

Wpływ radioterapii na wyniki leczenia chorych po amputacji piersi z powodu raka był przedmiotem badań klinicznych od wielu lat. Pierwsze z nich wskazywały na znaczne zmniejszenie częstości występowania nawrotów miejscowo-regionalnych, przy wątpliwym wpływie na czas przeżycia. Wyniki późniejszych badań randomizowanych wskazują jednak, że u chorych po amputacji piersi, które otrzymywały leczenie ogólnoustrojowe z powodu przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, uzupełniająca radioterapia pozwala na zmniejszenie odsetka nawrotów miejscowo-regionalnych oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Na poprawę wyników uzupełniającej radioterapii raka piersi wpłynęło z jednej strony upowszechnienie leczenia ogólnoustrojowego, z drugiej – poprawa jakości radioterapii. Ten drugi czynnik spowodował zmniejszenie częstości późnych objawów niepożądanych napromieniania, zwłaszcza choroby niedokrwiennej serca, zwiększającej ryzyko zgonu u chorych napromienianych w czasach stosowania aparatury ortowoltowej. Radioterapia jest leczeniem obowiązującym u wszystkich chorych po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym. Pozwala ona na znaczne zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej i zachowanie piersi u ogromnej większości leczonych w ten sposób chorych. Wyniki badań randomizowanych potwierdziły zbliżone prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego u chorych leczonych z zachowaniem piersi i poddanych amputacji. U większości chorych po oszczędzającym zabiegu operacyjnym napromienianiem objęta jest wyłącznie pierś. Ostatnio opublikowane badanie EORTC potwierdziło konieczność stosowania dodatkowej dawki na obszar łoża po usuniętym guzie nowotworowym. Zastosowanie nowoczesnych technik chirurgicznych i radioterapii pozwala na uzyskanie dobrego efektu kosmetycznego u ok. 90 proc. chorych. Precyzyjne wskazania do radioterapii, wyznaczenie odpowiedniego obszaru do napromieniania oraz sekwencja radio- i chemioterapii w leczeniu uzupełniającej raka piersi to zagadnienia, które wciąż budzą kontrowersje i wymagają rozstrzygnięcia w przyszłych randomizowanych badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe: rak piersi, radioterapia.

Rola radioterapii w leczeniu wczesnego raka piersi

The role of radiotherapy in the treatment of early breast cancer

Katarzyna Matuszewska

Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

RADIOTERAPIA PO AMPUTACJI PIERSI

Podstawowym leczeniem wczesnego raka piersi przez wiele lat pozostawała amputacja. Jednak u ok. 20–30 proc. chorych leczonych wyłącznie operacyjnie dochodziło do wznowy miejscowo-regionalnej [1]. Niekontrolowany nawrót miejscowy może stać się źródłem przerzutów odległych, a także sprawia chorym wiele przykrych dolegliwości, spośród których najczęstsze są krwawiące, ropiejące i nie gojące się owrzodzenia klatki piersiowej. Postępowi choroby towarzyszą nasilające się dolegliwości bólowe, obrzęk ramienia, a sporadycznie także porażenie spłotu ramiennego. Aby uniknąć tych dolegliwości, już od lat 30. poprzedniego stulecia stosowana była pooperacyjna radioterapia. Pierwsze randomizowane badanie kliniczne oceniające wpływ napromieniania na wyniki leczenia raka piersi rozpoczęto w 1948 r. [2]. W tym i kolejnych badaniach klinicznych z lat 50., 60. i 70. wykazano nawet 4-krotne obniżenie częstości wznów miejscowo-regionalnych u napromienianych chorych, jednak wpływ tej metody na czas przeżycia pozostawał przez wiele lat nierozstrzygnięty [3]. W opublikowanej przez Cuzicka w 1994 r. metaanalizie 8 randomizowanych badań klinicznych, w których wzięto udział 7 941 chorych, zwrócono uwagę, że przyczyną braku wydłużenia przeżycia u chorych napromienianych mogą być późne skutki niepożądane napromieniania – przede wszystkim częściej występujące choroby serca [4]. W grupie chorych napromienianych odsetek zgonów z powodu chorób serca wynosił 1,9 proc., a w grupie bez radioterapii – 1,3 proc. ($p < 0,001$). Przyczyną częściej występujących późnych objawów niepożądanych u chorych poddanych radioterapii mogła być stosowana w tamtych latach aparatura ortowoltowa, mniej dokładne techniki planowania radioterapii, napromienianie węzłów zamostkowych wyłącznie fotonami oraz stosowanie wysokich dawek frakcyjnych. W analizowanych badaniach chore nie otrzymywały żadnego uzupełniającego leczenia systemowego. Zaczęło ono odgrywać coraz większą rolę dopiero w la-

