The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	乳癌の乳房温存療法における放射線治療の役割
Author(s)	近藤, 誠; 雨宮, 厚
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(14), p. 839-843
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18705
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

総　説

乳癌の乳房温存療法における放射線治療の役割

近藤　誠[1)]　雨宮　厚[2)]

1)慶應義塾大学医学部放射線科　2)大船中央病院外科

Role of Irradiation in Breast Conservation Therapy for Breast Cancer

Makoto Kondo[1)] and Atsushi Amemiya[2)]

Despite a worldwide consensus on the indication for breast conservation therapy (BCT), the proportion of patients treated with BCT in Japan was only 29.2% in 1997. Indications of BCT and opinions against increasing the number of BCT in Japan are discussed along with the concept of evidence-based medicine (EBM). It is evident that in Japan as well, 70% to 90% of patients with breast cancer can be treated with BCT. The main aim of irradiation in BCT is to reduce in-breast recurrences (IBR), and randomized controlled trials have confirmed that irradiation to the breast reduces IBR. Currently, much concern is being directed to the issue of surgical margins in partial mastectomy, i.e., the definition of positivity of margins and how to treat margin-positive cases. The role of boost irradiation to the tumor bed and irradiation to lymph node areas are also discussed.

Research Code No.: 610.6

Key words: *Breast cancer, Breast conservation radiotherapy*

Received Aug. 11, 1999

1) Department of Radiology, Keio University, School of Medicine
2) Department of Surgery, Ohfuna Chuo Hospital

本論文は第58回日本医学放射線学会学術発表会(1999年4月)の教育講演において,「乳癌の乳房温存療法における放射線治療の役割」の演題で発表されたもので,日本医学放射線学会雑誌編集委員会より執筆依頼した.

はじめに

執筆を依頼されるにあたり,上記のタイトルをいただいた.重要なテーマであるが,乳房温存療法(以下,温存療法)を施行しなければ放射線の役割も生じないから,まず温存療法の適応を考える必要がある.そしてそれには,evidence based medicine(根拠にもとづく医療:以下,EBM)の考え方が役に立つ.EBMとは,ある医療行為の当否をデータに基づいて決していこうという概念ないし実践である.本稿ではEBMの考え方に沿って日本での温存療法の適応について検討し,続いて,放射線治療にまつわる諸問題を取り上げる.なお,放射線治療に携わらない読者も多い本誌の性格上,技術的な問題には触れないことにする.発生頻度が低い非浸潤癌も,混乱を避けるため触れない.

乳房温存療法の適応

欧米における温存療法の適応に関しては,1990年6月に乳癌専門家たちを集めて開かれた合意形成会議の合意事項が参考になる.それによると,温存療法はI期もしくはII期の患者たちの大部分に対する適切な方法であり好ましいとされた.理由は,生存率が乳房切除術と同等である一方,乳房が残るからである[1)].合意の基礎には,欧米で行われたrandomized controlled trials(RCT)の結果がある[2)-7)](それらのRCTが対象とした病期,患者数,生存率などは他の総説が表にしている[8)]ので繰り返さない).

EBMの実践においては,複数のRCTから得られた結果ないし結論が最上の証拠になるとされている[9)].六つのRCTに基礎をおく温存療法についての結論は揺るぎないであろう.では日本でも,この適応基準に従って温存療法を行うことができるだろうか.

この点,欧米での適応基準どおりに治療すると,日本人乳癌患者の約7割において温存療法が可能という[10)].しかるに温存療法の日本における施行率は,1990年が約10%であり,97年でも29.2%だった[11)].また温存療法の施行率を個別にみると,97年においても10%以下の施設が幾つも存在する[12)].このことは,欧米で得られたevidenceを日本には適

用できない，と考えている専門家が多いことを意味しているだろう．日本の乳癌治療を戦後一貫してリードしてきた癌研究会附属病院乳腺外科の霞富士雄氏の述懐[11]は，日本の外科医たちが温存療法に直面したときの驚きと抵抗感を物語って余りある．

