

## Artykuły przeglądowe • Review articles

## Popromienne uszkodzenia splotu ramiennego u chorych na raka piersi

Joanna Hicer-Grzenkiewicz, Jacek Gałęcki,  
Małgorzata Grudzień-Kowalska, Teresa Michalska<sup>1</sup>

Splot ramienny jest jednym z narządów narażonych na powikłania po radioterapii chorych na raka piersi. Najpoważniejszą patologią w jego obrębie jest trwała plexopatia popromienna, prowadząca do całkowitego porażenia kończyny górnej, występująca w czasie od kilku miesięcy do wielu lat po radioterapii. W pracy omówiono patofizjologię, objawy, przebieg i różnicowanie plexopatii popromiennej z nowotworową, z użyciem badań elektrofizjologicznych i obrazowych (EMG, TK, MRI, PET). Na podstawie licznych badań klinicznych stwierdzono, że czynnikami związanymi ze zwiększonym ryzykiem plexopatii popromiennej są przede wszystkim wysoka dawka frakcyjna, większa lub równa 3 Gy, a także wysoka dawka całkowita większa, lub równa 60 Gy, podana frakcjami konwencjonalnymi po 2 Gy. Niewielkie zwiększenie dawki frakcyjnej na splot ramienny z 2 Gy do 2,25-2,5 Gy i obniżenie dawki całkowitej z 50 do 42,5-45 Gy, podanej w czasie 4 tygodni nie pogarsza indeksu terapeutycznego i jest bezpieczne, gdyż ryzyko uszkodzenia splotu ramiennego wynosi poniżej 1% i jest porównywalne do rozpoznawanego po napromienianiu konwencjonalnym. Trójwymiarowe planowanie radioterapii w raku sutka, z dokładną oceną dawki podanej na splot ramienny oraz stosowanie techniki umożliwiającej napromienianie bez zmiany pozycji chorego, eliminują nakładanie się pól i zmniejszają ryzyko powikłań popromiennych ze strony obwodowego układu nerwowego. Jednakże ryzyko uszkodzenia splotu ramiennego zwiększa się wraz z rozległością zabiegu operacyjnego (usuwanie trzech pięt węzłów chłonnych pachowych) i stosowaniem cytostatyków. W pracy przedstawiono metody postępowania w przypadku wystąpienia uszkodzenia popromiennego splotu ramiennego.

**Radiation-induced brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients  
– review of the literature**

Brachial plexus may be sensitive to radiation therapy in breast cancer patients. Brachial plexopathy is the most serious, well recognized and disabling postirradiation damage in this area. The paresis of the arm may develop from few months up to several years after radiation therapy. This article presents the pathophysiology, symptoms, natural history of brachial plexopathy and differential diagnosis between metastatic tumour and postirradiation fibrosis, using electrophysiologic and radiologic tests (EMG, CT, MRI, PET). It has been found that the use of large daily fractions equal to, or higher, than 3 Gy and large total doses equal to, or higher, than 60 Gy with 2 Gy per fraction result in a significant increase of the risk of brachial plexus injury. A small increase of dose per fraction from 2 Gy to 2.25-2.5 Gy and a decrease of the total dose from 50 Gy to 42.5-45 Gy over 4 weeks do not worsen the therapeutic index and are safe, because the risk of brachial plexopathy is less than 1%, what can be compared with the risk after conventional radiotherapy. A three dimensional planning of radiotherapy with an accurate calculation of the dose applied to the brachial plexus and irradiation of all fields in the same position of the patient eliminate hot spots from overlapping fields and decrease the risk of postirradiation plexopathy. However, the risk of brachial plexus injury increases with an extent of surgery (dissection of 3 levels of axillary nodes) and with administration of chemotherapy. The treatment of patients with radiation-induced brachial plexopathy is also presented.

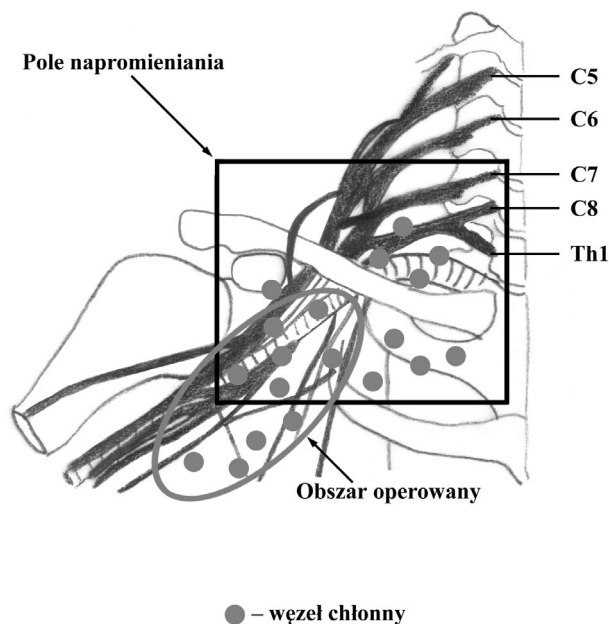
**Keywords:** radiation-induced brachial plexopathy, breast cancer**Słowa kluczowe:** plexopatia popromienna, rak piersi**Wstęp**

Ocenia się, że obecnie w Polsce spośród 11 tysięcy nowych zachorowań rocznie na raka piersi u około 3000 kobiet dokonuje się, jako element diagnostyczno-leczniczy, usunięcia węzłów chłonnych pachowych z następową radioterapią tej okolicy. W obszarze napromieniania znajduje się splot ramienny. Wraz z naczyniami i przyległymi

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie

<sup>1</sup> Klinika Neurologii II Wydziału Lekarskiego  
Akademii Medycznej w Warszawie

tkankami stanowi on tu najważniejszy narząd krytyczny, narażony na późne powikłania. Topografię splotu ramiennego, wraz ze schematycznie zaznaczonym obszarem operowanych i napromienianych węzłów chłonnych w dole pachowym i w okolicy nad- i podobojczykowej, przedstawiono na Rycinie 1. U chorych napromienianych, w większości przypadków, stosowana jest również agresywna wielolekowa chemioterapia [1].



Ryc. 1. Splot ramienny, schemat

Od dawna znana jest skuteczność radioterapii w zmniejszaniu ryzyka wznowy w obrębie obszaru operowanego [2, 3]. W ostatnich randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że w grupie chorych, u których stosowano radio- i chemioterapię po amputacji piersi uzyskano wyższy odsetek wieloletnich przeżyć niż w grupie kobiet nie napromienianych, otrzymujących tylko chemioterapię [4-6]. Z tego powodu, w ostatnich dwóch latach, liczba chorych kwalifikujących się do pooperacyjnej radioterapii gwałtownie wzrosła. Powstał problem – jak przy niewystarczającej liczbie aparatury megawoltowej w Polsce zwiększyć dostępność chorych do radioterapii pooperacyjnej?