tach 70. Przez pewien czas sądzono, że będzie zapobiegać powstawaniu nie tylko przerzutów odległych, ale także wznów miejscowo-regionalnych. Jednak wkrótce okazało się, że leczenie systemowe nie ma istotnego wpływu na ryzyko nawrotu miejscowo-regionalnego. W 1997 r. zostały opublikowane wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych z Danii (DBCCG 82b) i Kanady, które spowodowały ponowne zainteresowanie uzupełniającej radioterapią [5, 6]. W badaniach tych wzięło udział odpowiednio 1 708 i 318 chorych w wieku przedmopauzalnym, z przerzutami do węzłów chłonnych pachowych, które otrzymywały również uzupełniającej chemioterapię. W badaniu duńskim potwierdzono znaczne zmniejszenie częstości wznów miejscowych pod wpływem radioterapii (9 proc. w porównaniu z 32 proc. u chorych nienapromienianych) oraz wykazano znamienne zwiększenie udziału 5-letnich przeżyć w grupie napromienianej (odpowiednio 54 proc. i 45 proc.). W badaniu kanadyjskim wyniki były podobne: obniżenie częstości wznów z 33 proc. do 13 proc. oraz poprawa udziału 5-letnich przeżyć całkowitych z 46 proc. do 54 proc. pod wpływem zastosowanej radioterapii. W 1999 r. opublikowano wyniki drugiego badania duńskiego DBCCG 82c, dotyczącego uzupełniającej radioterapii u chorych z wysokimi czynnikami ryzyka w wieku pomenopauzalnym, otrzymujących uzupełniającej hormonoterapię [7]. W badaniu tym potwierdzono rolę uzupełniającej radioterapii, uzyskując obniżenie częstości wznów miejscowo-regionalnych z 35 proc. do 8 proc. oraz poprawę przeżyć z 36 proc. do 45 proc. u chorych napromienianych. Ponieważ oba badania duńskie rozpoczęto po 1982 r., wszystkie chore otrzymały radioterapię z zastosowaniem aparatury megawoltowej i nowoczesnych technik planowania. Badania te zostały przeanalizowane łącznie pod kątem ryzyka zgonu z powodu schorzeń kardiologicznych [8]. Okazało się, że częstość zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca w grupie chorych otrzymujących uzupełniającej radioterapię i nienapromienianych była podobna (odpowiednio 0,8 proc. i 0,9 proc.).

The influence of radiotherapy on the results of treatment of patients after mastectomy has been a subject of clinical trials for many years. First trials indicated a significant reduction of loco-regional recurrence rate, but the influence on survival was doubtful. Recent trials have clearly demonstrated that adjuvant radiotherapy improves the loco-regional control and prolongs overall survival in patients who received systemic treatment due to axillary lymph node metastases. The improvement in the results of adjuvant radiotherapy in breast cancer is possibly related to more common use of systemic treatment and better radiotherapy techniques. The latter factor decreased the frequency of late side effects of radiation therapy, particularly the coronary heart disease, which was the main reason of increased mortality observed in irradiated patients in the era of ortovoltage equipment. Nowadays, breast cancer radiotherapy should be primarily carried out using megavoltage photons and electrons. Modern treatment planning techniques are obligatory, including radiation beam simulation and computer-aided dose calculations. The use of CT-scanning in treatment planning is sure to grow in importance in coming years, because maximal protection of normal tissues (e. g. heart and lungs) is especially important. The application of 50 Gy in 25 2-Gy fractions has been adopted as the standard prescription for adjuvant radiotherapy of large volumes (breast, chest wall, nodal areas). Breast irradiation is an accepted standard of care in all patients after breast-conserving surgery. It reduces the risk of intramammary tumor recurrence and enables breast preservation in the majority of patients. Randomised trials have established that survival rates after conservative surgery and breast irradiation are equivalent to those observed after modified radical mastectomy. In most of the patients after breast-conserving surgery only the breast is irradiated using the dose of 50 Gy in 25 fractions. Boost doses to smaller volumes at higher risk of recurrence are usually advised and consist of 10–20 Gy fractionated external beam radiotherapy or brachytherapy. Recently published EORTC trial confirmed that the boost to the tumor bed improves local control. Due to application of modern surgery and radiotherapy techniques good cosmetic results are

