

Marcin Sinacki

**RADIOTERAPIA I CHEMIOTERAPIA CHORYCH NA RAKA PIERSI:  
WYBRANE ASPEKTY KLINICZNE I FIZYCZNE**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Dr hab. med. Krystyna Serkies, prof. ndzw. GUMed

**Gdańsk 2018**

**Składam serdeczne podziękowania Pani dr hab. Krystynie Serkies  
za opiekę merytoryczną, cenne uwagi oraz motywację do pracy.**

## Spis treści

Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy .....	4
Streszczenie .....	5
1. Wstęp .....	6
2. Uzasadnienie podjęcia badań i cele pracy .....	9
3. Materiał i metody .....	10
4. Syntetyczne omówienie wyników .....	11
4.1. <i>Conservative local treatment versus mastectomy after induction chemotherapy in locally advanced breast cancer: a randomized phase III study (EORTC 10974/22002, LAMANOMA) – Why did this study fail?</i> .....	11
4.2. <i>Pattern of care in locally advanced breast cancer: focus on local therapy ...</i>	12
4.3. <i>The role of boost in hypofractionated irradiation after breast-conserving surgery</i> .....	14
4.4. <i>Radiation dose to the left anterior descending coronary artery during interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy used as a boost in breast cancer patients undergoing organ-sparing treatment</i> .....	16
5. Wnioski .....	18
6. Streszczenie rozprawy w języku angielskim .....	19
7. Piśmiennictwo .....	31
8. Publikacje wchodzące w skład rozprawy .....	38

## Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy

1. **Sinacki M**, Jassem J, van Tienhoven G.

Conservative local treatment versus mastectomy after induction chemotherapy in locally advanced breast cancer: a randomised phase III study (EORTC 10974/22002, LAMANOMA) – Why did this study fail? Eur J Cancer 2005; 41: 2787-2788.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.06.027>

Impact factor: 3,706 Punktacja ministerstwa: 20,00

2. **Sinacki M**, Badzio A, Welnicka-Jaśkiewicz M, Bogaerts J, Piccart MJ, Therasse P, Smith IE, Hatschek T, Jassem J.

Pattern of care in locally advanced breast cancer: focus on local therapy. Breast 2011; 20: 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2010.08.008>

Impact factor: 2,491 Punktacja ministerstwa: 25,00

3. **Sinacki M**, Serkies K, Jassem J.

The role of boost in hypofractionated irradiation after breast-conserving surgery. Oncol Clin Pract. 2015; 11: 267-271.  
[https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/view/42838](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/view/42838)

Punktacja ministerstwa: 7,00

4. **Sinacki M**, Serkies K, Dziadziuszko R, Narkowicz M, Kamińska J, Lipniewicz J.

Radiation dose to the left anterior descending coronary artery during interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy used as a boost in breast cancer patients undergoing organ-sparing treatment. J Contemp Brachytherapy. 2017; 9: 7-13. <https://doi.org/10.5114/jcb.2017.66043>

Impact Factor: 1,496 Punktacja ministerstwa: 20,00

Łączny współczynnik oddziaływania (**Impact Factor**) prezentowanych publikacji: **7,693**.

## Streszczenie

Rak piersi w większości krajów świata i w Polsce jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. Nowotwór ten stanowi heterogenną grupę guzów leczonych z udziałem metod miejscowych oraz systemowych. Leczenie oszczędzające pierś (BCT, *breast conservation therapy*) polegające na wycięciu guza z następową radioterapią całej piersi z lub bez podwyższenia dawki na łożę po guzie (*boost*) pozostaje składową oszczędzającego leczenia większości chorych na wczesnego raka piersi. Zmniejszenie odsetka miejscowych nawrotów w wyniku zastosowania *boostu* potwierdzono w dużym badaniu z randomizacją, w którym chore poddano standardowej radioterapii całej piersi. Obecnie u tych chorych stosowane jest hipofrakcjonowane napromienianie piersi. Rola *boostu* u chorych hipofrakcjonowanych nie jest jednoznacznie określona. W miejscowo zaawansowanym raku piersi po indukcyjnej chemioterapii klasyczne leczenie obejmuje amputację piersi. Optymalne miejscowe postępowanie, w tym oszczędzające narząd, w tej grupie chorych nie zostało dotychczas określone i różni się w poszczególnych ośrodkach. Dotychczas nie opublikowano badania z randomizacją porównującego skuteczność stosowanych miejscowych metod. Radioterapia guzów lewej piersi wiąże się z podaniem pewnej dawki na serce, w szczególności na przednią zstępującą gałąź lewej tętnicy wieńcowej (LAD, *left anterior descending coronary artery*), zwiększając ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Piśmiennictwo dotyczące dawek, które otrzymuje LAD podczas uzupełniającej radioterapii w ramach oszczędzającego leczenia chorych na raka piersi obejmuje nieliczne pozycje. W czterech pracach stanowiących podstawę rozprawy dokonano oceny rodzaju miejscowego leczenia oraz czynników wpływających na wybór tego leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi po indukcyjnej chemioterapii w dużym materiale pochodzącym z trzech europejskich ośrodków oraz przyczyn niepowodzenia realizacji badania LAMANOMA porównującego mastektomię z postępowaniem oszczędzającym pierś po indukcyjnej chemioterapii w tej grupie chorych. Ponadto, dokonano oceny, na podstawie piśmiennictwa, roli dodatkowej dawki u chorych na raka piersi poddawanych hipofrakcjonowanej radioterapii piersi w ramach oszczędzającego leczenia oraz dawki na LAD podczas śródtkankowej wielokanałowej brachyterapii jako formy podania *boostu* u chorych napromienianych uzupełniająco po oszczędzającym zabiegu.

