

La radioterapia en las enfermedades no malignas del aparato locomotor

Radiotherapy in the treatment of non malignant diseases

M. ALGARA*, M. MARÍN** Y A. VALLS*

SERVICIOS DE *ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA Y **ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL DE L'ESPERANÇA (IMAS). BARCELONA.

Resumen. Los autores hacen una revisión de las indicaciones y resultados obtenidos mediante la radioterapia en enfermedades del aparato locomotor, excluyendo las enfermedades proliferativas malignas. En el ámbito de los procesos inflamatorios siguen existiendo dudas respecto a su eficacia en el tratamiento de bursitis y tendinitis, por el contrario, tanto en el tratamiento sistémico inmunosupresor de la artritis reumatoide como en la formación heterotópica de hueso, su utilidad está probada. En el campo de los procesos proliferativos no malignos, el papel de la radioterapia es indudable. Los tumores desmoides o fibromatosis agresiva, el ameloblastoma, los quistes óseos aneurismáticos, los hemangiomas óseos en general y vertebrales en particular, así como en la sinovitis villonodular pigmentada, la radioterapia, administrada tras la cirugía o como tratamiento exclusivo en los enfermos inoperables o ante una recidiva es el tratamiento de elección. En el trabajo se exponen las posibles áreas de colaboración entre radioterapeutas y reumatólogos, ortopedas, traumatólogos y rehabilitadores.

Summary. The Authors present a critical review of the indications and results of radiotherapy in the treatment of non-malignant diseases of the musculoskeletal system. In inflammatory disorders, there are still controversies in the treatment of bursitis and tendinitis, whereas for immunosuppression in rheumatoid arthritis and heterotopic ossification after total hip replacement, the indications of radiotherapy are well established. In non-malignant proliferative diseases, the role of ionising radiation is clear. Aggressive fibromatoses, ameloblastoma, aneurysmal bone cyst, haemangiomas, and pigmented villonodular synovitis, radiotherapy, associated with surgical procedures or as an exclusive treatment in inoperable or relapsed patients, is the treatment of choice.

Introducción. En sus orígenes, las radiaciones ionizantes fueron utilizadas de forma indiscriminada para el tratamiento de afecciones de todo tipo (1). Más tarde, tras la segunda Guerra Mundial, el importante desarrollo de la farmacología y de la tecnología al servicio de la medicina, junto a la aparición de efectos tóxicos tardíos secundarios a la radioterapia, mantuvieron su indicación en las enfermedades malignas pero relegaron su aplicación para el tratamiento de las enfermedades benignas a casos y situaciones excepcionales.

A lo largo de los últimos 20 años, los avances realizados en el ámbito de la Radiobiología, y la experiencia clínica acumulada, han permitido un conocimiento

más amplio y profundo de esta terapéutica, que, asociados a unos notabilísimos avances tecnológicos y a la constatación de las limitaciones de los fármacos, han propiciado un replanteamiento de las posibilidades de las radiaciones en el tratamiento de enfermedades no malignas, para las que hasta hace poco estaban prácticamente proscritas.

En el texto que sigue se expone una revisión sobre las posibilidades de la radioterapia en el tratamiento de procesos inflamatorios y proliferativos no malignos del sistema músculo-esquelético y por tanto, en que ámbitos, ortopedas, traumatólogos, reumatólogos, rehabilitadores y radioterapeutas podemos colaborar para el tratamiento de nuestros pacientes.

Correspondencia:

Dr. M. Algara López
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital de l'Esperansa.
C/ S. Josep de la Montanya, 12
08024 Barcelona.
Teléfono: 284 24 55
Fax: 210 43 01
Correo electrónico:
85368@imas.imim.es.

La radioterapia. La radioterapia consiste en la utilización de las radiaciones ionizantes con una finalidad terapéutica. Dado que su mecanismo de acción básico consiste en la destrucción de células, su aplicación es utilizada predominantemente en el tratamiento de enfermedades proliferativas malignas (2-4). Su papel en el tratamiento de tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos, habitualmente asociada a la cirugía y quimioterapia es bien conocida, y ha contribuido a mejoras sustanciales en el pronóstico de estas enfermedades (5,6).

