

Ocena tolerancji radykalnego leczenia promieniami chorych na raka piersi powyżej 75. roku życia

Evaluation of radical radiotherapy tolerance in breast cancer patients over 75

Łukasz Kleszyk, Hubert Urbańczyk

Zakład Radioterapii Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach;
kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Leszek Miszczuk

Przeгляд Menopauzalny 2012; 2: 103–107

Streszczenie

Wstęp: Podczas radioterapii chorych na raka piersi problemem są odczyny popromienne – zarówno wczesne (głównie skórne), występujące podczas leczenia oraz krótko po leczeniu promieniami, jak i późne, ujawniające się od kilku do kilkudziesięciu miesięcy od jego zakończenia.

Cel pracy: Celem badania była ocena tolerancji radykalnej radioterapii u chorych na raka piersi w wieku powyżej 75 lat.

Materiał i metody: Retrospektywną analizę przeprowadzono w grupie 44 pacjentek w wieku powyżej 75 lat (od 75. do 85. roku życia, mediana 77 lat), poddanych radykalnej radioterapii w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach w latach 2008–2009. Leczenie operacyjne zastosowano u 42 chorych (95,5%). Amputację piersi wykonano u 37, natomiast zabieg oszczędzający u 5 chorych. W 2 przypadkach zastosowano samodzielną radioterapię. Dawka całkowita zawierała się w przedziale 44–70 Gy z medianą o wartości 50 Gy, a dawka frakcyjna 2–2,5 Gy (mediana 2 Gy). U większości chorych (75%) napromieniano także regionalny układ chłonny pachy i nadobojcza. Czas radioterapii wynosił od 21 do 67 dni (mediana 35 dni).

Toksyczność leczenia oceniano wg skali EORTC/RTOG, natomiast analiza statystyczna została przeprowadzona z wykorzystaniem statystyki opisowej za pomocą programu Statistica.

Wyniki: Ostry skórny odczyn popromienny odnotowano u 41 (93%) chorych, przy czym u większości (78%) maksymalne jego nasilenie określono na I stopień. Stopnie II i III prezentowały się odpowiednio u 10% i 12%, a ich wystąpienie związane było ściśle z klinicznie uzasadnioną eskalacją dawki całkowitej. Mediana czasu od momentu rozpoczęcia radioterapii do wystąpienia ostrego odczynu skórniego wynosiła 23 dni (w przedziale 10–50 dni). Ostry odczyn hematologiczny (anemia, leukopenia, trombocytopenia) zdiagnozowano u 8 (18%) badanych, przy czym największe jego nasilenie określono na I stopień, a czas od rozpoczęcia radioterapii do jego wystąpienia zawierał się w przedziale 17–83 dni z medianą wartości 47,5 dnia. Późny płucny odczyn popromienny w stopniu pierwszym (sporadyczna duszność wysiłkowa) odnotowano u jednej pacjentki. Czas od zakończenia radioterapii do jego wystąpienia wynosił 202 dni. Wśród obserwowanych chorych u 5 (11,5%) skrócono radioterapię, natomiast u jednej pacjentki zastosowano przerwę z powodu nasilenia odczynów skórnych.

Wnioski: Nowoczesna radioterapia jest bezpieczną i dobrze tolerowaną metodą radykalnego leczenia chorych na raka piersi, niezależnie od jej charakteru – uzupełniającego lub samodzielnego, co ma szczególne znaczenie u starszych pacjentek, często obciążonych internistycznie, zdyskwalifikowanych od leczenia operacyjnego i/lub systemowego.

Słowa kluczowe: rak piersi, odczyn popromienny, tolerancja radioterapii.

Summary

Introduce and aim of the study: A common problem during radiotherapy of breast cancer patients, is both early (mainly skin reactions) and late (occurring withing months to years after treatment completion) normal

Adres do korespondencji:

Łukasz Kleszyk, Zakład Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

tissue toxicity. This study aims to evaluate the tolerance of radical radiotherapy in patients with breast cancer aged over 75 years.

Material and methods: Retrospective analysis was performed on a group of 44 patients over 75 (ranging from 75 to 85 years old, median 77 years), treated with radical radiotherapy to the chest wall, in Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology in Gliwice between 2008 and 2009. Surgical treatment was performed in 42 patients (95,5%). A breast amputation was performed in 37 patients, 5 patients had undergone breast conserving surgery (BCT). Two patients were treated with radiotherapy alone. Total dose ranged from 44 to 70 Gy with a median of 50 Gy. Fractional dose ranged from 2 to 2.5 Gy (median 2 Gy). Most patients (75%) also received radiotherapy to supraclavicular and axillar lymph nodes. Total treatment time ranged from 21 to 67 days (median 35 days).