もっとも理論的には人種が異なれば，治療成績が異なる可能性を否定できない．実際，日本人の乳癌は欧米の乳癌と比べると，病期や年齢をそろえてみても予後が良好のようである．それゆえ，乳癌治療一般に関し欧米の適応基準は直輸入できないと考える外科医が多いようで，薬物療法と腋窩リンパ節郭清に関してではあるが，「そうすると，白人のSt. Gallenのrecommendationは鵜呑みにできない」という発言[13]がみられる．この発言は後述する理由により，薬物療法については妥当と考えるが，局所療法に関しては必ずしも妥当でない．温存療法や腋窩リンパ節郭清については，日本人乳癌の予後が良好という事実は，日本に温存療法を導入し腋窩リンパ節郭清を排斥する根拠にもなり得る．なぜならば，患者の負担や後遺症が少ない治療法は長期生存する人にふさわしいし，短期しか生存できない人にもふさわしいと考えられるからである．そこでEBMの実践において，欧米で得られたevidenceを日本に直輸入できるかどうか，もう少し視野を広げて考えてみよう．

たとえば，欧米で開発された新薬Xを日本に導入しようとする場合には，薬剤の代謝にかかわる酵素活性などに個体差があることもあり，欧米で試されたXの有効率や副作用の程度・頻度が日本人では異なる可能性が存在する．したがって，欧米でXの有効率がいくら高くても，日本に直輸入できないことになる．

しかしXを，それまでの標準薬Aと比べた場合はどうだろうか．欧米のRCTでXの有効率がAよりも高く，副作用の程度・頻度が低いことが示された場合，XはAよりも優れているという結論になる．その結論を日本人に適用することを不可とする専門家はおそらくいないであろう．乳癌でも，薬物療法の分野では，日本ではRCTが行われなかったCMF療法を推奨する専門家が多い．またtamoxifen(TAM)に関しては，2年飲ませるより5年飲ませた方が生存率が高くなるらしいという結論[14]を，日本人に直接適用する専門家も大勢いる．

ということは一般に専門家たちは，治療法の比較に関して欧米のRCTで示された結論は，日本人にも適用できると考えているのだろうし，適用できないとする理屈は思いつきにくい．ただ注意しなければならないのは，人種を超えて適用できる結論は，治療法の優劣に関する抽象化された部分(e.g.抗癌剤なしの場合に比べ，CMF療法を加えると生存率が向上する)であり，生存率が何%向上するという具体的な結論部分は人種によって異なり得ることである．つまり欧米でCMF療法により仮に生存率が10%向上したとしても，日本人では5%かもしれないし1%かもしれないわけで，TAMについても同様である．

これに対して，温存療法と乳房切除術の比較に関する欧米のRCTによる結論は，温存療法の生存率が乳房切除術と変わらないという点にあり，乳房切除術より優れているとか，何%優れていると主張するものではない．またその抽象化された結論を得るにあたっては，RCTでは人種にも着目して患者たちを各治療群に割り付けているから，人種による違いは自ずから捨象されているであろうことも留意しなければならない．要するにEBMの実践においては，RCTで得られた結論の抽象的部分は，人種を超えて適用し得る．

このような理由から，欧米の温存療法の適応基準を日本にストレートに持ち込むことの許容性は，CMF療法やTAMに比べはるかに高いはずである．とすると，もし同一の専門家が日本人に対する温存療法について消極的な態度をとり，CMF療法やTAMに関して積極的な態度をとるのであれば(実際そのような専門家は少なくないように見受けられる)，ダブル・スタンダードということになる．

もっとも温存療法に関する欧米の適応基準を導入するにあたっては，たとえば日本人の乳房は欧米人より小さいことが障碍になり得るのではないか，という疑問があるかもしれない．だがそのような個々の患者や乳癌の具体的性質は，RCTを遂行する過程で捨象されているといえよう．乳房の大小論に限っても，①欧米人並に大きな乳房を持つ日本人もいること，②欧米のRCTには黄色人種も含まれているので，結論を得るにあたっては乳房の大小という特徴も捨象されたと考えられること，③乳房が小さい場合には，乳癌の腫瘤をより小さい段階で発見でき，したがって，乳房の大きな人より温存療法をやりやすい可能性があることなどから，温存療法に関する前述の結論を左右しないと考える．