W Centrum Onkologii w Warszawie, w celu skrócenia czasu oczekiwania chorych na napromienianie, zmieniono sposób frakcjonowania dawki na podobny, dość powszechnie stosowany od 20-30 lat w Wielkiej Brytanii i Kanadzie [7]. Zwiększono dawkę frakcyjną z 2 Gy do 2,25-2,5 Gy i zmniejszono dawkę całkowitą z 50 Gy do 42,5-45 Gy. Leczenie to umożliwiło skrócenie czasu radioterapii z 5 do 3,5-4 tygodni, a zatem napromienianie większej liczby chorych. Pozostaje jednak pytanie, czy nieznaczne podwyższenie dawki frakcyjnej może mieć wpływ na wzrost powikłań ze strony splotu ramiennego?

Celem pracy jest przedstawienie, na podstawie przeglądu piśmiennictwa, mechanizmu powstawania pleksopatii popromiennej i sprawdzenie, czy dokonana przez nas zmiana schematu frakcjonowania dawki promieniowania

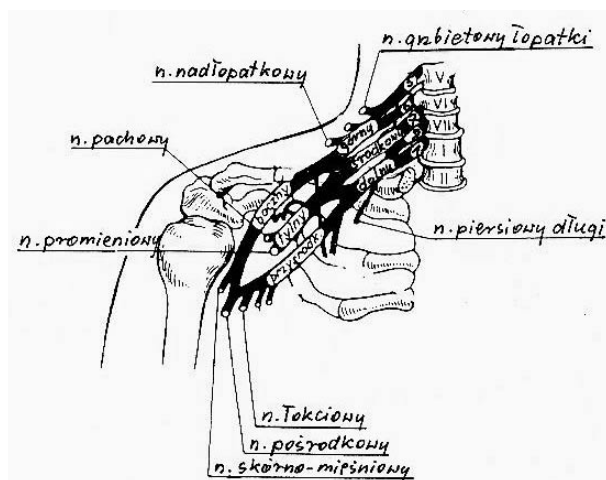
nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia splotu ramiennego.

### Patofizjologia uszkodzeń splotu ramiennego

Splot ramienny leży w trójkącie bocznym szyi i schodzi do dołu pachowego – Ryc. 2. W tworzeniu splotu ramiennego biorą udział cztery gałęzie przednie nerwów rdzeniowych odcinka szyjnego (C5-C8) i jedna gałąź przednia nerwu rdzeniowego piersiowego (Th1). Często do splotu ramiennego dochodzi mała gałązka od nerwu rdzeniowego szyjnego z poziomu C4, jak również od nerwu rdzeniowego piersiowego z poziomu Th2. Gałęzie przednie nerwów rdzeniowych, tworzące sploty, zwyczajowo w nomenklaturze anatomicznej nazywane są korzeniami. Ze względu na przebieg, splot ramienny dzieli się na część nadobojczykową i część podobojczykową. Wymienione gałęzie przednie tworzą w części nadobojczykowej trzy pnie splotu: górny, środkowy i dolny. Każdy z pni splotu dzieli się na gałązkę brzuszłą i grzbietową, z których w części podobojczykowej tworzą się pęczki: tylny z gałązek grzbietowych pni, boczny z gałązek brzusznych pnia górnego i środkowy i przyśrodkowy z gałązki brzusznej pnia dolnego. Z pęczków formują się nerwy końcowe. Pojedyncze nerwy obwodowe odchodzą bezpośrednio od gałęzi przednich nerwów rdzeniowych i/lub pni splotu ramiennego [8].

U chorych na raka piersi przyczynami patologii w obrębie splotu ramiennego mogą być: ostre uszkodzenie nerwów w obrębie splotu, spowodowane urazem podczas operacji lub znieczulenia, zmiany przerzutowe w obszarze dołu pachowego oraz przemijające lub trwałe uszkodzenie po radioterapii pooperacyjnej [9].

Uszkodzenie splotu ramiennego po radioterapii w większości dotyczy jego górnej części. Po napromienianiu może dojść do dysfunkcji segmentu nerwu lub pnia nerwowego na skutek ciężkiego uszkodzenia naczyń krwionośnych. Ten typ dysfunkcji obwodowego układu nerwowego występuje w ciągu miesięcy do kilku lat po napromienianiu. Drugi typ uszkodzenia spowodowany jest masywnym popromiennym włóknieniem tkanek ot-



Ryc. 2. Splot ramienny [wg 8]

czających i ich uciskaniem na pień nerwowy. Pojawia się on po kilku latach od napromieniania [10]. Na rozwój zwłóknienia dodatkowo w istotny sposób mogą wpływać urazy w czasie chirurgicznego usuwania tkanki. Zwłóknienie to, oraz zmniejszenie unaczynienia, trwające od kilku miesięcy do kilku lat, może trwale uszkodzić nerwy obwodowe i być przeszkodą w regeneracji ich proksymalnych odcinków. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach na podstawie obrazu z mikroskopu elektronowego stwierdzono, że bezpośrednie działanie promieniowania na splot ramienny powoduje uszkodzenie osłonki rdzennej w obszarze łańcuchów polipeptydowych neurofilamentów [11]. Wydaje się jednak, że ten mechanizm ma mniejsze znaczenie w powstawaniu plexopatii popromiennej. Jednakże, po skojarzeniu leczenia z neurotoksyczną chemioterapią, jego rola w patomechanizmie uszkodzenia splotu ramiennego może znacznie wzrosnąć. Być może istnieją również pewne predyspozycje genetyczne, warunkujące zwiększone ryzyko do występowania plexopatii popromiennej [12].

Opisywane są dwa podstawowe zespoły kliniczne zaburzeń funkcjonowania splotu ramiennego po napromienianiu chorych na raka piersi: odwracalna i trwała plexopatia [9, 10]. Oba te zespoły występują stosunkowo rzadko. Manifestują się i przebiegają w sposób charakterystyczny [10].

#### Odwracalne popromienne uszkodzenie splotu ramiennego (plexopatia odwracalna)

Jako pierwszy, odwracalne uszkodzenie splotu ramiennego po napromienianiu opisał w roku 1966 Stoll i wsp. [13]. Zespół ten stwierdzany jest najczęściej w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu radioterapii. W badaniach retrospektywnych występowanie tego powikłania, po konwencjonalnej radioterapii megawoltowej, szacowane jest na około 1-2% [14, 15]. W badaniu przeprowadzonym przez Salnera i wsp. [14], wśród 565 chorych leczonych średnią dawką 50 Gy w czasie 5 tygodni, stwierdzono u 8 (1,4%) chorych odwracalne uszkodzenie splotu. Siedmiu z ośmiu chorych leczono także cytostatykami. Początek objawów obserwowano w czasie od 3 do 14 miesięcy po radioterapii. Najczęstszymi objawami były: parestezje ramienia i ręki, rzadziej osłabienie mięśni i ból. Uszkodzenie najczęściej dotyczyło dolnego pnia. Osłabienie siły mięśniowej pojawiło się u 5 z 8 chorych i w 2 przypadkach było znaczne, jednak wszyscy chorzy po krótkim czasie wrócili do pełnej sprawności. W trzech przypadkach przetrwały resztkowe parestezje. Stwierdzono, że przejściowa plexopatia nie predysponuje do rozwinięcia trwałej plexopatii.