Toxicity was assessed using the EORTC / RTOG scale, statistical analysis was performed using descriptive statistics in Statistica.

Results: Acute skin toxicity was noted in 41 (93%) patients, the majority (78%) presented grade I effects. 10% and 12% of all patients presented respectively grade II and III effects and their occurrence was related closely to the total dose escalation. Median time for an acute skin reaction to occur was 23 days (ranging from 10 to 50 days). Acute grade I hematologic toxicity (anemia, leucopenia, thrombocytopenia) was diagnosed in 8 (18%) patients, occurring between 17 and 83 (median 47,5) days from the start of the treatment. Late grade I pulmonary toxicity (sporadic exertional dyspnea) was reported in one patient, occurring 202 days after completion of the treatment. One patient required a break during radiotherapy, 5 patients (11.5%) had the total dose reduced due to increased skin toxicity.

Conclusions: Modern radiotherapy is a safe and well tolerated method of radical breast cancer treatment, whether adjuvant or alone, which is especially important in elderly patients disqualified from surgical and/or systemic treatment.

Key words: breast cancer, treatment toxicity, tolerance of radiotherapy.

Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet i przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe. U mężczyzn występuje bardzo rzadko. Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana. Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi są: płeć żeńska, starszy wiek, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*) [1–3].

W leczeniu raka piersi używa się trzech podstawowych metod stosowanych w onkologii – chirurgii, radioterapii oraz chemioterapii, które w zależności od zaawansowania procesu chorobowego, stanu ogólnego chorej itp. są wykorzystywane samodzielnie lub częściowo w postaci skojarzonej, głównie sekwencyjnej [1, 4, 5].

Podczas leczenia promieniami chorych na raka piersi głównym zmartwieniem lekarza onkologa radioterapeuty są odczyny popromienne – zarówno te wczesne (głównie skórne), występujące podczas oraz krótko po radioterapii, jak i późne, ujawniające się w przedziale miesiące – lata od zakończenia leczenia promieniami.

Pomimo wielkiego postępu techniki w sposobie dostarczania dawki do obszarów tarczowych z towarzyszącą

ochroną narządów krytycznych, w obszarze napromienianym zawsze znajduje się skóra. Popromienne zapalenie skóry będące skutkiem działania promieniowania jonizującego na skórę jest istotnym klinicznie problemem w leczeniu pacjentów, gdyż (w razie dużego nasilenia) może prowadzić do przerw w radioterapii, które niekorzystnie wpływają na ostateczny wynik terapeutyczny.

Najpowszechniejszym późnym powikłaniem radioterapii klatki piersiowej oraz układu chłonnego pachy i nadobojcza, zwłaszcza w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym, jest obrzęk ramienia. Związane jest to zazwyczaj z zaburzeniem odpływu chłonki. Groźniejszym powikłaniem jest porażenie splotu barkowego, jednak zdarza się ono bardzo rzadko i tylko przy dużych dawkach promieniowania. Podczas napromieniania klatki piersiowej może dojść także do uszkodzenia płuc oraz serca, jednak te działania niepożądane zostały praktycznie całkowicie wyeliminowane dzięki stosowaniu nowoczesnych technik radioterapii, które znacznie minimalizują docierającą do tych narządów dawkę. Bardzo rzadko zdarza się obecnie, że na skutek radioterapii dochodzi do włóknienia płuc, jednak trzeba liczyć się z tym powikłaniem. Zazwyczaj prowadzi to do niewielkiego zmniejszenia pojemności płuc, jednak nie jest to odczuwane w żaden sposób przez pacjentkę. Może dojść do poszerzenia lewej komory serca, co powoduje zwiększenie ryzyka rozwoju choroby niedokrwiennej. Przy obecnej nowoczesnej technice radioterapii powikłania sercowe i płucne zdarzają się niezmiernie rzadko.

Do powikłań późnych popromiennych należą także efekt teratogeny i kancerogeneza popromienna. Ty-

powym rakiem popromiennym jest rak wrzecionowaty skóry, który rozwija się wyłącznie w skórze wcześniej napromienianej, często wykazującej cechy zwłóknienia lub teleangiektazji popromiennych.