W 2000 r. ukazało się kilka metaanaliz, oceniających wpływ pooperacyjnej radioterapii na wyniki leczenia raka piersi [9–11]. Analiza opublikowana przez *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* [9] objęła 40 badań klinicznych, dotyczących pooperacyjnej radioterapii przeprowadzonej w latach 1962–1984 u prawie 20 tys. chorych. Metaanaliza ta zawierała bardzo niejednorodne grupy chorych, u których stosowane były różne techniki operacyjne i radioterapii, różne były wskazania do napromieniania i schematy chemioterapii. Najpewniej dlatego nie udało się wykazać statystycznie znamiennej poprawy przeżyć u chorych napromienianych. Autorzy pracy wykazali, że 13-procentowemu zmniejszeniu rocznego ryzyka zgonu z powodu raka piersi towarzyszyło 21-procentowe zwiększenie rocznego ryzyka zgonu z innych przyczyn (przede wszystkim z powodu choroby niedokrwiennej serca w II dekadzie obserwacji).

Druga metaanaliza, przedstawiona przez Whelana i wsp. [10], dotyczyła chorych po amputacji piersi, które były losowo dobrane do grupy otrzymującej uzupełniającą chemioterapię lub chemioradioterapię. Okazało się, że radioterapia znamienne zmniejszała ryzyko zgonu. W analizie wieloczynnikowej czas od zabiegu do rozpoczęcia radioterapii (<6 vs >6 mies.) oraz rodzaj radioterapii (ortovoltowa vs megavoltowa) okazały się być czynnikami znamienne wpływającymi na wyniki leczenia. Analiza ta potwierdziła sugestię, że stosowana dawniej aparatura i techniki napromieniania mogły niekorzystnie wpływać na odległe wyniki leczenia.

W trzeciej metaanalizie, Van de Steene i wsp. [11], ponownie poddali ocenie badania rozważane wcześniej przez EBCTCG. W analizie jednoczynnikowej okazało się, że rok rozpoczęcia badania (przed vs po 1970), liczba chorych biorących w nim udział (<200 vs >600) oraz dawka frakcyjna (1,8–2,5 Gy vs >2,75) wpływały znamienne na czas przeżycia chorych. Na podstawie tej informacji z dalszej analizy wyłączono badania, które przeprowadzono przed 1970 r. i w których wzięło udział mniej niż 400 chorych. W 7 po-

zostałych badaniach obejmujących 7 840 chorych wykazano, że w wyniku wprowadzenia do radioterapii aparatury megavoltowej, rozwoju radiobiologii i dozymetrii oraz zastosowania nowoczesnych systemów planowania zmniejszyło się ryzyko objawów niepożądanych. W efekcie uzyskano znamienne wydłużenie czasu przeżycia w grupach chorych napromienianych.