## 1. Wstęp

Rak piersi w większości krajów świata i w Polsce jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet. W 2015 roku w Polsce stanowił on 22,2% ogółu zachorowań na choroby nowotworowe wśród kobiet oraz 14,1% zgonów z powodu nowotworu (1). Wprowadzenie masowych badań przesiewowych zwiększyło wykrywalność guzów subklinicznych i wczesnych, nadal jednak u części kobiet rak piersi rozpoznawany jest w znacznym miejscowym zaawansowaniu. Rak piersi stanowi heterogenną grupę guzów rozpoznawanych na podstawie mikroskopowego badania skrawków barwionych hematoksyliną i eozyną. W 2011 roku, w oparciu o sygnatury genowe, wprowadzono nową klasyfikację raka piersi, którą ze względu na mniej dostępne badania genetyczne w praktyce klinicznej zastąpiono klasyfikacją opartą o czynniki oznaczane rutynowo za pomocą immunohistochemicznych badań. Klasyfikacja ta obejmuje pięć podtypów biologicznych uwzględniających stan receptorów steroidowych (HR, *hormone receptor*) (estrogenowego i progesteronowego), receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor*) i antygenu proliferacyjnego Ki-67; luminalny A, luminalny B HER2-ujemny, luminalny B HER2-dodatni, HER2-dodatni nie „luminalny” i „potrójnie ujemny” („*basal-like*”) (2). Poszczególne podtypy raka piersi różnią się rodzajem czynników ryzyka (3,4), naturalnym przebiegiem (5), odpowiedzią na, w tym indukcyjną, chemioterapię (6,7) oraz radioterapię (8).

Leczenie chorych na raka piersi jest skojarzone, z udziałem zarówno metod miejscowych jak i systemowych, i powinno być prowadzone przez wielodyscyplinarne zespoły w ramach tzw. *breast cancer units*. Kliniczne zaawansowanie choroby, z uwzględnieniem biologicznych cech guza, pozostaje podstawowym czynnikiem wpływającym na wybór metody pierwotnego leczenia.

Leczenie oszczędzające pierś (BCT, *breast conservation therapy*) polegające na wycięciu guza z następową radioterapią, o porównywalnej do mastektomii skuteczności, jest współcześnie zalecaną metodą we wczesnym (guzy T1-2( $\leq$  3cm)N0-1M0) inwazyjnym raku piersi. Uzupełniające napromienianie całej piersi z lub bez podwyższenia dawki na łożę po guzie (*boost*) pozostaje składową oszczędzającego leczenia większości chorych. Zmniejsza ono odsetek miejscowych nawrotów oraz ryzyko zgonu, w tym z powodu raka piersi (9). Obecnie, zamiast klasycznej dawki 50 Gy podawanej w 25 frakcjach, preferowaną metodą napromieniania całej piersi jest umiarkowana hipofrakcjonowana radioterapia w dawce

40 Gy w 15 frakcjach (10) lub 42,5 Gy w 16 frakcjach (11). Zastosowanie *boostu*, zwykle po napromienianiu całej piersi, wiąże się z dodatkowym zmniejszeniem ryzyka miejscowego nawrotu, co zostało potwierdzone w dużym badaniu przeprowadzonym przez EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), w którym w uzupełnieniu 50 Gy na piersć stosowano *boost* w dawce 16 Gy, podawany u większości chorych przy użyciu wiązki zewnętrznej (12). Efekt ten zmniejsza się wraz z wiekiem, ponadto nie ma wpływu na całkowite przeżycie chorych oraz wiąże się ze zwiększonym ryzykiem włóknienia piersi, a w konsekwencji może pogorszać uzyskany efekt estetyczny (12). Spośród czterech badań trzeciej fazy stanowiących podstawę wprowadzenia schematów skróconych, jedynie w trzech stosowano *boost*, u 43%, 61% i 75% chorych (10,13,14). Dotychczas nie opublikowano randomizowanego badania klinicznego z wystarczającą obserwacją chorych, dotyczącego *boostu* u chorych poddawanych hipofrakcjonowanej radioterapii całej piersi. Z powyższych powodów rola, forma, a także dawka *boostu* podczas oszczędzającego leczenia, w szczególności u hipofrakcjonowanych chorych, pozostaje przedmiotem dyskusji. Ogólnie, zaleca się ją grupie chorych podwyższonego ryzyka miejscowego nawrotu (15-17).