Sin embargo, su capacidad para tratar con éxito otro tipo de enfermedades, inflamatorias y proliferativas no malignas que afectan el sistema osteoarticular, es menos conocida (7,8).

En general, a pesar del riesgo incuestionable de efectos secundarios tardíos (9,10) tanto en la piel como en los tejidos blandos subyacentes, así como de carcinogenesis (11,12) y efectos genéticos (13), propios de la exposición a radiaciones ionizantes, la radioterapia continúa siendo un medio terapéutico eficaz para algunas enfermedades no malignas, cuando no responden o no pueden ser tratadas por otros medios (7,8).

Para disminuir los riesgos potenciales de los tratamientos al mínimo, los organismos internacionales (14) hacen las recomendaciones siguientes:

1.- Antes de instaurar un tratamiento con radiaciones se deben valorar cuidadosamente: la energía y calidad de la radiación, la dosis total, tasa de dosis y fraccionamiento de la pauta que se pretende utilizar, así como los órganos sensibles próximos, las técnicas de protección y la profundidad a que se encuentra la lesión.

2.- Los niños y los jóvenes sólo deben ser tratados en ocasiones excepcionales, valorando cuidadosamente los riesgos potenciales a largo término y los beneficios que se esperan obtener.

3.- Hay que evitar siempre la irradiación de órganos especialmente sensibles en cuanto a efectos a largo plazo, tales como: tiroides, ojo, gónadas, médula ósea y glándulas mamarias.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, que en general también son válidas a la hora de tratar enfermedades malignas, las radiaciones ionizantes pueden ser utilizadas con un grado razonable de seguridad.

Procesos inflamatorios.

El efecto antiinflamatorio de las radiaciones.

Mientras que administradas con dosis altas, las radiaciones ionizantes producen cambios agudos en los tejidos irradiados, secundarios a la deplección celular y al aumento de la permeabilidad capilar, aplicadas en dosis bajas, sobre tejidos infiltrados por linfocitos, pueden tener un efecto antiinflamatorio (15-17). La destrucción de las células encargadas de la producción de mediadores químicos responsables del cuadro inflamatorio, interrumpe el proceso, dando lugar a una mejora clínica sustancial. Este efecto antiinflamatorio, menos importante cuando el proceso se ha cronificado: el linfocito pierde protagonismo en los estados crónicos; puede ser utilizado en el tratamiento de algunos cuadros clínicos resistentes a los tratamientos farmacológicos (15-17).

Bursitis y Tendinitis. Consisten en procesos inflamatorios, agudos, subagudos o crónicos, que pueden localizarse en cualquier articulación. Las más frecuentes son las que afectan a la articulación del hombro, principalmente a los tendones de los músculos infra y supraespinoso y a la bursa subdeltoidea.

La radioterapia era utilizada frecuentemente pero fue sustituida por la administración de fármacos antiinflamatorios, e infiltraciones con corticoides y anestésicos locales.

La administración de 1,5-2 Gy/día hasta 6-10 Gy totales, por 2 campos opuestos o un campo anterior, incluyendo la articulación exclusivamente, acostumbra a ser eficaz en aquellas formas resistentes al tratamiento habitual, especialmente cuando son agudas o subagudas. Las formas crónicas, más resistentes, pueden beneficiarse de un tratamiento más agresivo, añadiendo 2 sesiones más tras 2 semanas de reposo (15-17).

Esta pauta de tratamiento aplicada en algunos centros no es universalmente aceptada. Algunos estudios aleatorizados (radioterapia versus placebo) no muestran diferencias en favor de la radioterapia y un 70% de los Radioterapeutas Americanos no la tratarían, o lo harían en situaciones extremas (18-21).

Formación heterotópica de hueso. La formación heterotópica de hueso u osificación heterotópica, aparece hasta en un 30% de los pacientes sometidos a artroplastia de cadera (22). Esta incidencia alcanza el 80% en aquellos enfermos con antecedentes de la enfermedad en el mismo lado o en el lado opuesto. En los pacientes con factores de riesgo, tales como osteoartritis hipertrófica, espondilitis anquilosante o hiperostosis esquelética idiopática difusa, la enfermedad se presenta con una incidencia aproximada del 60% (23).