Wskazania do uzupełniającej radioterapii

W pooperacyjnej radioterapii istnieje wciąż wiele zagadnień kontrowersyjnych. Obejmują one przede wszystkim odpowiedni dobór chorych, obszar napromieniania oraz kolejność leczenia w skojarzeniu napromieniania z chemioterapią [12]. Obecnie w rutynowym postępowaniu większość autorów zaleca napromienianie klatki piersiowej i okolic węzłowych po amputacji piersi w następujących sytuacjach [13]:

- ▶ zajęcie przerzutami co najmniej 4 pachowych węzłów chłonnych,
- ▶ naciekanie torebki węzła lub tkanki tłuszczowej,
- ▶ guz o średnicy większej niż 5 cm lub naciekający skórę lub mięśnie ściany klatki piersiowej,
- ▶ obecność nacieku nowotworowego w linii cięcia chirurgicznego,
- ▶ zajęcie przerzutami 1–3 węzłów chłonnych u chorych w wieku przedmenopauzalnym (do rozważenia).

Technika napromieniania i dawkowanie

W zależności od wskazań napromienianie może obejmować ścianę klatki piersiowej, okolicę nadobojczykową, pachową i węzły zamostkowe. Chore układane są zwykle na specjalnej podstawie, z odwiedzionym ramieniem opartym na podpórce, aby zapewnić powtarzalność pozycji w czasie każdej frakcji napromieniania (fot.). Kąt uniesienia podstawki powinien być regulowany w celu indywidualnego wyrównania pochylenia klatki piersiowej.

Ściana klatki piersiowej jest zwykle napromieniana wiązką elektronową z przyspie-



Fot. Ułożenie chorej w czasie radioterapii

obtained in approximately 90 proc. of patients.

The issues of optimal indications for adjuvant radiotherapy, regions to treat and the accurate sequence of radio- and chemotherapy remain controversial and need to be solved in future randomised trials.

Key words: breast cancer, radiotherapy.

szacza liniowego o energii 4–12 MV, techniką jednego pola na wprost. Obszar do napromieniania wyznaczany jest za pomocą symulatora, przy czym dla prawidłowego dobru energii promieniowania, kąta wiązki i oszacowania dawek na narządy krytyczne (płuca i serce) wskazane jest użycie komputerowego systemu planowania. Technika ta jest korzystna szczególnie wówczas, kiedy ściana klatki piersiowej jest płaska, a jej grubość równomierna. Miejsca o mniejszej grubości klatki piersiowej powinny być wyrównywane tzw. bolusami. Rzadziej stosowaną techniką napromieniania ściany klatki piersiowej jest zastosowanie dwóch przeciwnych tangencjalnych wiązek fotonów ^{60}Co lub fotonów z przyspieszacza liniowego o energii 4–6 MV.

Planowanie napromieniania okolicy nadobojczykowej i pachowej odbywa się za pomocą symulatora. Węzły chłonne nadobojczykowe są położone powierzchownie, dlatego w napromienianiu tej okolicy stosuje się jedno przednie pole fotonowe. Wiązka może być odchylna od pionu o 5–10° w bok, w celu ominięcia przełyku i rdzenia kręgowego. W polu napromieniania osłania się indywidualnie głowę kości ramiennej oraz czasami krtań. Węzły chłonne pachowe, szczególnie węzły szczytu pachy są położone głębiej, dlatego w większości ośrodków obszar ten napromienia się dodatkowo z pola tylnego. Pole to jest szczególnie zalecane u chorych z licznymi przerzutami do węzłów chłonnych lub z wątpliwą doszczętnością chirurgiczną (np. przejście nacieku przez torebkę węzła). Zalecaną dawką po zabiegu operacyjnym jest 45–50 Gy w dawkach dziennych po 1,8–2 Gy podawanych przez 5 dni w tyg. w ciągu ok. 5 tyg.