#### Trwałe popromienne uszkodzenie splotu ramiennego (plexopatia trwała)

Jednostka zwana trwałą plexopatią popromienną jest dobrze znana z piśmiennictwa, a ryzyko jej rozwoju po konwencjonalnej radioterapii megawoltowej szacowane

jest na poniżej 1%. Spośród 1624 chorych na raka piersi napromienianych w Harvard Medical School w Bostonie, trwałe uszkodzenie splotu ramiennego obserwowano u 4 (0,25%) chorych [15].

Pierwsze opisy przypadków podał w 1964 roku Mumenthaler [16], a w Polsce w 1966 roku Cendrowski [17]. Objawy trwałej plexopatii popromiennej rozwijają się zazwyczaj w czasie od kilku miesięcy do wielu lat po radioterapii, co sugeruje różne patomechanizmy uszkodzeń. Kori i wsp. [9] obserwowali 22 chorych z plexopatią popromienną spośród 2300 chorych przebadanych neurologicznie. Odstęp czasu między ostatnią frakcją radioterapii a pierwszym objawem uszkodzenia splotu wynosił od trzech miesięcy do 26 lat. Objawy uszkodzenia splotu u napromienianych dawką powyżej 60 Gy, pojawiały się w ciągu pierwszego roku po leczeniu, a u chorych napromienianych dawką niższą niż 60 Gy po przerwie dłuższej niż rok. Bentzen i wsp. [18] stwierdzili, że okres utajenia późnej plexopatii popromiennej jest zależny od wielkości dawki frakcyjnej i skraca się w przypadku, gdy dawka frakcyjna rośnie.

Dolegliwości bólowe lub inne zaburzenia czucia występują początkowo u mniej niż 20% chorych, jednak częstość ich występowania i nasilenie wzrasta z czasem [9]. Parestezje, zdrętwienia, dyzestezje są innymi początkowymi objawami plexopatii. U ponad połowy pacjentów są to parestezje całej dłoni.

U około 50% pacjentów stwierdza się obrzęk limfatyczny, a u wszystkich chorych osłabienie dosiebnej części ramienia, głównie w zakresie mięśnia naramiennego. Osłabienie ruchowe typowo obejmuje mięśnie unerwione, albo tylko przez górny pień splotu, albo przez oba pnie górny i dolny. Osłabienie siły mięśniowej, wynikające jedynie z uszkodzenia pnia dolnego, jest rzadkie, także zespół Hornera opisywany jest sporadycznie [10, 19, 20]. Obrzęk limfatyczny ramienia, towarzyszący trwałej plexopatii popromiennej, opisywany był w pracy Koriego i wsp. [9], u 16 na 22 (73%) chorych po radioterapii okolicy nadobojczykowo-pachowej. Natomiast Olsen i wsp. [21], obrzęk limfatyczny ramienia obserwowali u ok. 25% chorych z trwałą plexopatią popromienną i według nich nie predysponował on do uszkodzenia splotu ramiennego. Przebieg trwałej plexopatii popromiennej jest postępujący, nawet powyżej 34 lat [22]. Rzadko zdarza się zatrzymanie procesu na poziomie nieznacznego lub umiarkowanego niedowładu. Z czasem parestezje zanikają, a narasta niedowład aż do całkowitego porażenia, często z obrzękiem limfatycznym.

#### Różnicowanie plexopatii popromiennej z nawrotem choroby nowotworowej

Plexopatię popromienną należy przede wszystkim różnicować ze zmianami przerzutowymi w obrębie dołu pachowego. Ważnym elementem różnicującym jest ból. Nawet w zaawansowanym zwłóknieniu splotu ramiennego, silny ból jest rzadko obserwowany, a jego obecność nasuwa podejrzenie nawrotu guza. Według Koriego i wsp. [9], w przebiegu uszkodzenia popromiennego ujawniają się

wkrótce czuciowo-ruchowe objawy z poziomu C5-C6, a więc górnego pnia splotu. Pleksopatia przerzutowa natomiast charakteryzuje się z reguły od początku bólem i objawami ubytkowymi z zakresu dolnego pnia splotu, tj. poziomu C8-Th1. W przypadku nawrotu nowotworu występuje zanik i osłabienie drobnych mięśni dłoni, unerwianych przez nerw łokciowy i niekiedy pośrodkowy. Często jest zespół Hornera. Różnicując późną pleksopatię popromienną z naciekiem nowotworowym, wykonuje się szereg badań diagnostycznych. Jednym z nich jest elektrofizjologiczna ocena splotu barkowego. W zmianach przerzutowych najczęściej obserwowane jest obniżenie amplitudy odpowiedzi przy stymulacji włókien czuciowych i ruchowych nerwu łokciowego i nerwu pośrodkowego oraz odnerwienie w mięśniach drobnych dłoni, pod postacią fibrylacji i dodatnich potencjałów denerwacyjnych. Dla pleksopatii popromiennej natomiast charakterystyczną i istotną diagnostycznie nieprawidłowością w badaniu EMG jest czynność spontaniczna w mięśniach dosiebnych ramienia, pod postacią miokimii i/lub fascykulacji i miokimii. Miokimie są to spontaniczne, powtarzające się wyładowania jednostek ruchowych, składają się z 2 do 10 potencjałów i występują okresowo z częstotliwością 0,1 do 10 Hz [23]. Uważa się, że miokimie są wynikiem utrwałonego i przewlekłego odcinkowego bloku przewodzenia w nerwach i występują w tym samym obszarze nerwowo-mięśniowym, co zaburzenia przewodzenia [24, 25].