Esta alteración, que en un 30% de los pacientes es sintomática, con dolor y disminución de la movilidad, aparece entre las 3 y 6 semanas tras la artroplastia. Generalmente, su tratamiento consiste en la administración de antiinflamatorios no esteroideos. La cirugía se utiliza en los casos muy dolorosos o invalidantes y en los pacientes que no responden al tratamiento médico.

La radioterapia también ha demostrado su eficacia en el tratamiento de esta alteración, pero sólo cuando se aplica antes de que se pueda observar la osificación ectópica a los rayos X. Los estudios realizados han permitido pasar de la administración de 20 Gy en 10 fracciones de 2 Gy una semana después de la intervención (24), a la pauta actualmente más difundida que consiste en administrar 8 Gy en sesión única, unas horas antes de la intervención (25-27).

El volumen de tratamiento, que incluye los tejidos periarticulares con márgenes generosos, alcanza desde el trocánter mayor hasta el íleon y del trocánter menor hasta el isquion, se trata por dos campos: anterior y posterior, y la dosis se calcula en plano medio.

Artritis reumatoide. Esta enfermedad inflamatoria, predominantemente articular y de origen autoinmune, puede beneficiarse de las radiaciones. El efecto inmunosupresor demostrado por las radiaciones, especialmente cuando se irradian áreas ganglionares extensas, fue aplicado para el tratamiento de esta y otras enfermedades de base autoinmunitaria durante las décadas de los 70 y 80. La técnica utilizada era la irradiación ganglionar total, la misma utilizada para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, solo que con dosis menores (20 Gy) en fracciones de 1,5-2 Gy/día (28).

Los resultados obtenidos por esta pauta, aplicada a pacientes resistentes a los tratamientos habituales (antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro y penicilamina) y por tanto candidatos a tratamiento con fármacos citostáticos-inmunosupresores, tales como azatioprina, metotrexate o ciclofosfamida, fueron buenos. Un 75% de respuestas globales, algunas de ellas de hasta 4 años de duración, y una tasa de complicaciones aceptables, especialmente infección por herpes zoster, son, en términos generales, los resultados que se contrastan en la literatura (29-32).

Sin embargo, a pesar de estos resultados, obtenidos en pacientes de mal pronóstico, esta técnica de tratamiento no parece haberse impuesto a los fármacos inmunosupresores y no es de utilización habitual.

Procesos proliferativos no malignos.

El efecto citolítico de las radiaciones, ampliamente probado en las enfermedades proliferativas malignas, también puede ser utilizado en aquellos pacientes afectados de enfermedades proliferativas benignas, sin tendencia a metastatizar, pero que, sea por su tendencia a recidivar, sea por su localización o su desarrollo, son inoperables, o cuando la intervención no haya podido ser radical.

De entre ellos, la radioterapia se utiliza como complementaria a la cirugía, en los procesos patológicos siguientes:

Tumores desmoides. Los tumores desmoides, también llamados fibromatosis agresiva, se caracterizan por su tendencia a la invasión

local, un bajo índice proliferativo y no metastatizar a distancia. Estos tumores, no encapsulados, invaden en profundidad y, dado que el dolor es un síntoma tardío, generalmente son voluminosos en el momento de la cirugía. Esta particularidad hace que, a menudo, su resección sea incompleta por afectación de los márgenes. La incidencia de recidivas oscila entre el 10 y el 100% dependiendo de si la intervención quirúrgica ha sido una resección radical, una excisión local amplia o una excisión simple (33). La intervención más frecuente es la excisión local amplia, que da lugar a un 30-90% de recidivas si no se añade un tratamiento complementario (34,35).

A pesar de que la cirugía es el tratamiento de elección, tanto de primera intención como de la recidiva, la radioterapia postoperatoria complementaria aumenta el índice de curaciones definitivas.