W przypadku umiejscowienia guza w centralnej lub przyśrodkowej części piersi, szczególnie kiedy równocześnie obecne są przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, niektórzy autorzy zalecają napromienianie węzłów zamostkowych. Ich dokładna lokalizacja jest trudna. Na podstawie danych z NMR uważa się, że u większości chorych są one położone pomiędzy 2,25 a 3,6 cm od linii środkowej ciała, w rzucie 4 pierwszych przestrzeni międzyżebrowych [14]. Obecnie obszar ten napromienia się nowoczesnymi technikami, z wykorzystaniem mieszanej wiązki fotonowo-elektronowej. Mimo to napromienianie węzłów zamostkowych zawsze wiąże się ze zwiększeniem dawki na płuca i serce o co najmniej 10 proc. [14, 15]. Uzyskanie optymalnego rozkładu dawki może przynieść zastosowanie techniki intensywnej modulacji wiązki. Dotychczas nie udało się jednak udowodnić wpływu napromieniania węzłów zamostkowych na poprawę wyników radioterapii w raku piersi [12]. Zagadnienie to jest przedmiotem co najmniej dwóch dużych prospektywnych badań z losowym doбором chorych (badanie francuskie i EORTC).

Objawy niepożądane

Radioterapia na okolicę ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych

jest zwykle dobrze tolerowana. W czasie leczenia chore odczuwają zmęczenie, a powyżej drugiego tygodnia skarżą się na rumień i świąd skóry w napromienianym obszarze, zwykle najbardziej nasilony w obrębie pola elektronowego i w fałdzie pachowym. W ostatniej fazie napromieniania może także wystąpić złuszczenie wilgotne. Znacznie rzadziej dochodzi do zapalenia przełyku, co klinicznie objawia się bólem w czasie przełykania.

Najczęstszym późnym powikłaniem po zabiegu operacyjnym i radioterapii okolicy nadobojczykowo-pachowej jest obrzęk ramienia. Ryzyko obrzęku zależy od rozległości wycięcia pachowych węzłów chłonnych [16]. Po usunięciu częściowym do obrzęku dochodzi u ok. 10 proc. chorych, podczas gdy po resekcji węzłów wszystkich trzech pięt – u 30–40 proc. Znacznie poważniejszym powikłaniem późnym jest porażenie splotu ramiennego, jednak występuje ono rzadko, jeśli nie jest przekroczona dawka frakcyjna 2 Gy. Występowanie objawów niepożądanych ze strony płuc i serca jest ściśle zależne od techniki radioterapii. W miększu płucnym w obszarze napromienianym dochodzi do zwłóknienia, co czasem wiąże się z niewielkim zmniejszeniem pojemności życiowej. Przy napromienianiu lewej strony klatki piersiowej, przednia część mięśnia sercowego otrzymuje dawkę promieniowania, która może zwiększyć ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Zastosowanie nowoczesnych technik radioterapii pozwala znacznie zmniejszyć ryzyko występowania tego groźnego powikłania [17].

Poważnym powikłaniem występującym wiele lat po napromienianiu jest indukcja wtórnych nowotworów, głównie mięsaków, białaczek i czerniaka skóry. Jak dotąd nie stwierdzono jednoznacznie wzrostu częstości występowania raka drugiej piersi w wyniku radioterapii pooperacyjnej. Wyniki ostatnich opracowań wskazują, że ryzyko ich powstania jest wyższe o 4,4–6,5 proc. w ciągu 10–15 lat po leczeniu [18]. Odnotowano też wzrost ryzyka zachorowania na raka płuca u napromienianych palaczek tytoniu.

ROLA RADIOTERAPII W UZUPEŁNIENIU OSZCZĘDZAJĄCEGO ZABIEGU OPERACYJNEGO

Radioterapia jest zalecana u wszystkich chorych na naciekającego raka piersi po miejscowym wycięciu guza nowotworowego. Ma ona na celu zmniejszenie ryzyka wznowy miejscowej, zmuszającej na ogół do amputacji piersi. Skuteczność radioterapii po zabiegach oszczędzających została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych [19–22]. Wykazały one, że odsetek wznów w grupie chorych napromienianych był 4–7-krotnie niższy w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie chirurgicznie. Równocześnie czas przeżycia chorych leczonych z zachowaniem piersi nie różni się od wyników uzyskiwanych po radykalnej lub zmodyfikowanej amputacji piersi. Oprócz wyleczenia,

celem oszczędzającego leczenia raka piersi jest również uzyskanie zadowalającego efektu kosmetycznego. Efekt ten warunkuje przede wszystkim technika operacyjna i jakość radioterapii oraz w mniejszym stopniu zastosowanie pooperacyjnej chemioterapii. U chorych otrzymujących chemioterapię objawy niepożądane napromieniania mogą występować częściej i być bardziej nasilone. Problem ten dotyczy przede wszystkim chorych otrzymujących antracykliny.