Badania obrazowe, stosowane od lat w różnicowaniu pleksopatii popromiennej i nawrotu nowotworu w obrębie splotu ramiennego to tomografia komputerowa (TK) i magnetyczny rezonans jądrowy (MRI), a od niedawna pozytronowa emisyjna tomografia komputerowa (PET). Typowym obrazem popromiennego zwłóknienia splotu ramiennego w TK jest rozlany naciek bez efektu masy. Często współistnieje z nim obrzęk ramienia, widoczny w obrazie TK. Widoczna jest też czasami martwica obojczyka, żeber lub główki kości ramiennej [26]. W badaniu MRI w przypadku pleksopatii popromiennej, w odróżnieniu od nowotworowej, stwierdzane są zmiany o obniżonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych, nie wzmacniające się po gadolinie [27, 28]. Obecnie uważa się, że w sposób najbardziej pewny można różnicować nacieczenie nowotworowe od zmian popromiennych w obrębie splotu ramiennego za pomocą PET, z użyciem 18-fluoro-2-deoxy-D-glukozy (FDG). Badanie PET-FDG w pleksopatii popromiennej jest prawidłowe, w odróżnieniu od pleksopatii wywołanej naciekiem nowotworowym, gdzie dochodzi do wzmożonego wychwytu FDG [29]. W Tabeli I przeprowadzono różnicowanie pleksopatii popromiennej z nowotworową, z uwzględnieniem obrazu klinicznego, badań elektrofizjologicznych i badań obrazowych. Trafne zróżnicowanie trwałej pleksopatii popromiennej od przerzutowej okazuje się niekiedy bardzo trudne, albo wręcz niemożliwe, pomimo wykorzystania całego zestawu metod diagnostycznych. Odnosi się to do chorych, pozostają-

Tab. I. Różnicowanie pleksopatii splotu ramiennego

Elementy różnicujące	Odwracalna pleksopatia popromienna	Trwała pleksopatia popromienna	Pleksopatia nowotworowa
Częstość występowania bólu	40 %	18 %	80 %
Lokalizacja bólu	Ból barku, przedramienia i dłoni	Ból barku, nadgarstka i dłoni	Tępy ból barku i górnej części ramienia, przeszywający ból łokcia i łokciowej strony dłoni (palec 4 i 5)
Natężenie bólu	Łagodny	Łagodny do umiarkowanego (ciężki w 20-35 %)	Umiarkowany do ciężkiego (ciężki w 98 %)
Inne zaburzenia czucia	Parestezje w obrębie bocznej strony ramienia i na dłoni, niedoczulica	Parestezje w obrębie ramienia kciuka i wskaziciela i/lub całej dłoni, niedoczulica	Niekiedy parestezje, dyzestezje i niedoczulica w obrębie łokciowej części przedramienia i dłoni
Zaburzenia ruchowe	Niewielkie osłabienie	Postępujące osłabienie siły mięśniowej w zakresie całego splotu lub jego pnia górnego	Postępujący zanik i osłabienie mięśni, głównie w zakresie pnia dolnego splotu
Zespół Hornera	Nie	Nie	Tak
Obrzęk limfatyczny	Rzadko	Przeważnie obecny	Przeważnie obecny
Przebieg	Odwracalny	Przewlekłe postępujący	Szybko postępujący
EMG	Odcinkowe zwolnienie przewodzenia	Przetrzywały odcinkowy blok przewodzenia w nerwach z wtórnymi miokimiami i/lub fascykulacjami i miokimiami w odpowiednich mięśniach	Obniżenia amplitudy odpowiedzi we włóknach czuciowych i ruchowych n. łokciowego i n. pośrodkowego. Fibrylacje i dodatnie potencjały denerwacyjne w mięśniach
CT	W normie	Bez efektu masy, rozlany naciek	Efekt masy z ograniczonym lub rozlanym naciekiem
MRI	Brak danych	Zmiana o obniżonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych, nie wzmacniająca się po gadolinie	Zmiana o podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych, mogąca wzmacniać się po gadolinie

cych w zaledwie paroletniej obserwacji. Z doświadczeń wynika, że pomimo obecności wielu różnic brak jest dostatecznie pewnych cech późnej pleksopatii popromiennej, pozwalających na podstawie danych klinicznych wykluczyć podłoże nowotworowe zmian. W części przypadków podejmowano rewizję operacyjną splotu w celu uzyskania ostatecznego rozpoznania [9].

### **Omówienie badań klinicznych dotyczących oceny wpływu radioterapii na wystąpienie trwałej pleksopatii popromiennej**

Przez wiele lat uważano tkankę nerwową za promienio-oporną, aż do momentu, gdy stwierdzono, że toksyczność neurologiczna ujawnia się dopiero po pewnym czasie. W 1948 roku Boden [30] opisał, że okres utajenia, od napromienienia do pojawienia się pierwszych objawów uszkodzenia rdzenia kręgowego, trwa od 5 miesięcy do 5 lat – średnio 18 miesięcy.

W roku 1975 Wara i wsp. [31] wykazali, że wyższe niż konwencjonalne dawki frakcyjne powodują większy wzrost wrażliwości tkanki nerwowej na promieniowanie, w porównaniu do wzrostu wrażliwości guza i ostrego odczynu skórnoego. Wcześniejsze doniesienia opisują uszkodzenia splotu ramiennego przy użyciu wysokich (powyżej 4 Gy) dawek frakcyjnych. Stoll i wsp. [13] rozpoznali pleksopatię popromienną u 24/33 (73%) chorych, którzy otrzymali po radykalnej mastektomii, na okolicę węzłów chłonnych, jednym polem, dawkę 63 Gy fotonami X 4 MeV, w 12 frakcjach, obliczoną w izodozie 100%. Oszacowano, że dawka całkowita podana na splot ramienny wynosiła 55 Gy w dawkach frakcyjnych po 4,58 Gy. Efekt biologiczny odpowiadał dawce całkowitej 90 Gy, frakcjonowanej po 2 Gy, liczonej według modelu  $\alpha/\beta$ , dla  $\alpha/\beta = 2$  [32]. Okres obserwacji wynosił co najmniej 30 miesięcy. Spośród 139 chorych, którzy otrzymali całkowitą dawkę promieniowania rentgenowskiego na splot ramienny, 43,5 Gy w 10 frakcjach, u 14 (10%) doszło do uszkodzenia splotu ramiennego [13]. W tym przypadku efekt biologiczny odpowiadał dawce 69 Gy po 2 Gy na frakcję.