U chorych z niskim ryzykiem miejscowego nawrotu, formą uzupełniającej radioterapii może być napromienianie części piersi (PBI, *partial breast irradiation*), realizowane za pomocą wiązki zewnętrznej lub brachyterapii, w tym śródtkankowej (18,19).

Chore na miejscowo zaawansowanego raka piersi (III stopień klinicznego zaawansowania; guzy T3-4N0-2M0 lub każde TN2-3) stanowią wysoce heterogenną grupę chorych, obarczoną wysokim ryzykiem zarówno miejscowego nawrotu jak i rozsiewu do odległych narządów. Leczenie w tej grupie chorych, z nieodłącznym elementem jakim jest systemowe leczenie wdrożone typowo przed (indukcyjne/neoadjuwantowe) lub po miejscowym leczeniu (uzupełniające) należy ustalać indywidualnie. Standardową formą systemowego leczenia większości tych chorych jest chemioterapia oparta na antracyklinach oraz taksoidach (20), a w przypadku guzów HER2-dodatnich, także z udziałem trastuzumabu (21). U chorych z rakiem „potrójnie ujemnym” z lub bez mutacji BRCA 1/2 dodanie karboplatyny lub inhibitorów PARP (*poly ADP-ribose polymerase*) do chemioterapii poprawia wyniki leczenia, w tym szansę uzyskania całkowitej patologicznej odpowiedzi na indukcyjną chemioterapię (22,23). Sekwencja systemowego leczenia (chemioterapia przed- lub pooperacyjna) nie ma wpływu na odległe wyniki leczenia raka piersi (24,25). Jednakże, w najnowszej metaanalizie obejmującej 4756 chore na wczesnego raka piersi z 10 randomizowanych badań, w których porównano neoadjuwantową chemioterapię (NACT, *neoadjuvant chemotherapy*) z tą samą

chemioterapią podawaną pooperacyjnie wykazano większe odsetki miejscowych nawrotów (21,9% vs 19,9%) w grupie NACT. Nie odnotowano istotnych różnic w częstości odległych nawrotów oraz zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, w tym raka piersi. U większości (81%) chorych stosowano chemioterapię opartą o antracykliny. W grupie chorych z dużymi guzami zastosowanie przedoperacyjnej chemioterapii zwiększa szansę na oszczędzający pierś zabieg operacyjny (BCS, *breast conserving surgery*) (26). W guzach pierwotnie nieoperacyjnych standardem postępowania pozostaje NACT z następowym miejscowym leczeniem. Poza ogólnym działaniem, indukcyjne leczenie systemowe pozwala zmniejszyć wielkość guza i go „uoperacyjnić”. Standardem leczenia chirurgicznego chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi jest amputacja piersi, coraz częściej łączona z zabiegiem rekonstrukcyjnym za pomocą implantów lub własnych tkanek. W wyselekcjonowanych grupach chorych możliwa jest mastektomia z zaoszczędzeniem kompleksu brodawka-otoczek (27) oraz leczenie oszczędzające (28,29). Pooperacyjne napromienianie w miejscowo zaawansowanym raku piersi istotnie poprawia wyniki leczenia, w tym całkowite przeżycie (30-32).

Napromienianie piersi po BCS oraz ściany klatki piersiowej po mastektomii, z indywidualnych wskazań, obejmuje również obszar regionalnych węzłów chłonnych.

Radioterapia guzów zlokalizowanych w obszarze klatki piersiowej wiąże się z napromienianiem otaczających tkanek zdrowych, w tym narządów krytycznych (OAR, *organ at risk*), do których należy serce. W konsekwencji obarczona jest ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych ze strony OARs. Zastosowana dawka i wielkość napromienianego obszaru stanowią główne czynniki ryzyka popromiennych uszkodzeń. W przypadku dobrze rokujących nowotworów, do których należy rak piersi, objawy późnej kardiotoxyczności mogą mieć istotne znaczenie, pogarszając jakość życia. Dodatkowo, stosowane powszechnie w leczeniu chorych na raka piersi systemowe leki, takie jak antracykliny (20), taksoidy (33), trastuzumab (34) oraz inhibitory aromatazy (35) wiążą się z ryzykiem kardiotoxyczności. Wprowadzenie technik trójwymiarowego planowania (3D) radioterapii umożliwiło, w oparciu o histogramy dawki, określenie granicznych dawek objętościowych (*dose constraints*), których przekroczenie istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia odczynów popromiennych, w tym objawów sercowo-naczyniowych w przypadkach napromienienia serca. Patomechanizm popromiennych uszkodzeń nie jest w pełni poznany, w sercu dotyczy przede wszystkim naczyń wieńcowych, jednakże istotne zmiany mogą zachodzić także w mięśniu sercowym, układzie zastawkowym i bódźcprzewodzącym serca oraz w osierdziu (36-40).