このように考えてみると，EBMを乳癌治療の実践に取り入れれば，温存療法の施行率を当面高めることができるだろう．しかしEBMも，用い方次第では問題を生じる．第一に，RCT結果がない領域においてどうするか，である．たとえば欧米のRCTはI期もしくはII期の乳癌を対象としており，IIIa期まで対象としたものは一つしかない[7]．したがって，RCTで得られた抽象的結論をIII期もしくはIV期乳癌に適用する基礎がない，もしくは薄弱ではないかという疑問が生じるわけである．

EBMの別の問題としては，確たるevidenceがある場合に，それに従わなければならないか，がある．これを肯定すると，医療の内容が創造性ないし柔軟性を失う可能性があることは別論，RCTで出された結論が患者の意思に反したときはどうするのか，という新たな問題が生じる．後者の問題に関しては，治療を受けないで乳癌を放置しておくことも患者の自由である以上，RCTの結論に反していようが患者は自分の希望する治療法を医師に要求してよく，医師は患者の理解度や意思を確認したうえでその要求を受け入れるか，もしくは別の医師を紹介する，という解決法がある．このようなことから，III期もしくはIV期の乳癌に関しても，患者が温存療法を希望してそれを受けるのは自

由，ということになろう．

このようにEBMの実践では，患者の意思が大きな鍵を握る．またそれゆえに，乳房切除術のデータしかない時代に，温存療法の開始が可能だったことを忘れてはならない．今後乳癌治療に関するRCT結果が蓄積されていくにつれ，そこから得られた抽象的結論を絶対視する傾向がますます強まる恐れがある．それゆえ，その結論を適用した場合の具体的な利益・不利益を患者とともに考えて，乳癌治療が硬直化した概念的医療に陥る弊を避けなければならない．

乳房内再発と放射線治療

温存療法における放射線治療の第一の目的は，乳房内再発を減らすことである．乳癌原発巣を含めて乳房の一部を切除したあと(以下，温存手術)，残存乳房に放射線を照射する群としない群とに分けたRCTは，これまで少なくとも五つの結果が報じられている．いずれのRCTでも，放射線治療を加えることにより乳房内再発率が減少し，減少する割合は75％から95％にものぼった[3),15)-18)](それらRCTの結果は他の総説が表にしている[19)]ので繰り返さない)．またRCTではないが日本における調査でも，温存手術だけの場合に比べ，乳房に放射線を照射した方が乳房内再発率が低かった(11％対1％)[20)]．

ただそれら欧米のRCTでは，放射線照射群の乳房内再発は減少したけれども，生存率は非照射群と変わらなかった[3),15)-18)]．換言すると，温存手術後に照射しないと乳房内再発が照射群の数倍になるが，それでも生存率は変わらないわけである．ここからも，かつて乳房切除術に関するRCTから導き出された「乳癌の局所再発は生存率を下げない」という命題が支持される．この命題は癌治療における従来の通念(局所再発は遠隔転移を増やし，生存率を下げる)に反するが，乳癌に関してはこの命題を真とするのが世界の趨勢である．が，乳癌の局所再発も遠隔転移を増やし，ひいて生存率を下げるのではないか，という有力な反論もある[21)]．生存率が変わらなかったのは，RCTで対象とした患者数が生存率の差を検出するに十分ではなかったと考えるのである．ただしこの説も，局所再発を減らすために乳房切除術を行えと主張するのではなく，温存手術に放射線照射を併用せよ，乳房切除術の場合にも放射線照射を併用せよ，というのが主旨のようである．