Do wyidukowanych (niezmiernie rzadkich) nowotworów wtórnych należą także mięsaki, białaczki oraz czerniaki skóry. U palaczek po napromieniowaniu z powodu raka piersi zwiększa się także prawdopodobieństwo wystąpienia raka płuc. Mimo że tylko u niewielkiego odsetka kobiet po napromieniowaniu dojdzie do powstania wtórnych nowotworów, ryzyka wystąpienia tego groźnego i bardzo odległego powikłania nie da się w pełni wyeliminować [1, 5–7].

Istnieje niewiele doniesień koncentrujących się na temacie mechanizmu powstawania odczynu popromiennego oraz tolerancji radykalnego leczenia promieniami u chorych na raka piersi w podeszłym wieku, stąd przekonanie autorów o przydatności i oryginalności niniejszej publikacji.

Celem obecnego badania jest ocena tolerancji (częstości i nasilenia odczynów popromiennych) radykalnego leczenia promieniami chorych na raka piersi w wieku powyżej 75 lat.

Materiał i metody

W badaniu retrospektywnym przeanalizowano dane kliniczne 44 pacjentek w wieku powyżej 75 lat (od 75. do 85. roku życia, mediana 77 lat), leczonych promieniami z intencją radykalną w Centrum Onkologii – Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Gliwicach w latach 2008–2009. Do leczenia zakwalifikowano chore w dobrym stanie ogólnym, który oceniano w skali ZUBROD. W badaniu pierwszorazowym wynik „0” uzyskało 26 pacjentek (59%), natomiast wynik „1” 19 chorych (41%). Czas, który minął od wystąpienia pierwszego objawu do rozpoczęcia leczenia onkologicznego, zawierał

się w przedziale od 1 miesiąca do 5 lat z medianą 3,5 miesiąca. Pierwotny wymiar guza w chwili podjęcia leczenia wynosił 6–111 mm, z medianą 25 mm. Pierwotne zaawansowanie określono wg skali TNM. Cechą T1 wykazano się 10 pacjentek (23%), T2 – 18 (41%), T3 – 7 (16%) i T4 – 9 (20%). Zajęte węzły chłonne wykazano u 30 pacjentek (68%). Przerzutów odległych nie odnotowano u żadnej badanej. Zabiegowi chirurgicznemu poddano 42 chore (95,5%), z czego amputację przeprowadzono u 37, natomiast zabieg o charakterze oszczędzającym u 5 chorych. Znamiennej większość pooperacyjnych badań histopatologicznych cechowała się rozpoznaniem raka przewodowego naciekającego. Leczenie systemowe przeprowadzono u 28 badanych (63,5%). Przeprowadzone leczenie promieniami u wszystkich pacjentek miało formę wyłącznie teleterapii, której dawka całkowita zawierała się w przedziale 44–70 Gy, z medianą o wartości 50 Gy. Dawka frakcyjna znajdowała się w przedziale 2–2,5 Gy (mediana 2 Gy). U większości pacjentek (75%) do obszaru napromienianego włączono regionalny układ chłonny pachy i nadobojcza. W przypadku badanej grupy pacjentek czas leczenia promieniami wynosił 21–67 dni (mediana 35 dni).

Pacjentki włączone do badania monitorowano przez całą radioterapię, a po jej zakończeniu podczas regularnych kontroli kolejno w 3., 6. i 12. miesiącu po zakończeniu leczenia promieniami.

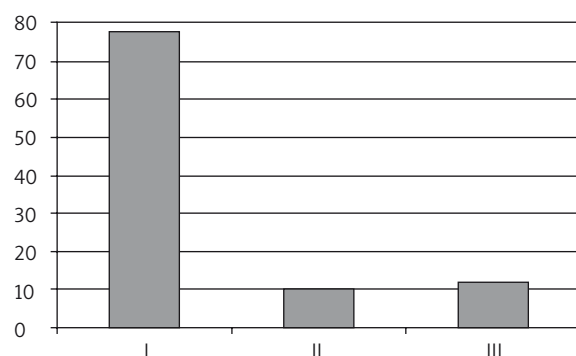
Toksyczność leczenia promieniami oceniano wg skali EORTC/RTOG, natomiast analiza statystyczna została przeprowadzona z zastosowaniem statystyki opisowej za pomocą programu Statistica.