## 2. Uzasadnienie podjęcia badań i cele pracy

U chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi poddanych indukcyjnej chemioterapii, optymalne miejscowe postępowanie, w tym oszczędzające narząd, nie zostało dotychczas określone, a stosowane metody leczenia różnią się w poszczególnych ośrodkach. Dotychczas nie opublikowano badania z randomizacją porównującego skuteczność stosowanych miejscowych metod, a publikowane retrospektywne wyniki są zwykle oparte na nielicznych i niejednorodnych grupach chorych.

Zmniejszenie odsetka miejscowych nawrotów w wyniku zastosowania *boostu* na łożę po usuniętym guzie u chorych na wczesnego raka piersi leczonych z zachowaniem narządu zostało potwierdzone w dużym badaniu z randomizacją, w którym stosowano standardową radioterapię całej piersi. Obecnie u tych chorych stosowane jest hipofrakcjonowane napromienianie piersi. Rola *boostu* u chorych hipofrakcjonowanych nie jest jednoznacznie określona, a zalecenia ekspertów dotyczące tego zagadnienia nieco się różnią.

Piśmiennictwo dotyczące dawek, które otrzymuje LAD podczas uzupełniającej radioterapii w ramach oszczędzającego leczenia chorych na raka piersi obejmuje nieliczne pozycje.

Rozprawa obejmuje cykl prac dotyczących wybranych aspektów leczenia chorych na raka piersi, których celem były następujące zagadnienia:

1. Ocena przyczyn niepowodzenia realizacji badania LAMANOMA porównującego mastektomię z postępowaniem oszczędzającym pierś w miejscowo zaawansowanym raku piersi po indukcyjnej chemioterapii.
2. Ocena rodzaju miejscowego leczenia oraz czynników wpływających na wybór tego leczenia u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi po indukcyjnej chemioterapii w dużym materiale pochodzącym z trzech europejskich baz danych.
3. Ocena, na podstawie piśmiennictwa, roli dodatkowej dawki na łożę po guzie u chorych na raka piersi poddawanych hipofrakcjonowanej radioterapii piersi w ramach oszczędzającego leczenia.
4. Ocena dawki na przednią zstępującą gałąź lewej tętnicy wieńcowej podczas śródtkankowej brachyterapii jako formy podania dodatkowej dawki na łożę po guzie u chorych na raka piersi napromienianych uzupełniająco po oszczędzającym zabiegu.

### 3. Material i metody

Cele zrealizowano w czterech pracach, w tym 3 oryginalnych oraz jednej poglądowej, które w skrócie, w kolejności ich realizacji, omówiono poniżej.

Badania przeprowadzono w latach 2005-2017 w Klinice Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. Grupa badanych obejmowała chore na raka piersi w stadium wczesnym poddane brachyterapii jako formy *boostu* w ramach uzupełniającego napromieniania po oszczędzającym narząd zabiegu chirurgicznym, oraz chore z miejscowo zaawansowaną chorobą leczone z udziałem indukcyjnej chemioterapii.

W grupie wczesnego raka piersi do oceny dawek jakie otrzymuje podczas brachyterapii przednia zstępująca gałąź lewej tętnicy wieńcowej wykorzystano zrealizowane plany leczenia chorych z wrysowanymi dodatkowo obszarami badanej tętnicy wieńcowej oraz omówiono, na podstawie piśmiennictwa, rolę *boostu* u chorych uzupełniająco hipofrakcjonowanych.

W grupie miejscowo zaawansowanego raka piersi dokonano oceny rodzaju miejscowego leczenia i czynników mających wpływ na wybór miejscowego postępowania, wykorzystując trzy europejskie bazy danych. Ponadto, przeprowadzono analizę przyczyn niepowodzenia realizacji badania porównującego mastektomię z postępowaniem oszczędzającym piersi, posługując się, stworzonym na potrzeby pracy, kwestionariuszem.

## 4. Syntetyczne omówienie wyników

### 4.1. *Conservative local treatment versus mastectomy after induction chemotherapy in locally advanced breast cancer: a randomized phase III study (EORTC 10974/22002, LAMANOMA) – Why did this study fail?* (załącznik 1).