放射線治療の適応に関する重大な問題は，温存手術のあと放射線を照射しないでよい場合があるかどうか，である．上述のRCT結果では放射線照射をしない群の乳房内再発率は10ないし40％程度だった[3),15)-18)]から，放射線治療が要らない患者がいることは間違いない．問題は，そういう患者を選び出すことが可能か，であるが，それに関しては米国に，乳房内再発率が低そうな乳癌をもつ患者を選んで温存手術だけで治療した研究がある．その結果，観察期間の中央値が56カ月の時点で患者の16％に乳房内再発をみて予想を上まわったので，それ以上の患者集積を中止した．これに対し，同様の性質をもつ乳癌で放射線照射を施行した場合には，3年後の乳房内再発率は0％であった[22)]．したがって欧米では，放射線治療を不要とする患者を選び出すのは難しいとするのが大方の見解であるが，研究が進めば将来は可能になるかもしれない．

切除断端と放射線治療

温存手術後に切除標本を病理で調べると，その断端に癌細胞をみる場合(以下，断端陽性)と発見できない場合(以下，断端陰性)とがある．断端が陽性であれば，乳房内に癌細胞が残存している可能性が高く，残存している場合に癌細胞数も多いであろうから，放射線治療をしても陰性の場合より乳房内再発率は高くなるだろう．そこでいくつかの問題が生じる，

第一の問題は，断端陽性の場合にそのまま温存療法を施行するか，それとも乳房切除術に変更するか，である．この点かつて日本では，断端陽性になりそうな場合には，温存手術を試みない施設が多かった．ただ現在では方針を変更し，断端陽性でも温存療法を施行する施設が増え[11)]，それが日本全体の施行率を高めている．

問題点のその二は，温存手術でどの程度の範囲を切除するのが妥当か，である．温存手術はその切除範囲により，quadrantectomy, wide excision, lumpectomy, tumorectomyなどと呼ばれる．その表現は若干文学的であり正確な区別は困難だが，広く切除すればするほど乳房内再発率が低くなる[23)]．しかし広く切除しようとすると，残存乳房は「温存」と称し得ない形態になりかねないから，どこかで妥協しなければならない．その妥協点をどこに置くかは，患者と医師との相談に任すしかないだろう．

三番目の問題は，断端陰性であれば放射線を照射しなくてよいのではないか，である，この点前述の研究[22)]では，切除断端から癌細胞までの距離が最低でも1cmある場合に放射線照射を省略しており，断端陰性が無再発の保証にならないことを示している．ただ日本では多くの施設が，放射線を照射しない温存療法から出発したこともあり，現在でも断端が陰性であれば放射線を照射しない施設が多々あるようである．しかし断端を陰性にするためには，腫瘍径の小さい乳癌を選んでquadrantectomyを施行することになりがちだから，放射線を照射する場合には大きな腫瘍がより小さな手術で治療されるのと随分懸隔が生じる．そして，小さな腫瘍の方が美容的に劣る結果になるのであれば，これは立派な矛盾であろう．

第四の問題は，これを真っ先に論じなければならなかったかもしれないが，何をもって切除断端が陽性と定義するか，である．断端面に癌細胞が顔を出していること，断端から1mm以内に癌細胞がみられること，2mm以内，5mm以内など，定義は研究者によってまちまちである．定義の定め方によって，同一の患者グループについて計算しても，

断端陰性と陽性の場合の乳房内再発率が変わるから，論文を読むときには注意しなければならない．

追加照射の当否

残存乳房への照射法としては，1回2 Gyずつ合計50Gy程度までを乳房全体に照射するのが普通である．大きな問題は，その後，腫瘍が存在していた部位(以下，腫瘍床)に照射野を絞って，10Gyもしくはそれ以上の追加照射をするか否か，である．この点日本では，断端陰性の場合には追加照射をしないのが一般的だが，断端陽性の場合には追加照射をする施設としない施設とに分かれる．