Johansson i wsp. [22] opublikowali raport dotyczący 71 chorych leczonych w latach 1963-65, u których wykonano radykalną mastektomię, z następową radioterapią promieniami CO-60 na obszar obwodowych węzłów chłonnych, dawką 44 Gy we frakcjach po 4 Gy. Dziennie napromieniano tylko dwa z trzech pól: nadobojczykowego, pachowego i przymostkowego. Całkowita dawka podana na splot barkowy wyniosła 57 Gy w 16-17 frakcjach w czasie 3-4 tygodni. Odpowiada to równoważnej dawce biologicznej 79 Gy, we frakcjach po 2 Gy. W okresie od 5 do 34 lat, u 11 spośród 12 pacjentek, które przeżyły ponad 34 lata, od zakończenia leczenia, rozwinął się całkowity niedowład kończyny. W obszarze napromienianym u tych chorych obserwowano masywne zwłóknienia tkanek. Przyczyną ciężkich powikłań popromiennych było zastosowanie wysokich dawek frakcyjnych, w połączeniu z obecnością obszarów nakładania się dawek z powodu zmiany pozycji chorego przy napromienianiu pola nadobojczykowego i pachowego. Barr i wsp. [33] opublikowa-

li raport dotyczący napromieniania chorych na raka piersi, po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym. Dawka całkowita, podana na splot ramienny, wynosiła 51 Gy, we frakcjach po 3,4 Gy. W grupie tej, u 2,4% kobiet, stwierdzono pleksopatię splotu ramiennego. Powell i wsp. [34] zbadali częstość występowania pleksopatii popromiennej u 449 chorych, randomizowanych do dwóch grup: pierwszej, otrzymującej średnią dawkę całkowitą 45 Gy w 15 frakcjach (średnia dawka frakcyjna 3 Gy) i drugą, otrzymującą 54 Gy w 27-30 frakcjach (dawka frakcyjna: 1,8-2 Gy). Częstość występowania pleksopatii wynosiła 5,9% w grupie chorych z niską dawką całkowitą, a wysoką frakcyjną, w porównaniu z 1% w grupie chorych z wysoką dawką całkowitą, a niską frakcyjną. Potwierdza to fakt, że dawka frakcyjna jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia pleksopatii. Inne czynniki zwiększonego ryzyka uszkodzenia splotu ramiennego, opisane przez tych autorów, to m.in. młody wiek chorych i leczenie cytostatykami. Basso-Ricci i wsp. [35] rozpoznali pleksopatię popromienną u 16/490 (3,3%) chorych, którzy otrzymali całkowitą dawkę na splot ramienny, 60 Gy po 2 Gy na frakcję. U chorych tych stosowano technikę, w której występowało duże ryzyko nakładania się pól i wyższej dawki na splot ramienny, niż wynikałoby to z dawki zaplanowanej. Po zmianie techniki i obniżeniu dawki całkowitej do 49 Gy, w grupie 200 chorych napromienianych dawką frakcyjną 1,96 Gy na obszar węzłów chłonnych nadobojczykowych, nie obserwowano pleksopatii popromiennej. Delouche i wsp. [36] obserwowali pleksopatię popromienną u 2/144 (1,4%) chorych, u których zastosowano dawkę frakcyjną 2 Gy oraz dawkę całkowitą 60 Gy.

Obecnie uważa się, że pleksopatii popromiennej można uniknąć, stosując trójwymiarowe metody planowania leczenia i techniki, pozwalające na napromienianie wszystkich pól bez zmiany pozycji chorego [32, 37]. Współczesne aparaty do radioterapii megawoltowej pozwalają na stosowanie izocentrycznych technik, z wykorzystaniem wielolistkowego, asymetrycznego kolimatora. Takie leczenie eliminuje nakładanie się pól i zmniejsza ryzyko powikłań.

Główne kontrowersje dotyczą jednak sposobu frakcjonowania dawki promieniowania. Tradycyjnie przyjęta w Polsce i w większości ośrodków radioterapii na świecie standardowa całkowita dawka radykalnego, uzupełniającego, napromieniania chorych na raka piersi wynosi 45-50 Gy i jest podawana w czasie 4,5-5 tygodni, w dawkach frakcjonowanych po 2 Gy. Jednakże, istnieją liczne ośrodki radioterapii, zwłaszcza w Wielkiej Brytanii i Kanadzie, w których tradycyjnie od 20-30 lat stosuje się wyższe dawki frakcyjne, tj. od 2,25 do 2,67 Gy i niższe dawki całkowite – od 40 do 45 Gy [38, 39]. Wówczas czas napromieniania jest krótszy i wynosi 3-4 tygodnie. W Wielkiej Brytanii stwierdzono, że 2/3 chorych na raka piersi, napromienianych radykalnie, otrzymuje radioterapię według podobnego schematu [38]. W Tabeli II przedstawiono dane z piśmiennictwa, dotyczące ryzyka wystąpienia pleksopatii w zależności od podanej dawki i sposobu frakcjonowania. Po dawce całkowitej 50 Gy, podanej po 2 Gy, odsetek uszkodzenia splotu ramiennego wynosił mniej

**Tab. II. Częstość trwałej pleksopatii popromiennej (tpp) w zależności od dawki frakcyjnej i całkowitej, podanej na splot ramienny**

Autor	Liczba chorych	Dawka frakcyjna	Dawka całkowita	% tpp	BED <sup>1</sup> $\alpha/\beta=2\text{Gy}$
Stoll [13]	33	4,58	55	73	90
	139	4,35	43,5	10	69
Johansson [22]	12	3,56 <sup>2</sup>	57 <sup>2</sup>	92	79
Barr [33]	250	3,4	51	2,4	69
Powell [34]	338	3	45	5,9	56
	111	1,8	54	1	51
Basso-Ricci [35]	490	2 <sup>2</sup>	60 <sup>2</sup>	3,3	60
Delouche [36]	144	2	60	1,4	60
Olsen [21]	128	2,3	57	5	61
Fowble [41]	697	2	50	<1	50
Pierce [15]	1117	2	50	<1	50
Livsey [38]	1665	2,27	34	<1	36
Fairchild [39]	1142	2,5	40	<1	45

1 – Biologiczny Ekwiwalent Dawki

2 – Dawka frakcyjna i całkowita były wyższe z powodu nakładania się pól

niż 1%. U chorych, u których na splot ramienny stosowano dawkę frakcyjną od 3 do 4,58 Gy, a całkowitą od 45 do 57 Gy, odsetek pleksopatii popromiennej wahał się od 2,4 do 92%. Bardzo wysoki odsetek uszkodzeń popromiennych w niektórych przypadkach był prawdopodobnie spowodowany błędami w technice napromieniania i podawaniem dawki wyższej od przepisanej. Nawet, jeśli dawka frakcyjna była niższa i wahała się pomiędzy 2, a 3 Gy, ale biologiczny równoważnik dawki całkowitej był równy, lub wyższy niż 60 Gy, to również ryzyko pleksopatii popromiennej było wyższe niż 1% i wahało się od 1,4 do 5%. W badaniach retrospektywnych grupy Magee z Manchesteru [38] i Olivotto z Vancouver [39] okazało się, że po tradycyjnej dla tych ośrodków, skróconej radioterapii wyższymi frakcjami, od 2,25 do 2,67 Gy i niższej niż konwencjonalna dawce całkowitej od 40 do 45 Gy, odsetek pleksopatii popromiennej wynosił mniej niż 1%, a zatem był podobny do obserwowanego po konwencjonalnych frakcjach po 2 Gy i dawce całkowitej 50 Gy [15, 40, 41]. Tak więc wykazano, że skrócona radioterapia dawkami frakcyjnymi 2,25-2,5 Gy jest bezpieczna dla splotu ramiennego, jeśli biologiczny równoważnik dawki całkowitej nie przekroczy 50 Gy we frakcjach po 2 Gy. Jednocześnie w wieloletniej obserwacji, w retro i prospektywnych badaniach klinicznych, stwierdzono, że skuteczność leczenia chorych skróconym napromienianiem jest porównywalna do wyników uzyskiwanych po konwencjonalnym frakcjonowaniu [38, 39].