Badanie LAMANOMA, realizowane przez EORTC miało wykazać, czy w grupie chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi (guzy T3-4, N0-2, M0 lub każde T, N2, M0 lub rak zapalny) miejscowe leczenie oszczędzające pierś w formie radioterapii lub tumorektomii w skojarzeniu z napromienianiem pozwala uzyskać podobne wyniki do amputacji piersi uzupełnionej pooperacyjnym napromienianiem. Do badania planowano włączyć 1210 chorych z 47 ośrodków z 21 krajów. Pierwszoplanowym punktem końcowym badania było całkowite przeżycie, a drugoplanowym czas przeżycia bez nawrotu miejscowo-regionalnego oraz jakość życia chorych. Badanie rozpoczęto w 2001 roku, jednakże ze względu na powolny nabór - 23 chorych w ciągu pierwszych 21 miesięcy rekrutacji, badanie zostało zamknięte. W pracy własnej przedstawiono przyczyny niedostatecznej rekrutacji chorych, opracowane na podstawie przygotowanego przez autorów pracy kwestionariusza zawierającego 20 pytań, w tym 10 odnośnie przyczyn niskiej zgłaszalności chorych. Każdy ośrodek mógł podać kilka przyczyn. Odpowiedzi udzieliło 25 (85%) spośród 30 ośrodków ostatecznie deklarujących udział w badaniu. Nie znaleziono jednej, głównej przyczyny, która uniemożliwiła realizację badania. Najczęściej podawanymi przyczynami było podejmowanie leczenia według własnych, przyjętych zasad, leczenie uzależniane od odpowiedzi na systemowe leczenie, brak zgody na uczestnictwo w badaniu miejscowych zespołów lekarskich, znaczna liczba chorych odmawiających udziału w badaniu oraz etyczne i logistyczne problemy.

Podaje się, że jedynie około 3% potencjalnych kandydatów do badań klinicznych ostatecznie bierze w nich udział. Według zbiorczej analizy obejmującej 33 badania z udziałem 6174 chorych, najczęstszymi przyczynami lub przeszkodami wzięcia udziału w badaniach klinicznych były: obawa chorych przed pogorszeniem jakości życia (55%), obawa przed wylosowaniem ramienia z placebo (53%), potencjalne niepożądane skutki leczenia (45%), obawa, że doświadczalne leczenie może nie być najlepszą opcją (44%), negatywny stosunek do randomizacji (38%) oraz przekonanie, że to lekarz powinien wybrać najlepszą dla chorego opcję (38%) (41). Najważniejszym czynnikiem motywującym chorego do udziału w badaniu klinicznym jest możliwość otrzymania najbardziej skutecznego leczenia (42). W ocenie

lekarzy jednym z ważniejszych czynników zaniżających liczbę włączanych do badań chorych jest ich podeszły wiek oraz trudność oszacowania toksyczności leczenia w tej grupie (43).

Niedostateczny nabór pacjentów był przyczyną przedwczesnego zamknięcia 34% badań 3. fazy otwartych w latach 1993-2002 (44). W innej analizie, obejmującej ponad 500 badań przeprowadzonych w ramach amerykańskiego „Programu oceny leczenia nowotworów Narodowego Instytutu Raka”, aż w 40% wszystkich, w tym w ponad 60% badań 3. fazy, nie osiągnięto minimalnej rekrutacji (45).

Randomizowane badania kliniczne stanowią najbardziej wiarygodne dowody naukowe w medycynie (46), jakkolwiek w mniej niż połowie przypadków leczenie prowadzone jest w oparciu o dowody naukowe najwyższego stopnia (47). Według analizy zarejestrowanych do września 2007 roku badań w *ClinicalTrials.gov*, jedynie 19,6% spośród randomizowanych badań zostało opublikowanych, z czego 60,4% były to „pozytywne” badania. Spośród badań sponsorowanych przez przemysł farmaceutyczny opublikowano tylko 5,9%, z czego 64,5% to badania „pozytywne” (48).

W pracy własnej przedstawiono podstawowy problem jaki napotyka organizatorzy badań klinicznych, mianowicie zawyżanie liczby deklarowanych chorych potencjalnie mogących spełniać kryteria włączenia do badania. W szczególności dotyczy to chorych leczonych przez zespoły wielodyscyplinarne oraz badań akademickich, co miało miejsce w przypadku badania LAMANOMA. Teza tego badania pozostaje nierozstrzygnięta do chwili obecnej, a optymalne miejscowe leczenie dla poszczególnych grup chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi nie zostało zweryfikowane w badaniu z randomizacją.