Además, en aquellos casos que, por su localización o infiltración de estructuras importantes, la cirugía debería ser mutilante, la radioterapia puede ser utilizada como tratamiento único con notable eficacia.

La administración de 50-60 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy/día a lo largo de 6-7 semanas, proporciona un índice de curaciones que oscila entre el 70-80% de los casos. El volumen de tratamiento debe ser generoso, incluyendo, sea todo el compartimento aponeurótico que contiene el tumor, sea el tumor primario con unos márgenes de seguridad de 5-10 cm (36-39).

Cuando se irradia el tumor primario, sin cirugía previa, el tumor regresa lentamente, a lo largo de incluso años, sin que por ello sea necesario tomar decisiones quirúrgicas precipitadas ante la sospecha de ineficacia del tratamiento administrado (38-41).

Ameloblastoma. Es un tumor de origen epitelial, que se puede originar en el revestimiento celular de un quiste dentígeno, en los restos de lámina dental o en la capa basal del órgano del esmalte. Se localiza en más del 80% de los casos en el maxilar inferior. Como en el caso anterior, el tratamiento de elección es quirúrgico. Sin embargo, aquellos pacientes con cirugía incompleta, o

lesiones irresecables o inoperables por cualquier razón, pueden ser tratados con éxito con radiaciones complementarias o como tratamiento exclusivo (42,43).

La administración de dosis totales comprendidas entre 50 y 60 Gy en 5-6 semanas tras una cirugía limitada o parcial se obtienen el control local de la enfermedad en el 80% de los casos (42,43).

Quiste óseo aneurismático. Consiste en una lesión ósea de tipo quístico, cuya cavidad está revestida de una membrana fibrosa de tipo vascular y llena de un líquido amarillento o sanguinolento.

De nuevo, el tratamiento de elección es quirúrgico, sea la resección sea el curetaje. Cuando el tratamiento es completo se alcanza la curación siempre. Sin embargo, el curetaje se asocia a un 30-60% de recidivas (44,45).

La radioterapia está indicada en las lesiones quirúrgicamente inaccesibles, o aquellas que recidivan tras el curetaje. Las lesiones de las vértebras y la pelvis son buenas indicaciones para este tratamiento.

La administración de 40 Gy en 4 semanas es el tratamiento de elección en adultos. Sin embargo, dado que buena parte de estas lesiones se diagnostican en niños y jóvenes, y dado el mayor riesgo de carcinogénesis, en estos casos es recomendable disminuir la dosis a 20-30 Gy, con lo que se obtiene un índice de curación del 90-100% de los casos (44,45).

Hemangiomas vertebrales. Las lesiones hemangiomatosas localizadas en las vértebras son frecuentes, (se observan en el 11% de las autopsias generales), pero la mayor parte de ellas son asintomáticas (46,47). En algunos casos las lesiones son dolorosas, el proceso vascular puede extenderse al espacio extradural o hay hemorragia. Los aplastamientos vertebrales no son frecuentes pero pueden dar lugar a compresión epidural.

El tratamiento quirúrgico raramente consigue la erradicación de la lesión, por lo que la radioterapia postoperatoria es prácticamente obligada.

El tratamiento exclusivo con radiaciones da buenos resultados. La administración de

20-40 Gy en 2-4 semanas con el fraccionamiento convencional, suprimen los síntomas en más del 80% de los casos (46-48).

Sinovitis Vello-nodular. La sinovitis vello-nodular pigmentada es un proceso proliferativo que afecta a las articulaciones y vainas tendinosas, especialmente de la rodilla y mano. El tratamiento de elección es quirúrgico, mediante la resección completa de la lesión. Este tratamiento tiene un índice de recidivas que puede alcanzar el 45% (49-51).

Ante esta eventualidad está indicada la radioterapia postoperatoria. Esta se puede aplicar en forma de radiación externa, con una dosis total de 34 Gy en 15 fracciones (49,50), o mediante la instilación intraarticular de Itrio-90, con una dosis total de 135 MBq (51) aunque la sinoviostesis intraarticular puede ser dificultosa por la tabicación sinovial postoperatoria de la articulación. Con este tratamiento las respuestas oscilan entre el 50 y el 90% de los casos tratados (49-51).