Innym zagadnieniem pozostaje tolerancja splotu ramiennego po radioterapii pooperacyjnej, skojarzonej z chemioterapią. W Joint Centre for Radiation Therapy w Bostonie wśród 1624 chorych na raka piersi, po chirurgicznym leczeniu oszczędzającym i radioterapii, pleksopatię popromienną rozpoznano u 20/1117 (1,8%) chorych, napromienianych fotonami X 4 MeV na węzły

chłonno nadobojczykowo-pachowe, dawką frakcyjną 2 Gy do dawki całkowitej 50 Gy [15]. Średni czas do ujawnienia się objawów neurologicznych wynosił 10,5 miesiąca. U 16 (80%) chorych objawy uszkodzenia splotu ramiennego ustąpiły całkowicie. U pozostałych chorych, z całkowitym uszkodzeniem splotu ramiennego, dawka podana na okolicę pachy, liczona na głębokości 5 cm, wynosiła 48, 51, 52 oraz 53,5 Gy. Wiadomo, że u co najmniej 2 chorych zastosowano chemioterapię. Głównym czynnikiem związanym z pojawieniem się pleksopatii było zastosowanie u chorych chemioterapii uzupełniającej. Stosowano następujące cytostatyki w różnych zestawieniach: cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl, winkrystyna, prednizon, rzadko doksorubicynę. Uszkodzenie splotu ramiennego wystąpiło u 15/330 (4,5%) chorych, leczonych napromienianiem i cytostatykami, w porównaniu z 5/787 (0,6%) chorymi, leczonych tylko napromienianiem. Analizując wysokość dawki całkowitej i stosowanie chemioterapii uzupełniającej stwierdzono, że objawy pleksopatii wystąpiły u 13/991 (1,3%) pacjentek, które otrzymały mniej lub 50 Gy (0,4% bez chemioterapii vs 3,7% z chemioterapią) i u 7/126 (5,6%), które otrzymały więcej niż 50 Gy (3,2% bez chemioterapii vs 7,9% z chemioterapią) na obszar splotu ramiennego. Zależność pleksopatii popromiennej od dawki całkowitej oraz od chemioterapii przedstawiono w Tabeli III. W innym badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym u chorych po mastektomii z powodu raka piersi przez Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG), oceniono powikłania po radioterapii pooperacyjnej z lub bez uzupełniającej chemioterapii [21]. Stu sześćdziesięciu jeden chorych, wolnych od nawrotu, zaproszono na badanie neurologiczne. Średni czas obserwacji wynosił 50 miesięcy (13-99 miesięcy). Zgłosiło się 128 (79%) pacjentów. Średnia dawka całkowita, podana fotonami X 8-14 MeV, na oko-

Tab. III. Częstość pleksopatii popromiennej (pp) w zależności od całkowitej dawki radioterapii (RT) i podawania chemioterapii (CHTH)

Autorzy	pp/n	Dawka RT <50Gy bez CHTH	Dawka RT <50Gy z CHTH	Dawka RT >50Gy bez CHTH	Dawka RT >50Gy z CHTH
Pierce [15]	20/1117	0,4%	3,7%	3,2%	7,9%
Olsen [21]	19/128*	-	-	1,6%	13%

pp/n – liczba chorych, u których rozpoznano pleksopatię popromienną/całkowita liczba badanych

\* Grupa chorych, która zgłosiła się na badanie spośród 161 leczonych bez nawrotu nowotworu

licę nadobojczykowo-pachową wynosiła 57 Gy, a frakcyjna 2,3 Gy. Chemioterapię według programu CMF (cyklofosfamid, metotrekst, fluorouracyl) zastosowano u 82/128 (64%) chorych. Pomiędzy I a II kursem przeprowadzano radioterapię. U 19 chorych stwierdzono objawy pleksopatii w obrębie splotu ramiennego. U 7/128 (5%) doszło do trwałego inwalidztwa na skutek uszkodzenia splotu, a u 12/128 (9%) rozwinęły się objawy łagodnej, przemijającej pleksopatii. Wśród 19 (89%) kobiet, dotkniętych tą patologią, 17 (89%) otrzymało chemioterapię. Autorzy sugerują, że zwiększone ryzyko pleksopatii popromiennej związane jest z większą ilością usuwanych węzłów chłonnych z dołu pachowego (usuwanie trzech piętér węzłów chłonnych pachowych), stosowaniem chemioterapii oraz, gdy biologiczny równoważnik dawki całkowitej podanej na splot ramienny jest wyższy niż 57 Gy we frakcjach po 2 Gy [15, 21, 32]. Jednakże ocena tolerancji splotu ramiennego, po leczeniu skojarzonym, wymaga dalszych badań.

### Postępowanie u chorych z pleksopatią popromienną

Wczesne formy uszkodzeń popromiennych splotu ramiennego, pojawiające się w ciągu kilku miesięcy od zakończenia radioterapii, dają z reguły zmiany ustępujące samoistnie i nie wymagają leczenia. W przypadku narastania objawów neurologicznych wskazane jest szybkie podjęcie rehabilitacji kończyny, z zastosowaniem leków przeciwbólowych. Ustąpienie objawów neurologicznych świadczy o dobrym rokowaniu. Porażenie kończyny oznacza wystąpienie trwałej pleksopatii popromiennej i jest nieodwracalnym inwalidztwem. To rzadko występujące powikłanie – poniżej 1% – powoduje, że większość lekarzy pierwszego kontaktu może w ogóle się z nim nie spotkać. Z tego też powodu, również lekarze zajmujący się napromienianiem chorych na raka piersi, nie mają dużego doświadczenia z postępowaniem w tej grupie chorych [42]. Uporczywy ból, drętwienie, narastanie obrzęku i postępujący niedowład kończyny jest przyczyną ciężkich stresów i depresji. Bardzo ważnym elementem leczenia objawowego jest postępowanie przeciwbólowe i zmniejszenie obrzęku kończyny. W przypadku braku poprawy, po farmakologicznym leczeniu bólu, powinny być rozważane zabiegi operacyjne splotu ramiennego. Jeżeli przyczyną późnej pleksopatii popromiennej jest proces włóknienia tkanek otaczających splot ramienny, to wówczas wykonywana jest neurektomia nerwów odpowiedzialnych za bóle wraz z omentoplastyką, a więc wszczęciem sieci w obszar splotu ramiennego, mającą na ce-