#### **4.2. *Pattern of care in locally advanced breast cancer: focus on local therapy*** (załącznik 2).

Analizą objęto 787 chore na miejscowo zaawansowanego raka piersi, leczonych z udziałem indukcyjnej chemioterapii opartej na antracyklinach (u 80%) w latach 1990-2004, pochodzących z trzech, nieco odmiennych, europejskich baz danych. Największa baza, obejmująca 448 chore, pochodziła z badania EORTC, w którym oceniano wpływ intensyfikacji indukcyjnej chemioterapii na wyniki leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi. Badanie szwedzkie było prospektywnym nierandomizowanym badaniem, w którym, jako jedynym, uzyskana odpowiedź na indukcyjne leczenie wyznaczała rodzaj miejscowego postępowania. Trzecia, brytyjska baza danych, pochodziła z pracy retrospektywnie podsumowującej wyniki leczenia 211 chorych. W całym materiale ¼ chorych nie otrzymała

miejscowego leczenia. Wśród pozostałych, u 89% przeprowadzono postępowanie operacyjne, u 69% radioterapię, w tym u 58% obie powyższe metody w różnej sekwencji. Najczęściej stosowanym zabiegiem chirurgicznym była zmodyfikowana radykalna mastektomia (75%), a zabieg oszczędzający pierś wykonano tylko u 54 chorych (10%), spośród których u 6 ostatecznie przeprowadzono mastektomię. Spośród analizowanych, klasycznych kliniczno-patologicznych czynników, na wybór miejscowego postępowania wpływ miały: wiek, zaawansowanie choroby oraz odpowiedź na indukcyjne leczenie.

Analizowany w pracy materiał dotyczy chorych leczonych według obowiązujących wówczas zasad, w tym schematów chemioterapii typowo bez udziału taksoidów oraz leczenia anty-HER2, a z fenotypowych cech guza oznaczano jedynie receptory estrogenowe i progesteronowe.

Podawana w literaturze częstość oszczędzającego leczenia po NACT raka piersi waha się w dość szerokich granicach. W opublikowanych ostatnio retrospektywnych jednośrodkowych analizach, w III stopniu raka BCT wykonano u 6% i 28% chorych (49,50). W innej pracy, wstępna chemioterapia z udziałem antracykliny, a następnie taksoidów (docetaksel) z/bez trastuzumabu, prowadzona w latach 2007-2012, pozwoliła oszczędzić pierś u 72% chorych pierwotnie kwalifikowanych do mastektomii (51).

W zbiorczej analizie z 2016 roku, obejmującej 3215 chore z 8 badań, nie odnotowano istotnych różnic częstości miejscowego nawrotu (8,3% i 9,2%) u chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi poddanych po NACT mastektomii i zabiegowi BCS (52). Cechy guza, stosunek wielkości pierwotnego oraz przetrwałego guza piersi, liczba zajętych przerzutami pierwotnie i w chwili BCS węzłów chłonnych, rodzaj odpowiedzi na NACT, a także podtyp biologiczny guza i czas trwania obserwacji stanowią czynniki wpływające na ryzyko miejscowego nawrotu raka piersi.

Odpowiedź na indukcyjne leczenie systemowe pozostaje podstawowym parametrem przy kwalifikacji chorych do dalszego miejscowego postępowania, także rokowniczym (53,54). W grupie chorych z guzami  $\geq 2$  cm zastosowanie współczesnych schematów systemowego leczenia z udziałem antracyklin, taksoidów i trastuzumabu pozwoliło uzyskać całkowitą patologiczną odpowiedź u prawie 71% chorych, co wiązało się z istotnie dłuższym czasem przeżycia wolnego od choroby i całkowitego, a BCT przeprowadzono u 64% (54). W prospektywnym badaniu wykazano silną, dodatnią korelację między całkowitą odpowiedzią patologiczną w pierwotnym guzie piersi oraz w pachowych węzłach chłonnych (55).

Molekularny profil nowotworu stanowi istotny czynnik wpływający na szansę uzyskania całkowitej patologicznej odpowiedzi po indukcyjnym leczeniu. W przypadku guzów HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2+ oraz HR-/HER2- odnotowano odpowiednio 16,5%, 45,7%, 72,4% oraz 42% całkowitych patologicznych odpowiedzi na standardową chemioterapię z lub bez, stosowanego w zależności od stanu HER2, trastuzumabu (56).

Poszukuje się czynników predykcyjnych odpowiedzi na chemioterapię, w tym metod obrazowych, przydatnych również przy kwalifikacji chorych po NACT do BCS. Opisano wysoką czułość, swoistość i dokładność (odpowiednio 78%, 94% i 83%) tomografii rezonansu magnetycznego piersi w ocenie całkowitej patologicznej odpowiedzi na indukcyjne leczenie, choć różne w zależności od molekularnego podtypu guza (57). Badanie pozytronowej tomografii emisyjnej wykonane w trakcie indukcyjnej chemioterapii korelowało z patologiczną odpowiedzią, w szczególności u chorych z HER2-ujemnymi (58) i „potrójnie ujemnymi” (59) rakami piersi.

