern RT teknikleri önemli rol oynamaktadır. Stereotaktik RT, 3-boyutlu konformal RT, yoğunluk ayarlı RT ve görüntü klavuzluğunda RT gibi daha konformal RT uygulamaları ile kritik normal dokuların aldığı dozlar sınırlandırılmakta ve böylece geç komplikasyonlar daha az görülmektedir. RT tekniğinin yanında, komplikasyonların engellenmesinde hastanın eğitimi ve yaşam sitalinde yaptığı değişiklikler de (örn. sigarayı bırakmak, diyetteki değişiklikler, kilo kontrolü) oldukça önemli rol oynamaktadır (57). Yüksek riskli olan hastalardaki bir diğer önemli nokta ise hayatı tehdit edebilecek olan komplikasyonların erken tanısı açısından klinisyenin uyanık olmasıdır. Örneğin, genç yaşta mediastene yönelik RT alan kız çocukları meme kanseri açısından yakın takip edilmeli ya da toraksa yönelik RT alan özellikle sigara içen olgular düşük doz toraks tomografisi ile taranmalıdır. Yine özellikle kardiyotoksik KT ve mediastinal RT alan olgularda kardiyak tarama testleri, rutin kan basıncı ölçümü ve lipid profilinin takibi yararlı olabilmektedir. Ancak henüz bu testlerin etkinliği, optimal zamanlaması ya da sıklığına ait elimizde yeterli veri mevcut değildir.

Sonuç olarak, mediastinal tümörler nedeniyle RT uygulanacak olan hastalarda hastaya ait risk faktörleri ve uygulanacak ek tedaviler göz önüne alınarak en uygun RT planı ve tekniği seçilmeli, gelişebilecek muhtemel yan etkiler açısından önleme ya da azaltma stratejileri belirlenmeli, olgular yakın takip edilmeli ve gerektiği anda uygun tedavi yaklaşımlarında bulunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Strollo DC, Rosado de Christenson ML, Jett JR. Primary mediastinal tumors. Part 1: tumors of the anterior mediastinum. *Chest* 1997;112:511-22.
2. Yamakawa Y, Masaoka A, Hashimoto T, et al. A tentative tumor-node-metastasis classification of thymoma. *Cancer* 1991;68:1984-7.
3. Regnard JF, Magdeleinat P, Dromer C, et al. Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:376-84.
4. Yagi K, Hirata T, Fukuse T, et al. Surgical treatment for invasive thymoma, especially when the superior vena cava is invaded. *Ann Thorac Surg* 1996;61:521-4.
5. Zhu G, He S, Fu X, Jiang G, Liu T. Radiotherapy and prognostic factors for thymoma: a retrospective study of 175 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1113-9.
6. Ströbel P, Bauer A, Puppe B, et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1501-9.
7. Curran Jr WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, et al. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 1988;6:1722-7.
8. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymoma: results of 241 operated cases. *Ann Thorac Surg* 1991;51:152-6.
9. Blumberg D, Port JL, Weksler B, et al. Thymoma: a multivariate analysis of factors predicting survival. *Ann Thorac Surg* 1995;60:908-14.
10. Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. *Ann Thorac Surg* 1985;39:165-9.
11. Pollack A, Komaki R, Cox JD, et al. Thymoma: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:1037-43.
12. Haniuda M, Miyazawa M, Yoshida K, et al. Is postoperative radiotherapy for thymoma effective? *Ann Surg* 1996;224:219-24.
13. Gripp S, Hilgers K, Wurm R, Schmitt G. Thymoma: prognostic factors and treatment outcomes. *Cancer* 1998;83:1495-503.
14. Urgesi A, Monetti U, Rossi G, Ricardi U, Casadio C. Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. *Radiation Oncol* 1990;19:273-80.
15. Myojin M, Choi NC, Wright CD, et al. Stage III thymoma: pattern of failure after surgery and postoperative radiotherapy and its implication for future study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:927-33.
16. Fornasiero A, Daniele O, Ghiotto C, et al. Chemotherapy of invasive thymoma. *J Clin Oncol* 1990;8:1419-23.
17. Akaogi E, Ohara K, Mitsui K, et al. Preoperative radiotherapy and surgery for advanced thymoma with invasion to the great vessels. *J Surg Oncol* 1996;63:17-22.
18. Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol* 1997;15:3093-9.
19. Bretti S, Berruti A, Loddo C, et al. Multimodal management of stages III-IVa malignant thymoma. *Lung Cancer* 2004;44:69-77.
20. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, Urba SG, Zahurak M. Preoperative chemoradiation followed by transhiatal esophagectomy for carcinoma of the esophagus: final report. *J Clin Oncol* 1993;11:1118-23.
21. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2003;76:878-84.
22. Tseng YL, Wang ST, Wu MH, et al. Thymic carcinoma: involvement of great vessels indicates poor prognosis. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1041-5.
23. Hsu HC, Huang EY, Wang CJ, Sun LM, Chen HC. Postoperative radiotherapy in thymic carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:801-5.

24. Ogawa K, Toita T, Uno T, et al. Treatment and prognosis of thymic carcinoma: a retrospective analysis of 40 cases. *Cancer* 2002;94:3115-9.
25. Mayer R, Beham-Schmid C, Groell R, et al. Radiotherapy for invasive thymoma and thymic carcinoma. *Clinicopathological review. Strahlenther Onkol* 1999;175:271-8.
26. Chahinian AP. Chemotherapy of thymomas and thymic carcinomas. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11:447-56.
27. Asbun HJ, Calabria RP, Calmes S, et al. Thymic carcinoid. *Am Surg* 1991;57:442-5.
28. Weiland K, Conley J. A primary germ cell tumor of the anterior mediastinum: a case report and discussion. *S D J Med* 2000;53:441-4.
29. Kantoff P. Surgical and medical management of germ cell tumors of the chest. *Chest* 1993;103:331-3.
30. Puc HS, Heelan R, Mazumdar M, et al. Management of residual mass in advanced seminoma: results and recommendations from the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Clin Oncol* 1996;14:454-60.
31. Kay PH, Wells FC, Goldstraw P. A multidisciplinary approach to primary non seminomatous germ cell tumors of the mediastinum. *Ann Thorac Surg* 1987;44:578-82.
32. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008;1-2106.
33. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
34. Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. *J Clin Oncol* 1994;12:1484-90.
35. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* 2001;13:242-8.
36. McDonald S, Rubin P, Philips TL, et al. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1187-203.
37. Graham M, Purdy J, Emami B, et al. Clinical dose volume-histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:323-9.
38. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, et al. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:346-56.
39. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1205-11.
40. Carr ZA, Land CE, Kleinermann RA, et al. Coronary heart disease after radiotherapy for peptic ulcer disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:842-50.
41. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6:557-65.
42. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003;160:381-407.
43. Carver JR, Shapiro LC, Andrea Ng, Jabobs L, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008.
44. Eifel PJ, Donaldson SS, Thomas PR. Response of growing bone to irradiation: a proposed late effects scoring system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1301-7.
45. Furst CJ, Lundell M, Ahlback SO, et al. Breast hypoplasia following irradiation of the female breast in infancy and early childhood. *Acta Oncol* 1989;28:519-23.
46. Neglia C, Friedman DL, Yasui A, et al. Second malignant neoplasms in five year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:618-29.
47. Trott KR, Kamprad F. Estimation of cancer risks from radiotherapy of benign diseases. *Strahlenther Onkol* 2006;182:431-6.
48. Schultheiss TE, Higgins EM, El-Mahdi HM. The latent period in radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:1109-15.
49. Rampling R, Symonds P. Radiation myelopathy. *Curr Opin Neurol* 1998;11:627-32.
50. Curran W Jr, Scott C, Langer C, et al. Phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small cell lung cancer: Initial report of RTOG 9410. *Proc ASCO* 2000;19:484a.
51. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent vs. sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2692-9.
52. Cox JD, Pajak TF, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favorable patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung: Analysis of 1244 cases from 3 RTOG trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:493-8.
53. Choi GB, Shin JH, Song HY, et al. Fluoroscopically guided balloon dilation for patients with esophageal stricture after radiation treatment. *J Vascular Intervent Radiol* 2005;16:1705-10.
54. Singh AK, Lockett MA, Bradley JD. Predictors of radiation-induced esophageal toxicity in patients with non-small cell lung cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:337-41.
55. Qiao WB, Zhao YH, Zhao YB, Wang RZ. Clinical and dosimetric factors of radiation-induced esophageal injury: Radiation-induced esophageal toxicity. *World J Gastroenterol* 2005;11:2626-9.
56. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:86-93.
57. Ng AK, Mauch PM. Late Effects of Hodgkin's Disease and Its Treatment. *Cancer J* 2009;15:164-8.