Wyniki

Ostry odczyn popromienny o charakterze skórny wystąpił u 41 pacjentek (93%), przy czym u większości (78%) maksymalne jego nasilenie określono na I sto-

Tab. I. Skala oceny stanu ogólnego wg ZUBROD

Wynik w skali ZUBROD	Charakterystyka stanu ogólnego
0	prawidłowa aktywność
1	średniego stopnia ograniczenie aktywności fizycznej i zdolności do pracy; nie musi leżeć
2	niezdolność do wykonywania pracy, zachowana zdolność samoobsługi, zwiększenie konieczności pomocy osób drugih; spędza w łóżku mniej niż 50% dnia
3	niezdolność do samoobsługi, konieczność stałej pomocy lub hospitalizacji; spędza w łóżku więcej niż 50% dnia
4	chory obłożnie z powodu objawów choroby nowotworowej
5	zgon



Ryc. 1. Procentowy rozkład nasilenia ostrego skórny odczynu popromiennego w badanej grupie

pień. Stopnie II i III prezentowały się odpowiednio: 10% i 12%, a ich wystąpienie związane było ściśle z klinicznie uzasadnioną eskalacją dawki całkowitej. U jednej pacjentki z odczynem skórny w III stopniu nasilenia zastosowano tygodniową przerwę w radioterapii w celu wygojenia zmian. Mediana czasu od momentu rozpoczęcia radioterapii do wystąpienia ostrego odczynu skórnoego wynosiła 23 dni (w przedziale 10–50 dni).

Ostry odczyn hematologiczny zdiagnozowano u 8 badanych (18%), przy czym maksymalne jego nasilenie określono na I stopień, a czas od rozpoczęcia leczenia promieniami do jego wystąpienia zawierał się w przedziale 17–83 dni z medianą o wartości 47,5 dnia.

Późny odczyn popromienny o charakterze płucnym odnotowano u jednej pacjentki. Jego nasilenie określono na I stopień (sporadyczna duszność wysiłkowa), potwierdzono go także radiologicznie. Czas od zakończenia radioterapii do jego wystąpienia wynosił 202 dni.

Innych skutków ubocznych, spowodowanych leczeniem promieniami, nie odnotowano w badanej grupie pacjentek.

Wśród obserwowanych pacjentek u 5 (11,5%) skrócono radioterapię. Dwie z nich zakończyły przedwcześnie leczenie z powodów nieonkologicznych, u dwóch kolejnych wykazano znaczne przekroczenia dozymetryczne, natomiast u jednej pod koniec leczenia wystąpił oporny na leczenie objawowe odczyn skóry w III stopniu nasilenia.

Dyskusja

Sekwencja zmian powstających w skórze na skutek radioterapii (napromieniania megawoltowego X) została dotychczas dość dobrze poznana i opisana [8].

Po 2 do 4 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia promieniami skóra staje się sucha, mogą występować zaburzenia pigmentacji, epilacja i rumień. Suchość skóry i epilacja są skutkami uszkodzenia odpowiednio gruczołów łojowych i mieszków włosowych położonych w skórze właściwej. Na skutek hiperstymulacji melanocytów pojawiają się przebarwienia, a ostry rumień jest skutkiem uwalniania cytokin i wywoływanym przez nie zapaleniem. Między 3. a 6. tygodniem radioterapii zmniejszeniu ulega populacja komórek macierzystych keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka. Obserwuje się wtedy suche złuszczenie, któremu często towarzyszy świąd. Jeśli dojdzie do zniszczenia wszystkich komórek macierzystych (zwykle ok. 5. tygodnia), na danym obszarze pojawia się złuszczenie wilgotne. Charakteryzuje się ono surowicznym wysiękiem. Odstonięta zostaje warstwa skóry właściwej [6, 8–10].

Odczyn skórny typu późnego jest bezpośrednio związany z odpowiedzią na promieniowanie fibroblastów znajdujących się w skórze właściwej. Zmiany o typie atrofii są efektem zmniejszenia populacji fibroblastów i resorpcji włókien kolagenowych. Pozostałe „przy

Tab. II. Skala nasilenia skórnych odczynów popromiennych według EORTC/RTOG

Stopień nasilenia	Objawy
0	brak objawów
I	rumień
II	suche złuszczenie, pęcherze
III	wilgotne złuszczenie
IV	owrzodzenie, krwawienie, martwica

życiu” atypowe fibroblasty pod wpływem wydzielanych przy uszkodzeniu czynników wzrostowych syntezują w dużych ilościach kolagen o nieregularnym układzie włókien, co klinicznie odpowiada tworzeniu zgrubień, zwłóknień i przewlekłych obrzęków. Również w tym okresie mogą pojawić się zaburzenia pigmentacji naskórka o różnorodnym charakterze – od przebarwień do odbarwień [8, 9].