#### **4.3. *The role of boost in hypofractionated irradiation after breast-conserving surgery*** (załącznik 3).

Analiza obejmowała współczesne piśmiennictwo dotyczące roli *boostu* u chorych poddanych hipofrakcjonowanej radioterapii piersi po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym. W pracy omówiono dwa małe z wstępnymi wynikami oraz cztery duże, z długotrwałą obserwacją chorych, randomizowane badania stanowiące podstawę włączenia schematów hipofrakcjonowanych do codziennej praktyki klinicznej. Zagadnienie miejsca *boostu* było dotychczas przedmiotem tylko jednego opublikowanego, jednakże z względnie krótką obserwacją chorych, badania z losowym doбором chorych hipofrakcjonowanych, stąd pozostaje nie w pełni rozstrzygnięte. Nie udowodniono wpływu zastosowania *boostu* na całkowite przeżycie, jedynie na miejscową kontrolę. Zwiększone ryzyko popromiennych odczynów w związku z wyższą dawką, w szczególności w przypadku guzów lewej piersi jest obecnie przedmiotem badań. Dane literaturowe uzasadniają zastosowanie *boostu* u chorych ze zwiększonym ryzykiem miejscowego nawrotu, które dotychczas określano na podstawie patologicznych czynników ryzyka, tj. niskiego stopnia zróżnicowania raka, obecności komórek raka w naczyniach okółoguzowych, obecności nasilonego komponentu raka przedinwazyjnego (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) i niewystarczającego marginesu wycięcia oraz u młodych chorych. Uaktualnione wyniki badania EORTC *boost vs no boost* wykazały, że u chorych poniżej 50 roku życia z obecnością komponentu DCIS zastosowanie *boostu*

zmniejsza 20. letnie ryzyko miejscowej wznowy z 31% do 15% (17). Negatywny wpływ niskiego stopnia złośliwości guza na miejscowy nawrót raka piersi zmniejsza się wraz z upływem czasu, a obecność DCIS wiąże się ze stałym, wyższym ryzykiem miejscowego nawrotu. Poza obecnością DCIS, szczególnie u chorych z ujemnymi steroidowymi receptorami (60), również wykrycie przedinwazyjnego zrazikowego raka piersi w marginesie wycięcia zwiększa ryzyko miejscowej wznowy (61). Zalecane obecnie docięcie dodatkowych marginesów wokół guza zmniejsza ryzyko miejscowej wznowy z 17,2% do 2,3% ( $p = 0,025$ ) (62). Obecne dane wskazują, że ryzyko miejscowego nawrotu zależy także od biologicznego typu raka i jest najwyższe u chorych z „potrójnie ujemnymi” i HER2-dodatnimi guzami piersi (8,63).

W praktyce klinicznej w ocenie ryzyka miejscowego nawrotu, znajdują zastosowanie nomogramy (64), w tym także u chorych po indukcyjnej chemioterapii (65). Należy jednak pamiętać o ich ograniczeniach, w tym tendencji do przeszacowywania ryzyka (66).

Późna toksyczność związana z podwyższeniem dawki w obszarze piersi pozostaje istotnym zagadnieniem. Na podstawie systematycznego przeglądu badań, w których stosowano *boost* w uzupełnieniu konwencjonalnej lub hipofrakcjonowanej radioterapii całej piersi wykazano nasiloną toksyczność skórą u 1-7% chorych, a umiarkowane lub ciężkie włóknienie u 9% (67). W innej analizie chorych hipofrakcjonowanych na pierś zastosowanie dodatkowej dawki stanowiło jedyny niezależny czynnik ryzyka pogorszenia efektu estetycznego (68).

Aktualnie toczą się dwa duże badania z randomizacją (RTOG 1005, IMPORT *High*), których celem jest porównanie różnych dawek na całą pierś oraz rodzaju *boostu*. W pierwszym porównuje się dawkę konwencjonalną z hipofrakcjonowaną oraz *boost* stosowany sekwencyjnie lub jednocześnie z napromienianiem całej piersi. Drugie badanie ocenia *boost* w dwóch różnych dawkach stosowany sekwencyjnie lub jednocześnie u chorych poddawanych hipofrakcjonowanej radioterapii całej piersi.

Na konferencji St. Gallen w 2017 roku, na podstawie odległych wyników badania *boost vs no boost* (17), eksperci zalecili możliwość odstąpienia od podania *boostu* u chorych  $\geq 60$ . roku życia i z guzami o niskim stopniu histologicznej złośliwości i/lub z korzystnymi biologicznymi cechami, u których planuje się włączenie uzupełniającej hormonoterapii (69).

#### **4.4. Radiation dose to the left anterior descending coronary artery during interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy used as a boost in breast cancer patients undergoing organ-sparing treatment** (załącznik 4).