lu poprawienie unaczynienia nerwów obwodowych i całej kończyny. Z doświadczeń niektórych autorów wynika, że zabiegi te przyczyniają się raczej do zmniejszenia bólów i zaburzeń czucia, niż wpływają na cofanie się ubytków ruchowych [43]. Jednakże Le Quang, stosując leczenie operacyjne u 60 chorych z objawami pleksopatii popromiennej, u 84% chorych uzyskał poprawę neurologiczną w zakresie czucia i motoryki kończyny górnej, trwającej co najmniej 2 lata [44]. Każda eksploracja splotu ramiennego musi być prowadzona w wyspecjalizowanym ośrodku, gdyż jest ona bardzo trudnym zabiegiem chirurgicznym i nieprawidłowo wykonana może prowadzić do dalszego uszkodzenia nerwów i zwiększenia dolegliwości bólowych. Inną paliatywną operacją, zapobiegającą zwłóknieniu stawu ramiennego w porażonej kończynie, jest szynowanie ramienia do ściany klatki piersiowej. W przypadku istnienia obrzęku limfatycznego wskazana jest specjalistyczna fizykoterapia kończyny. Istotną metodą postępowania w trwałej pleksopatii popromiennej jest zwalczanie powikłań zakrzepowo-zatorowych, powstałych w wyniku uszkodzenia układu naczyniowego napromienianych tkanek [45]. Leczenie antykoagulacyjne znalazło początkowo zastosowanie w popromiennej martwicy tkanki mózgowej i w przewlekłej postępującej mielopatii, gdzie po podaniu dożylnym heparyny, a następnie doustnych preparatów warfaryny, obserwowano dramatyczną poprawę stanu pacjentów [46]. W oparciu o te doświadczenia i przeprowadzone badania neuropatologiczne podjęto próbę leczenia popromiennych zmian naczyniowych, w obrębie splotu ramiennego i lędźwiowo-krzyżowego, uzyskując szybko, ale raczej mierną poprawę [45]. Tę, stosunkowo małą, poprawę kliniczną wiązano z kilkumiesięczną przerwą między wystąpieniem objawów pleksopatii, a rozpoczęciem leczenia. Pacjenci otrzymywali przed leczeniem antykoagulacyjnym wzrastające dawki deksametazonu (od 8 do 40 mg/dobę) – co jest tradycyjną metodą zmniejszania obrzęku naczyniopochodnego i zapalnych nacieków okołonaczyniowych. Leczenie polegało na doustnym podawaniu soli sodowej warfaryny, w dawce prowadzącej do 1,5-krotnego zwiększenia czasu tromboblastyny, częściowej w porównaniu do wartości wyjściowej. Leczenie antykoagulacyjne trwało od 3 do 6 miesięcy. W tym czasie zmniejszano dawki sterydów. Autorzy doniesienia uważają, że tak prowadzone leczenie antykoagulacyjne jest bezpieczne i może pomóc przynajmniej pewnej podgrupie pacjentów, cierpiących z powodu uszkodzeń popromiennych. Rozważają również profilaktyczne podawanie antykoagulantów już w czasie radioterapii, co mogłoby za-

pobiec późnym powikłaniom. Sugerują także zastosowanie leków antyagregacyjnych (aspiryna) i poprawiających przepływ naczyniowy (pentoksyfilina) [47]. Ostatnio badacze angielscy z Royal Marsden Hospital opublikowali wyniki randomizowanego badania klinicznego z podwójnie ślepą próbą, w której wśród 34 chorych z trwałą pleksopatią popromienną sprawdzali hipotezę o możliwości zmniejszenia uszkodzeń popromiennych tkanek przy pomocy zwiększonego ich utleniania w komorze hiperbarycznej. Grupa badana oddychała 100% tlenem przez 100 minut, w 30 sesjach w ciągu 6 tygodni, a grupa kontrolna oddychała inną mieszaniną gazową o tych samych parametrach, ale bez zwiększonego ciśnienia tlenu. Niestety, po 12 miesiącach obserwacji okazało się, że u chorych, u których podawano tlen w nadciśnieniu, nie obserwowano istotnej poprawy neurologicznej w porównaniu do chorych, którzy nie otrzymywali tego leczenia. Jednakże u chorych poddawanych tlenoterapii obserwowano zmniejszenie obrzęku limfatycznego, co zachęciło autorów do kontynuowania tego badania [48].

Postępowanie u chorych z trwałą pleksopatią popromienną jest kompleksowym zadaniem zespołu specjalistów zajmujących się leczeniem objawowym. Uważa się, że chore te powinny być objęte opieką zespołu lekarzy z poradni przeciwbólowej (anestezjolog, neurolog, psycholog), rehabilitantów i osób zajmujących się opieką społeczną. Stresy i problemy wynikające z inwalidztwa mogą być częściowo łagodzone przez aktywną terapię zajęciową, organizowaną przez taki zespół [49]. Pacjentki z trwałą pleksopatią popromienną powinny być pod stałą opieką onkologiczną.

#### Dr Joanna Hicer-Grzenkiewicz

Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej  
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie  
ul. Roentgena 5  
02-781 Warszawa