Teleangiektazje mogą pojawić się po 6 miesiącach lub nawet w kilka lat po zakończeniu radioterapii. Są one widoczne jako wypukłe, poszerzone, cienkościenne naczynia krwionośne prześwitujące przez skórę. Tworzenie teleangiektazji tłumaczy się uszkodzeniem popromiennym śródbłonna naczyniowego.

Kolejną zmianą pojawiającą się po miesiącach lub nawet latach od ukończenia leczenia jest martwica skóry, której przyczyną są występujące, szczególnie przy stosowaniu dużych dawek promieniowania, zaburzenia w mikrokrośnięciu skutkujące niedokrwiem skóry [6, 11].

W piśmiennictwie nie ma właściwie doniesień o badaniach koncentrujących się wokół występowania odczynów popromiennych w poszczególnych grupach wiekowych. Istnieje natomiast kilka prac, opisujących cały przekrój wiekowy pacjentek leczonych w danych okresach. Najczęściej wiek badanych zawiera się w przedziale 26–79 lat z medianą 46 lat [3, 4, 10, 12–15].

Dane amerykańskie mówią o tym, że problem odczynów skórnych w trakcie oraz po radioterapii dotyczy ponad 90% pacjentek leczonych z powodu raka piersi, przy czym tylko u 3% rozwijają się zmiany stopnia III i IV [8, 9].

Radioterapia u chorych na raka piersi w podeszłym wieku jest dobrze tolerowana [16].

Próby oceny popromiennych odczynów skórnych (zarówno wczesnych, jak i późnych) u młodych chorych (118 pacjentek poniżej 50. roku życia) podjęli się Japończycy [14], którzy oprócz obserwacji przed radioterapią i podczas niej kontrolowali pacjentki w 1., 6. i 12. miesiącu po leczeniu promieniami. Wystąpienie ostrej popromiennej reakcji typu skórnoego odnotowano u 90% badanych. Maksymalny odczyn, który wystąpił podczas leczenia, określono na stopień III (złuszczenie na wilgotno) – wystąpił on u 11% badanych, a już podczas pierwszej kontroli po miesiącu pola napromieniane były wygojone. Pozostała grupa pacjentek, u których wystą-

pił opisywany odczyn, zakończyła leczenie z wartościami I i II stopnia. U tych badanych objawy natychmiast zostały wyleczone z zastosowaniem miejscowych farmaceutyków – *de facto* tu problem odczynu nie istniał.

Ponadto podczas kontroli w 12. miesiącu po leczeniu u wszystkich kontrolowanych skóra w polach napromieniowanych osiągnęła kolor sprzed radioterapii. Problemem pozostała tylko homeostaza w zakresie wilgotności, ocieplenia i sprężystości skóry oraz tkanki podskórnej w grupie chorych, u których odnotowano odczyn w III stopniu nasilenia.

Powyższe dane wskazują na bardzo podobne wyniki uzyskane w badaniu autorów oraz w japońskim, a więc w dwóch odmiennych wiekowo grupach badanych chorych.

Potwierdzeniem powyższej tezy są także badania włoskie [15], w których osiągnięto podobne wyniki.

Kazuistycznie opisywany jest przypadek 60-letniej pacjentki, u której łącznie z twardziną napromienianej skóry oraz sklerodermiopodobnym zapaleniem tkanki podskórnej rozwinął się późny odczyn typu płucnego o łagodnym nasileniu. Autorzy dopatrują się związku na podłożu molekularnym [17].

Szczególne znaczenie u starszych chorych ma sekwencyjne stosowanie chemioterapii opartej na antracyklinach oraz radioterapii, gdyż skojarzenie tych metod stwarza (w mechanizmie działania wolnych rodników) większe ryzyko kardiotoxyczności oraz wystąpienia nasilonych odczynów skórnych [5, 18].