Napromienianie jako element zabiegu oszczędzającego obejmuje zawsze całą pierś. U niektórych chorych konieczne jest ponadto napromienianie obszaru węzłów chłonnych nadobojczykowych i pachowych. Wskazania i technika napromieniania tych okolic są identyczne jak w przypadku chorych po amputacji. Pierś napromieniana jest techniką dwóch pól przeciwległych tangencyjnych, wiązką fotonów emitowanych przez przyspieszacz liniowy o energii 4–6 MV lub przez bombę kobaltową. Najlepszy rozkład dawki uzyskuje się w planowaniu komputerowym. Jest wówczas możliwe zastosowanie klinów lub kompensatorów tkankowych, które poprawiając dokładność napromieniania poprawiają też efekt kosmetyczny. Standardowa dawka napromieniania wynosi 45–50 Gy w konwencjonalnych frakcjach po 1,8–2 Gy. Większość wznów miejscowych stwierdza się w pobliżu łoża po guzie pierwotnym, dlatego na tę okolicę podaje się dodatkową dawkę 10–20 Gy (*boost*), stosując wiązkę elektronową lub brachyterapię śródkankową. W precyzyjnej lokalizacji łoża pomocne są cieniujące klipsy umieszczone w czasie zabiegu operacyjnego. W ostatnio opublikowanym randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez EORTC ostatecznie potwierdzono celowość dodatkowego napromieniania łoża po wyciętym guzie nowotworowym [23]. Do wznowy miejscowej w ciągu 5 lat doszło u 7,3 proc. chorych napromienianych jedynie na okolicę piersi dawką 50 Gy i u 4,3 proc. chorych, które otrzymały dodatkowo 16 Gy na łożę ($p < 0,001$). Największą korzyść odniosły chore poniżej 40. roku życia, u których udział nawrotów wynosił odpowiednio 19,5 proc. i 10,2 proc.

Napromienianie piersi jest oszczędzającym zabiegiem chirurgicznym jest dobrze tolerowane. Poza niewielkim uczuciem zmęczenia, najczęściej obserwuje się obrzęk piersi i popromienne zapalenie skóry, któremu czasem towarzyszy złuszczenie wilgotne. Obrzęk piersi może utrzymywać się nawet od 6 do 12 mies. po napromienianiu. Inne późne objawy niepożądane radioterapii, takie jak zwłóknienie i retrakcja piersi, teleangiektazje i przebarwienia skóry mogą pogarszać efekt kosmetyczny leczenia. W przypadku napromieniania wyłącznie piersi, objętość mięszu płucnego, który ulega popromiennemu zwłóknieniu jest zwykle niewielka i nie powoduje zaburzeń oddychania. Przy lewostronnej lokalizacji zmian w obrębie objętości napromienianej może znaleźć się część przedniej ściany serca. Ograniczenie dawki na ten narząd wymaga starannego planowania w trójwymiarowym systemie komputero-

wym. Według Sarina i wsp. [24] czynnikami wpływającymi na efekt kosmetyczny leczenia oszczędzającego jest lokalizacja guza (kwadrant górny zewnętrzny vs pozostałe), wielkość guza, technika radioterapii (kobalt bez klinów vs 6 MV z klinami), dawka frakcyjna (1,8–2 Gy vs 2,5 Gy), oraz typ i dawka *boostu*. Napromienianie regionalnych węzłów chłonnych wiąże się również ze wzrostem ryzyka powikłań popromiennych.

PODSUMOWANIE

Nowoczesna radioterapia stosowana wraz z chemioterapią w uzupełnieniu amputacji piersi poprawia wyniki leczenia: zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowo-regionalnego, wydłuża czas przeżycia i poprawia jakość życia chorych.