Discusión. Tras un período en que las radiaciones han estado prácticamente contraindicadas en el tratamiento de enfermedades no malignas, en la actualidad, aplicando la tecnología moderna y ajustando las indicaciones y dosis a los casos en que no se puede ofrecer al paciente un tratamiento mejor, la radioterapia vuelve a jugar un papel de interés.

Para juzgar la evolución del papel de la radioterapia en el contexto de la terapéutica hay que tener presentes una serie de factores que han influido su trayectoria de forma notable. En primer lugar su antigüedad. La radioterapia apenas existe desde hace 100 años por contraposición a la farmacología que médicos y pacientes tienen perfectamente integrada en su visión de la enfermedad. No es hasta la década de los 50 en que los avances técnicos tanto en la fabricación en los aparatos de radiación como los de medida de las radiaciones, asociados a la disponibilidad de los cultivos celulares, permiten la experimentación y por tanto el establecimiento de bases científicas que relacionan la dosis con los efectos

biológicos inmediatos y tardíos. De otra parte, los notabilísimos avances realizados en el campo de la farmacología han propiciado la disponibilidad de fármacos muy eficaces y, al mismo tiempo, fáciles de administrar.

Si a lo antedicho se añaden unos servicios de radioterapia, escasos, en ocasiones lejanos al paciente, saturados por enfermos neoplásicos más urgentes y el temor reverencial que existe a las radiaciones ionizantes, no es de extrañar que el protagonismo de la radioterapia haya pasado de la euforia inicial, durante los años siguientes a su descubrimiento, a un período de desprestigio general y a su aplicación exclusiva en pacientes con cáncer.

Desde el establecimiento de las bases experimentales y con el utillaje moderno, los resultados de la radioterapia han mejorado de forma sustancial, las observaciones son más precisas y han permitido disminuir y desmitificar los efectos indeseables. En consecuencia, sus indicaciones se amplían en la medida que los resultados y la evidencia las justifiquen.

Así, el riesgo de carcinogenesis, aunque indudable, es en todo caso muy bajo. En la actualidad, menos del 3% de la mortalidad por cáncer es atribuible a cualquier tipo de radiación. De este 3%, la mitad es debida a la radiación natural y el resto a alguna forma de radiación de tipo médico: diagnóstico y tratamiento con radiaciones. Así, dada la mayor utilización de las radiaciones con fines diagnósticos que terapéuticos, en general se puede considerar que, de la incidencia global de cáncer en un colectivo, sólo el 0,5% es atribuible a la radioterapia (11,12).

En conclusión, respetando las indicaciones establecidas, utilizando radiaciones de calidad (alta energía) con haces bien colimados, con técnicas cuidadosas que protejan órganos sensibles y con dosis moderadas, la radioterapia puede ser utilizada en el tratamiento de enfermedades no malignas del sistema locomotor, con un margen de seguridad suficiente, cuando otros tratamientos sean inaplicables o impliquen mutilaciones u otro tipo de riesgos. ■■■■■