近時フランスからRCTの結果が報告され，断端陰性の残存乳房に50Gy照射すると，5年後の乳房内再発率が追加照射なしの場合には4.5%なのに対し，腫瘍床に10Gyを追加照射すると，乳房内再発率は3.6%へと約1%低下することが示された[24]．これはまだ中間的な結果と考えるべきだが，その結果からは一応，「追加照射により乳房内再発率を5分の1程度減らすことが期待できる」という命題が抽出できる．では追加照射を施行すべきか，参考に私たちの治療結果[25]を示してみる．

私たちは広い適応基準のもと，全乳癌患者の9割以上に温存療法を施行してきたので，断端が陽性である患者の割合は3割以上にもなる．が，それでも，3名を除き追加照射は行ってこなかった．その結果，5年後の乳房内再発率は断端陰性群が4%，断端陽性群が12%となった．この結果に前述の命題が適用できるとすれば，追加照射をすると断端陰性群の乳房内再発率が3%程度に，断端陽性群のそれが9%程度になることになる．しかしそのためには，100%の患者に追加照射をしなければならない．それゆえ，1ないし3%のゲインを目指して100%を治療することが妥当なのか，という問題が生じる．

また，追加照射によってtelangiectasiaが生じたり，腫瘍床付近の乳房が硬くなるなどの後遺症が増加する可能性があることも問題である．もし極端に硬くなったりすると，再発と間違えられて乳房が切除される可能性もある．ただ，日本人に追加照射をした場合の後遺症ないし美容的結果に関するデータに乏しいので，議論を深めにくい．追加照射を行っている施設からの今後の報告が待たれる．

領域リンパ節と放射線照射

乳癌治療においては普通，乳房切除術でも温存療法でも腋窩リンパ節の郭清が行われる．従来，リンパ節郭清の目的としては大きく分けて，①リンパ節再発の予防，②遠隔転移の予防，③リンパ節転移の有無を病理で調べて薬物療法の指針とすること，の三つがあった．しかし，欧米で行われた種々のRCTの結果，腋窩リンパ節や内胸リンパ節の郭清や放射線照射をしてリンパ節再発を減らしても遠隔転移の予防にならないという考えが有力になり，②の目的はほとんど意義を失った．また欧米では，乳癌患者のほとんどに何らかの薬物療法が必要，という流れになっており[26]，③の目的もほぼ無意味になった．

したがって，腋窩リンパ節郭清をする場合には①の目的が大切ということになるが，腋窩リンパ節再発の予防は郭清によってしかなし得ないのであろうか．この点，リンパ節郭清と放射線照射とを比べたRCTはないようなので私たちの成績を述べるが，T1N0とT2N0の腋窩再発率(5年)は，リンパ節郭清の場合には1.2%，郭清をしないで放射線照射だけの場合には2.1%であった[25]．リンパ節郭清後の後遺症(腋の下の不快感や上腕浮腫など)を考えると，この約1%の差が仮に真の差であっても，リンパ節郭清の意義を否定するのが妥当であろう．

話は少し戻るが，近時放射線照射により②の目的(遠隔転移予防)が達成できるかもしれないことが複数のRCTにより示された[27)-29]．ただそれらRCTは乳房切除術後の患者を対象としているから，温存療法後の放射線照射には妥当しない可能性がある．また，それらRCTでは乳房切除術に加えてリンパ節郭清が行われた患者を対象にしたといっても，前述のように放射線照射だけでリンパ節再発は十分予防できるようであるから，リンパ節郭清を支持するevidenceとみることはできない．郭清と照射を併用した場合の後遺症の問題を考えると，これらのevidenceからリンパ節郭清後に放射線照射を加えることを正当化することもできない[30]．

これらRCTは，乳癌の生物学的行動に大きな光をあてた点で意義があるが，放射線照射によって遠隔転移が真実減るとしても，そのメカニズムをどう説明するかは難しい課題である．仮に遠隔転移が減るとしても，薬物療法を併用していることが影響している可能性があり，従来のRCT結果と矛盾するかどうかは不明である．またメカニズムとして，照射による免疫機能の低下が原因と考える人もいる[31]．