Leczenie z oszczędzeniem piersi wymaga indywidualnego podejścia w celu zmniejszenia do minimum ryzyka wznowy miejscowej i równocześnie uzyskania jak najlepszego efektu kosmetycznego. Zasięg leczenia chirurgicznego i intensywność radioterapii powinny uwzględniać dokładną ocenę czynników zwiększających ryzyko wznowy miejscowej. W przypadku istnienia niekorzystnych czynników rokowniczych, najważniejszym celem powinno być uzyskanie miejscowego wyleczenia, nawet kosztem gorszego efektu kosmetycznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. *Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without Tamoxifen without irradiation: Experience of the Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol 1999; 17: 1689-700.
2. Jones JM, Ribeiro GG. *Mortality patterns over 34 years of breast cancer patients in a clinical trial of postoperative radiotherapy*. Clin Radiol 1989; 40: 204-7.
3. Rutqvist LE, Pettersson D, Johansson H. *Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomised clinical trial*. Radiother Oncol 1993; 26: 104-10.
4. Cuzick J, Stevard H, Rutqvist LE, et al. *Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy*. J Clin Oncol 1994; 12: 447-53.
5. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. *Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial*. N Engl J Med 1997; 337: 949-55.
6. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. *Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer*. N Engl J Med 1997; 337: 956-62.
7. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. *Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal women with breast cancer patients given adjuvant Tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial*. Lancet 1999; 353: 1641-8.
8. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, et al. *Morbidity and mortality of ischemic heart disease in 3083 high risk breast cancer patients given adjuvant systemic treatment with or without postmastectomy irradiation*. Radiother Oncol 1998; 48: S120.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. Lancet 2000; 355: 1757-70.
10. Whelan TJ, Julian J, Wright J, et al. *Does loco-regional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis*. J Clin Oncol 2000; 18: 1220-29.

11. Van de Steene J, Soete G, Storme G, et al. *Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link*. Radiother Oncol 2000; 55: 263-72.
12. Harris JR, Halphin-Murphy P, McNeese M, et al. *Consensus statement on postmastectomy radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 989-90.
13. Jassem J. *Rak sutka. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Springer PWN, Warszawa 1998.
14. Scrimger RA, Connors SG, Halls SB, et al. *CT-targeted irradiation of the breast and internal mammary lymph nodes using a 5-field technique*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 983-9.
15. Arthur DW, Arnfield MR, Warwicke LA, et al. *Internal mammary node coverage: an investigation of presently accepted techniques*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48: 139-46.
16. Larson D, Weinstein M, Goldberg I, et al. *Oedema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 1575-82.
17. Rutqvist LE, Lax I, Forander T, et al. *Cardiovascular mortality in a randomised trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22: 887-96.
18. Zellars R, Frassica D. *Radiation therapy in the management of breast cancer: an annual review of selected publications*. Curr Opin Oncol 2001; 13: 431-5.
19. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. *Eight-year results of a randomised trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer*. N Engl J Med 1989; 320: 822-8.
20. Liljegren G, Holmberg M, Adami HO, et al. *Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: five-year results of a randomised trial*. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 717-22.
21. Clark RM, McColloch PB, Levine MN, et al. *Randomised clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer*. J Natl Cancer Inst 1992; 84: 683-9.
22. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. *Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast*. N Engl J Med 1993; 328: 1587-9.
23. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. *Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation*. N Engl J Med 2001; 345: 1378-87.
24. Sarin R, Dinshaw KA, Skrivastava SK, et al. *Therapeutic factors influencing the cosmetic outcome and late complications in the conservative management of early breast cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 285-92.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. med. Katarzyna Matuszewska

Klinika Onkologii i Radioterapii

Akademia Medyczna

ul. Dębinki 7

80-211 Gdańsk

e-mail: kmateusz@amag.gda.pl

tel. (058) 349 22 76

Praca została zaprezentowana podczas X Konferencji Naukowo-Szkoleniowej Wczesny rak piersi: wyzwanie diagnostyczno-terapeutyczne, która odbyła się 13 marca 2002 r. w Gdańsku.