Bibliografía

1. **Lazarus P.** (Ed.). Tratado General de Radiología Médica. Washington: Editorial Marín, 1931.
2. **Hall EJ.** (Ed.). Radiobiology for the Radiologist. JB Philadelphia. Lippincott Company, 1988.
3. **Steel GG, Adams GE, Horwich A.** (Ed.). The Biological Basis of Radiotherapy. Washington: Editorial Marín, Elsevier; 1989.
4. **Whiters HR, McBride WH.** Biologic Basis of Radiation Therapy. En: Pérez CA, Brady LW (Ed.): Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: Lippincott; 1998. p: 79-118.
5. **Brady LW, Montemaggi P, Horowitz SM, and Thomas PRM.** Bone. En: Pérez CA, Brady LW (Ed.). Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: Lippincott; 1998. p: 2025-37.
6. **McGinn CJ, Laurence TS.** Soft Tissue Sarcomas. En: Pérez CA, Brady LW (Ed.). Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: Lippincott; 1998. p: 2038-50.
7. **Order SE and Donaldson SS.** (Ed.). Radiation Therapy of Benign Diseases. Berlin: Springer-Verlag, 1998.
8. **Serber W, Dzeda MF, Hoppe RT.** Radiation Treatment of benign disease. En: Pérez CA, Brady LW (Ed.). Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: Lippincott; 1998. p: 2167-86.
9. **Landthaler M.** Skin Toxicity. En: Dunst J and Saber R (Ed.). Late Sequelae in Oncology. Berlin: Springer-Verlag; 1995. p:127-34.
10. **Kamprad F.** Disturbances in Growth of Bone, Muscle and Fat Tissue Following Irradiation in Childhood. En: Dunst J and Saber R (Ed.). Late Sequelae in Oncology. Berlin; Springer-Verlag, 1995. p: 251-5.
11. **Hall EJ.** Late Effects of Radiation: Carcinogenesis and Nonespecific Life Shortening. En: Hall EJ (Ed.). Radiobiology for the Radiologist. Philadelphia, Lippincott, 1988. p: 385-411.
12. **Levitt SH.** Secondary Malignancies After Radiotherapy. En: Dunst J and Saver R (Ed.). Late Sequelae in Oncology. Berlin: Springer-Verlag; 1995. p. 279-90.
13. **Hall EJ.** Late Effects of Radiation: Genetic Changes. En: Hall EJ (Ed.). Radiobiology for the Radiologist. Philadelphia: Lippincott; 1988. p: 412-26.
14. **Bureau of Radiological Health:** A Review of the Use of Ionizing Radiation for the Treatment of Benign Disease, vol 1, pp 1-2. Rockville, MD, US Department of Health, Education and Welfare. 1977.
15. **Kratzman EA, Frankel RS.** Roentgen therapy of peritendinitis calcárea of the shoulder. Radiology 1952; 59:826-30.
16. **King JC, Mahaffey CK.** Bursitis and peritendinitis: The diagnosis and treatment. South Africa Med J 1953; 56:469-74.
17. **Milone FP, Copeland MM.** Calcific tendinitis of the shoulder joint. Am J Roent Rad Ther Nucl Med 1961; 85:901-13.
18. **Plenk HP.** Calcifying tendinitis of the shoulder. A critical study of the value of x-ray therapy. Radiology 1952; 59:384-9.
19. **Goldie I, Rosengren B, Moberg E, and Hedlin E.** Evaluation of radiation treatment of painful conditions of the locomotor system. A double blind study. Acta Radiol Ther 1970;9:311-22.
20. **Valtonen EJ, Liling HG and Malmio K.** The value of roentgen irradiation in the treatment of painful degenerative and inflammatory musculoskeletal conditions. Scand J Rheum 1975;4:247-9.
21. **Order SE and Donaldson SS.** (Ed.). Radiation Therapy of Benign Diseases. Berlin: Springer-Verlag, 1998. p:28-9.
22. **Ritter MA, Vaughan RB:** Ectopic ossification after total hip arthroplasty: Predisposing factors, frequency and effect on results. J Bone Joint Surg 1977; 59A:345-51.
23. **Gregoritch SJ, Chadhe M, Pellegrini VD, Pabin R, Kantrowitz DA.** Randomized trial comparing preoperative versus postoperative irradiation for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement: Preliminary results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 30:55-62.
24. **Coventry MB, Scanlon PW.** The use of radiation to discourage ectopic bone. J Bone Joint Surg Am 1981; 63:201-8.
25. **Gregoritch SJ.** Prevention of heterotopic ossification: A paradigm for the evolving role of radiation therapy in benign disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36:981-3.
26. **Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, et al.** Prevention of heterotopic ossification about the hip: Final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:161-71.
27. **Kölbl O, Knelles D, Barthel T, Kraus U, Flentje M, Eulert J.** Randomized trial comparing early postoperative irradiation vs. the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for prevention of heterotopic ossification following prosthetic total hip replacement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39:961-6.
28. **Valls A, Algara M.** La Irradiación Ganglionar Total en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Med Clin (Barc) 1991;96:146-51.
29. **Kotzin BL, Strober S, Engleman EG, et al.** Treatment of intractable rheumatoid arthritis with total lymphoid irradiation. N Engl J Med 1981; 305:969-76.
30. **Trentham DE, Belli JA, Anderson RJ, et al.** Clinical and immunological effects of fractionated total lymphoid irradiation in refractory rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1981; 305:976-82.
31. **Field EH, Strober S, Hoppe RT et al.** Sustained improvement of intractable rheumatoid arthritis after total lymphoid irradiation. Arthritis Rheum 1983; 26:937-46.
32. **Tanay A, Field EH, Hoppe RT, et al.** Long-term follow-up of rheumatoid arthritis patients treated with total lymphoid irradiation. Arthritis Rheum 1987; 30:1-10.
33. **Acker JC, Bossen EH, Halpern EC.** The management of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26:851-8.
34. **Karakousis CP, Mayordomo J, Zografos GC, Discroll DL.** Desmoid tumors of the trunk and extremity. Cancer 1993; 72:1637-41.
35. **Zelevsky MJ, Harrison LB, Shiu MH, Armstrong JG, Hajdu SF, Brennen MF.** Combined surgical resection and Iridium-192 implantation for locally advanced and recurrent desmoid tumors. Cancer 1991; 67:380-4.
36. **McCullough WM, Parsons JT, van der Griend R, Enneking WF, Heare T.** Radiation Therapy for aggressive fibromatosis. J Bone Joint Surg 1991; 73A:717-25.
37. **Miralbell R, Suit HD, Mankin HJ, Zuckerberg LR, Stracher MA, Rosenberg AE.** Fibromatoses: From postsurgical surveillance to combined surgical and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:535-40.
38. **Leibel SA, Wara WM, Hill DR, et al.** Desmoid tumors: Local control and patterns of relapse following radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983; 9:1167-71.
39. **Sherman NE, Romsdahl M, Evans H, Zagar SG, Oswald MJ.** Desmoid tumors: A 20-year radiotherapy experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 19:37-40.
40. **Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ et al.** Individualizing management of aggressive fibromatosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40:637-45.