おわりに

再言することになるが，温存療法に関しては，どういう適応基準をうち立てるかが一番肝腎である．ただ，日本人にどこまで温存療法が可能かという議論は，全乳癌患者の9割以上に可能という私たちの結果[25]によっておそらく終わっている．あとには，それで妥当かという議論が残るが，その議論には患者自身が参加して，妥当かどうか患者自身が決めなければならない．専門家には，いかに①乳房内再発とリンパ節再発を少なくしつつ，②後遺症を減らして機能的・美容的結果を向上させるかという，見方によっては相反する課題が残っている．その課題の解決のためには，放射線治療の適切な使用もしくは不使用が鍵になるであろう．

文　献

1) NIH Consensus Conference: Treatment of early-stage breast cancer. JAMA 265: 391–395, 1991
2) Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al: Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: Long-term results of a randomized trial. Eur J Cancer 26: 668–670, 1990
3) Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 333: 1456–1461, 1995
4) Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al: Conservation treatment versus mastectomy in early breast cancer: Patterns of failure with 15 years of follow-up data. J Clin Oncol 14: 1558–1564, 1996
5) Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al: Ten-year results at a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. N Engl J Med 332: 907–911, 1995
6) van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al: Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. Monogr Natl Cancer Inst 11: 15–18, 1992
7) Blichert-Toft M, Rose C, Anderson A, et al: Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life-table analysis. Monogr Natl Cancer Inst 11: 19–25, 1992
8) 平岡真寛，光森通英，小久保雅樹：乳癌の乳房温存療法．放射線治療の役割と今後の課題．日本医事新報　3888：25–32，1998
9) Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: A Canadian consensus document. Can Med Assoc J 158 (3 suppl), 1998
10) 川端英孝：乳がん治療の最近の話題．それいゆ　8(2)：26–57，1998
11) Kasumi F: President's speech: Innovations and research progress of the Department of Breast Surgery, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan. Breast Cancer 5: 326–330, 1998
12) イデアフォー編：乳がん治療に関する病院&患者アンケート．1999，東京
13) 野口眞三郎：腋窩郭清の省略についての考察．2nd Breast Cancer Up-To-Date Meeting，1999，東京
14) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Lancet 351: 1451–1467, 1998
15) Veronesi U, Luini A, Del Vecchio, et al: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med 328: 1587–1591, 1993
16) Forrest AP, Stewart HJ, Everington D, et al: Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. Lancet 348: 708–713, 1996
17) Liljegren G, Holmberg L, Adami HO, et al: Sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: Five-year results of a randomized trial. J Natl Cancer Inst 86: 717–722, 1994
18) Whelan T, Clark R, Roberts R, et al: Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30: 11–16, 1994
19) Uematsu M, Hiramatsu H, Kusano S, et al: Use of modern radiation therapy following surgery for invasive breast cancer. Breast Cancer 5: 107–115, 1998
20) 野口眞三郎，小山博記，児玉　宏，他：早期乳癌953例に対する乳房温存療法の治療成績．乳癌の臨床　9：565–572，1994
21) Hellman S: Stopping metastases at their source. N Engl J Med 337: 996–997, 1997
22) Schnitt SJ, Hayman J, Gelman R, et al: A prospective trial of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage I breast cancer. Cancer 77: 1094–1110, 1996
23) Veronesi U, Volterrani F, Luini A, et al: Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. Eur J Cancer 26: 671–673, 1990
24) Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al: Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. J Clin Oncol 15: 963–968, 1997
25) 雨宮　厚，近藤　誠：広い適応基準と縮小した治療内容による乳房温存療法：15年の経験．乳癌の臨床　13：465–476，1998
26) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting hilights: International consensus panel on the treatment of primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 90: 1601–1608, 1998
27) Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 337: 949–955, 1997
28) Ragaz K, Jackson SM, Le N, et al: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. N Engl J Med 337: 956–962, 1997
29) Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. Lancet 353: 1641-1648, 1999
30) Rogers PB and Plowman PN: Regional node radiotherapy for breast cancer. Lancet 351: 374, 1998
31) Mokbel K and Reed MJ: Benefits of post-mastectomy radiotherapy. Lancet 351: 219, 1998