#### Piśmiennictwo

- Pieńkowski T i wsp. Rak sutka. W: Kulakowski A, Towpik E (red.). *Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów zalecane przez Centrum Onkologii w Warszawie*. Warszawa: Wydawnictwo PFESO; 1997, 107-102.
- Fletcher GH, McNeese MD, Oswald MI. Long range results from breast cancer patients treated by radical mastectomy and postoperative irradiation without adjuvant chemotherapy: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 11-14
- Rutqvist LE, Pettersson D, Johansson H. Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 1993; 26: 104-109.
- Overgaard M, Christensen JJ, Jonansen H i wsp. Evaluation of radiotherapy in high-risk breast cancer patients: Raport from Danish Breast Cooperative Group (DBCG 82) trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1121-24.
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J i wsp. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive an adjuvant radiotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
- Ragaz J, Jackson SM, Le N i wsp. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-62.
- Gałecki J, Bujko K. Czy poprzez zwiększenie dawek frakcyjnych można skrócić czas uzupełniającego napromieniania chorych na raka piersi nie zmieniając indeksu terapeutycznego. *Nowotwory* 1999; 49: 558-562.
- Kopeć A. Splot ramienny. W: Hausmanowa-Petrusewicz I. (red.). *Elektromiografia kliniczna*. Warszawa: PZWL; 1980, 187-188.
- Kori SH, Foley KM, Posner JB i wsp. Brachial plexus lesions in patients with cancer 100 cases. *Neurology* 1981; 31: 45-50.
- Cherny NC, Folley KM. Brachial plexopathy in patients with breast cancer. W: Harris JR (red.) *Diseases of the breast*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996, 796-808.
- Mumenthaler M, Schliach H. *Uszkodzenia nerwów obwodowych*. Warszawa: PZWL; 1998; 259-260.
- Churn M, Clough V, Slater A. Early Onset of Bilateral Plexopathy During Mantle Radiotherapy for Hodgkin's Disease. *Clin Oncol* 2000; 12: 289-291.
- Stoll BA, Andrews JT. Radiation – induced peripheral neuropathy. *Br Med J* 1966; 1: 834-837.
- Salner AL, Botnick L, Hertzog AG i wsp. Reversible transient plexopathy following primary radiation therapy for breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 797-802.
- Pierce SM, Recht A, Lingos TI i wsp. Long term radiation complication following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 915-923.
- Mumenthaler M. Amplexuspaeresen in Anschluss an Roentgenbestrahlung: Mitteilung von 8 eigenen Beobachtungen. *Schweiz Med Wochenschr* 1964; 94: 1069-1075.
- Cendrowski W. Późne uszkodzenie splotu barkowego po naświetlaniu promieniami rentgenowskimi. *Neurol Neurochir Psychiatr Pol* 1966; 16: 89-95.
- Bentzen SM, Thames HD, Travis EL i wsp. Direct estimation of latent time for radiation injury in late responding normal tissues: gut, lung at spinal cord. *Int J Radiat Biol* 1989; 55: 27-32.
- Kasperek S, Hamankiewicz E. Uszkodzenie obwodowego układu nerwowego po radioterapii. *Neur Neurochir Pol* 1989; 2: 136-141.
- Pierzchała K, Pierzchała W, Rożek-Lesiak K. Kliniczna i elektrofizjologiczna ocena splotu barkowego u kobiet po zastosowaniu promieniowania jonizującego w uzupełniającym leczeniu raka sutka. *Neur Neurochir Pol* 1994; 5: 673-680.
- Olsen NK, Pfeiffer P, Johannsen L i wsp. Radiation-induced brachial plexopathy: Neurological follow-up in 161 recurrence free breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 43-49.
- Johansson S, Svensson H, Denekamp J. Time scale of evaluation of late radiation injury after postoperative radiotherapy of breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 745-750.
- Levin KH. Needle electrode examination. In: Levin KH, Luders HO. *Comprehensive Clinical Neurophysiology* ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB. Saunders Company 2000: 133.
- Roth G, Magistris MR, Le Fort D i wsp. Plexopathie brachiale post-radique blocs de conduction persistants decharges myokymiques et crampes. *Rev Neurol (Paris)* 1988; 144: 173180.
- Esteban A, Traba A. Fasciculation-myokimic activity and prolonged nerve conduction block. A physiopathological relationship in radiation-induced brachial plexopathy. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1993; 89: 382-391.
- Casing TL, Kori S, Krol G i wsp. CT scan of brachial plexus in patients in cancer. *Neurology* 1983; 33: 1553-58.
- Thyagarajan D, Cascino T, Harms G. Magnetic resonance imaging in brachial plexopathy of cancer. *Neurology* 1995; 45: 421-427.
- Qayyum A, MacVicar AD, Padhani AR i wsp. Symptomatic brachial plexopathy following treatment for breast cancer: utility of MRI with surface-coil techniques. *Radiology* 2000; 214: 837-842.
- Achmad A, Barrington S, Maisey M i wsp. Use of positron emission tomography in evaluation of brachial plexopathy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999; 79: 478-482.
- Boden G. Radiation myelitis of the cervical spinal cord. *Br J Radiol* 1948; 21: 464-469.
- Wara WM, Phillips TL, Sheline GE i wsp. Radiation tolerance of the spinal cord. *Cancer* 1975; 35: 1558-62.
- Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol* 2000; 39: 337-347.
- Barr LC, Kissin MW. Radiation – induced brachial plexus neuropathy following breast conservation and radical radiotherapy. *Br J Surg* 1987; 74: 855-856.
- Powell S, Cooke J, Parsons C. Radiation induced brachial plexus injury: follow-up of two different fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1990; 213-220.



35. Basso-Ricci S, della Costa C, Viganotti G i wsp. Report on 42 cases of postirradiation lesions of the brachial plexus and their treatment. *Tumori* 1980; 66: 117-122.
36. Delouche G, Bachelot F, Premont M i wsp. Conservation treatment of early breast cancer. Long term results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 29-34.
37. Galecki J, Niwińska A, Hiczer-Grzenkiewicz J i wsp. Radioterapia chorych na raka piersi. *Terapia* 1999; 2: 25-30.
38. Livsey JE, Magee B, Stewart AL i wsp. Auxillary recurrence following conservative surgery and radiotherapy in early breast cancer. *Clin Oncol* 2000; 12: 309-314.
39. Fairchild AM, Weir LM, Mates D, Olivotto IA. Loco-regional radiation for high risk breast cancer – results of short fractionation. *Breast Cancer Research Treatment* 2000, 64 abstract 38: 35.
40. Yarnold JR, Price P, Steel GG. Treatment of early breast cancer in the United Kingdom: Radiotherapy fractionation practices. *Clin Oncol* 1995; 7: 223-226.
41. Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ i wsp. Ten year results of conservative surgery and irradiation for stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 269-277.
42. Maher EJ. Group on guidelines for the management of women with adverse effects following radiotherapy for breast cancer. *Clin Oncol* 1995; 7: 237-38.
43. Narakas AO. Operative treatment for radiation-induced and metastatic brachial plexopathy in 45 cases, 15 having omentoplasty. *Bull Hosp Jt Dis* 1984; 44: 354- 375 cytowane za: Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH i wsp. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994; 44: 2020-2027
44. Le Quang C. Postirradiation lesions of the brachial plexus: results of surgical treatment. *Hand Clinics* 1989; 5: 23-32 cytowane za: Bainbridge LC Brachial plexus neuropathy after radiotherapy can be treated by specialist surgeons [letter; comment]. *BMJ* 1996; 312: 780.
45. Baker DG, Krochak RJ. The response of the the microvascular system to radiation: a review. [Review]. *Cancer Invest* 1989; 7: 287-294.
46. Riccoli HV, Pagnanelli DM. Treatment of delayed radiation necrosis of the brain: a clinical observation. *J Neurosurg* 1984; 60: 589-594.
47. Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH i wsp. Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 1994; 44: 2020-2027
48. Pritchard J, Anand P, Broome J i wsp. Double-blind randomized phase II study of hyperbaric oxygen in patients with radiation-induced brachial plexopathy. *Radiother Oncol* 2001; 58: 279-86
49. Cooper J. Occupational therapy intervention with radiation-induced brachial plexopathy. *Eur J Cancer Care* 1998; 7: 88-92

Otrzymano: 7 marca 2001 r.

Przyjęto do druku: 18 czerwca 2001 r.