41. **Algara López M, Verger Fransoy E, Vadell Nadal C, Gil Gil M, Tusquets Trías de Bes I.** Tratamiento radioterápico en un tumor desmoide masivo. *Oncología* 1988; 11:409-11.
42. **Atkinson CH, Harwood AR, Cummings BJ.** Ameloblastoma of the Jaw: A reappraisal of the role of megavoltage irradiation. *Cancer* 1984; 53:869-73.
43. **Pinsdle J, Michelet V, Coustal B, et al.** Treatment of ameloblastoma of the jaws. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:994-6.
44. **Clough JR, Price CGH.** Aneurysmal bone cyst: Pathogenesis and long term results of treatment. *Clin Orthop* 1973;97:52-63.
45. **Shah V, Singhal NC, Udawat JR** Response of aneurysmal bone cyst to low doses of cobalt-60 gamma radiation with prolonged treatment. *Br J Radiol* 1978; 51:608-12.
46. **McAllister VL, Kendall BE, Bull JWD.** Symptomatic vertebral hemangiomas. *Brain* 1975; 98:71-80.
47. **Faria SL, Schlupp WR, Chiminazzo H.** Radiotherapy in the treatment of vertebral hemangiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:387-90.
48. **Schild SE, Buskirk SJ, Frick LM, et al.** Radiotherapy for large symptomatic hemangiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:729-35.
49. **O Sullivan B, Cummings B, Catton C, Bell R, Davies A, Formasies V.** Outcome following radiation treatment for high-risk pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:777-86.
50. **Gitelis S, Heligman D, Morton T.** The treatment of pigmented villonodular synovitis of the hip: a case report and literature review. *Clin Orthop* 1989; 239:154-60.
51. **Franssen MSAM, Boerbooms AMTH Karthans RP, Buys WCAM, Van De Putte LBA.** Treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee with Yttrium-90 silicate: prospective evaluation by arthroscopy, histology and 99-Tcm pertechnetate uptake measurements. *Am Rheum Dis* 1989; 48:1007-13.