Obecnie w przypadku leczenia raka piersi rozwój nowoczesnych technik radioterapii (3D, IMRT – ciągle mało powszechna, RapidArc), połączonych z odpowiednim systemem planowania leczenia oraz weryfikacji precyzji podania dawki w poszczególnych frakcjach (kV, CBCT) i dozymetrii, pozwolił na prawie całkowite wyeliminowanie powikłań odległych – szczególnie kardiologicznych i pulmonologicznych, a także ograniczenie dawki w innych narządach (także skórze) [12].

Nie bez znaczenia pozostaje także brachyterapia (w tym APBI) dla ściśle wyselekcjonowanej grupy pacjentów, gdzie leczenie jest krótsze i mało obciążające [13, 18, 19].

Wnioski

Odczyny popromienne w skórze są ważnym skutkiem ubocznym radioterapii, przyczyniają się do obniżenia jakości życia pacjenta, a zdarza się (na szczęście coraz rzadziej), że z ich powodu leczenie promieniami musi zostać przerwane, co niekorzystnie wpływa na odległe wyniki leczenia.

Nowoczesna radioterapia jest bezpieczną i dobrze tolerowaną metodą radykalnego leczenia chorych na raka piersi, niezależnie od jej charakteru – uzupełniająca lub samodzielna, co ma szczególne znaczenie u starszych pacjentek, często obciążonych internistycznie,

niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego i/lub systemowego.

Analiza wyników badań dowodzi, że tolerancja leczenia promieniami chorych na raka piersi w różnych przedziałach wiekowych cechuje się podobnymi wartościami występowania i nasilenia odczynów popromiennych, które w razie zaistnienia można łatwo, szybko i skutecznie leczyć.

Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Herman K, Jassem J i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r. (Część 1). Via Medica, Gdańsk 2009; 185-230.
2. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. Eur J Cancer 2003; 39: 2632-42.
3. Pierce LJ, Haffty BG. Radiotherapy in the treatment of hereditary breast cancer. Semin Radiat Oncol 2011; 21: 43-50.
4. Kumar S, Juresic E, Barton M, Shafiq J. Management of skin toxicity during radiation therapy: a review of the evidence. J Med Imaging Radiat Oncol 2010; 54: 264-79.
5. Adamowicz K, Marczevska M, Jassem J. Kojarzenie radioterapii i chemioterapii u chorych na raka piersi. Onkol Prakt Klin 2008; 4: 127-34.
6. Gasińska A. Biologiczne podstawy radioterapii, AGH, Kraków 2001; 59-80.
7. Barrett SV. Breast cancer. J R Coll Physicians Edinb 2010; 40: 335-9.
8. Jennifer L, Harper MD, Lynette E, et al. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. South Med J 2004; 97: 989-93.
9. Vincent C, Dębowska R, Eris I. Pielęgnacja skóry po radioterapii. Współczesna Onkol 2007; 11: 223-6.
10. McDougall CJ, Franklin LE, Gresle SO. Management of radiation dermatitis in a patient after mastectomy. J Wound Ostomy Continence Nurs 2005; 32: 337-9; 339-40.
11. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB, et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 2008; 19: 142-9.
12. Kirova YM. Recent advances in breast cancer radiotherapy: Evolution or revolution, or how to decrease cardiac toxicity? World J Radiol 2010; 28: 103-8.
13. Théberge V, Whelan T, Shaitelman SF, Vicini FA. Altered fractionation: rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. Semin Radiat Oncol 2011; 21: 55-65.
14. Yoshida K, Yamazaki H, Takenaka T, et al. Objective assessment of dermatitis following post-operative radiotherapy in patients with breast cancer treated with breast-conserving treatment. Strahlenther Onkol 2010; 186: 621-9.
15. Deantonio L, Gambaro G, Beldi D, et al. Hypofractionated radiotherapy after conservative surgery for breast cancer: analysis of acute and late toxicity. Radiat Oncol 2010; 5: 112.
16. Morrow M. Breast disease in elderly women. Surg Clin North Am 1994; 74: 145-61.
17. Dalle S, Skowron F, Ronger-Savlè S, et al. Pseudosclerodermatous panniculitis after irradiation and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: simultaneous onset suggesting a common origin. Dermatology 2004; 209: 138-41.
18. Caussa L, Kirova YM, Gault N, et al. The acute skin and heart toxicity of a concurrent association of trastuzumab and locoregional breast radiotherapy including internal mammary chain: a single-institution study. Eur J Cancer 2011; 47: 65-73.
19. Powell S. Radiotherapy for breast cancer in the 21st Century. Breast J 2010; 16: 34-8.