Analiza obejmowała 30 chorych na raka lewej piersi poddanych pulsacyjnej śródtkankowej wielokanałowej brachyterapii 3D w dawce 10 Gy jako formy *boostu* stosowanego w uzupełnieniu hipofrakcjonowanej radioterapii całej piersi po BCS. W pracy wykorzystano retrospektywnie wrysowane, zgodnie z wytycznymi Feng'a i wsp., obszary LAD (70). Analizowano dozymetryczne parametry zrealizowanych u chorych planów leczenia. Ogółem dawki na LAD były małe (średnio 1 Gy). Jednakże w części przypadków wiązały się z podaniem istotnej łącznej dawki (z tele i brachyterapii) na LAD, w konsekwencji zwiększając ryzyko późnych odczynów ze strony serca.

W codziennej praktyce, jako OAR, wrysowywane jest całe serce, a najczęściej stosowaną dawką akceptowalnego ryzyka popromiennych uszkodzeń serca jest, według QUANTEC (*The Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*), średnia dawka na serce wynosząca < 26 Gy (71). Celowość wrysowywania i wyznaczenia *constraints* dla LAD pozostaje dyskusyjna, wymaga raportowania dawek na naczynie oraz wieloletniej obserwacji chorych w ramach dobrze zaplanowanych badań prospektywnych.

Kardiotoksyczność radioterapii dotyczy przede wszystkim naczyń wieńcowych, ale może dotyczyć innych struktur serca. Najczęściej dochodzi do zwężenia LAD (72) głównie w jej środkowym i dystalnym odcinku (73). Wykazano wynoszący 1,049 iloraz szans zwężenia naczynia wieńcowego na każdy Gy podanej dawki (74). W grupie napromienianych na śródpiersie z powodu chłoniaka Hodgkina najczęściej dochodziło do uszkodzenia zastawki aortalnej oraz mitralnej, a 30. letnie skumulowane ryzyko choroby zastawkowej w zależności od podanej na zastawki dawki 30 Gy, 31-35 Gy, 36-40 Gy i > 40 Gy wynosiło odpowiednio 3%, 6,4%, 9,3% i 12,4% (75). Do opisywanych kardiologicznych powikłań należy zapalenie osierdzia (76) oraz uszkodzenie układu bodźcoprzewodzącego serca (77). Nieprawidłowości w zakresie pracy mięśnia lewej komory serca, badaniem echokardiograficznym, wykazano już przy napromienianiu dawką 3 Gy (78). Wpływ skojarzenia metod leczenia na ryzyko późnych powikłań jest trudny do oszacowania.

Różna tolerancja radioterapii poszczególnych struktur anatomicznych serca uzasadniałaby osobne wrysowywanie poszczególnych segmentów serca. Poza wykorzystanymi w pracy własnej wytycznymi amerykańskimi (70), w 2017 roku opublikowano atlas konturowania



lewej komory serca i głównych naczyń wieńcowych (79). Istotnym pozostaje znacznego stopnia zróżnicowanie w zakresie konturowania poszczególnych obszarów podczas planowania radioterapii (80). Przy dużej zgodności wrysowywanego przez specjalistów radioterapii całego serca, istnieją znaczne rozbieżności w konturowaniu LAD (81), związane ze słabą wizualizacją naczyń na skanach do planowania radioterapii, typowo bez kontrastu. Dodatkowo, fuzja obrazów z i bez kontrastu nie oddaje rzeczywistego położenia LAD w trakcie realizacji leczenia. Wykazano ścisłą korelację pomiędzy średnią dawką na serce a średnią dawką na LAD, stąd określenie dawek na całe serce jest powszechnie akceptowalną praktyką. W części przypadków, w szczególności przy napromienianiu piersi na swobodnym oddechu, obie dawki różnią się, a stosowanie powszechnie przyjętych *constrains* może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem powikłań kardiologicznych (82,83). Obecne zalecenia różnych grup ekspertów, dotyczące wrysowywania obszarów targetowych oraz OARs podczas planowania radioterapii raka piersi nie zawierają zaleceń odnośnie wrysowywania LAD (84-86). W codziennej praktyce najczęściej stosuje się dawki „tolerancji” zgodnie z zaleceniami Emami (87) oraz QUANTEC (71).

Istnieje szereg metod zmniejszenia dawki na LAD, jednakże żadna z nich, przy wysokiej kosztocłonności niektórych, nie ma wyraźnej przewagi nad inną w pełnym zakresie ocenianych parametrów oraz technicznych aspektów realizacji. Należą tu: napromienianie na głębokim wdechu, bramkowanie oddechowe, napromienianie przy użyciu protonów, technika modulacji intensywności wiązki, technika łukowa oraz tomoterapia.

Ryzyko powikłań kardiologicznych zwiększają pierwotne choroby układu sercowo-naczyniowego oraz palenie tytoniu. Metaanaliza 75 badań opublikowanych w okresie od 2010 do 2015 roku z udziałem 40781 chorych na raka piersi wykazała, że przy zastosowaniu nowszych technik radioterapii ryzyko zgonu z przyczyn kardiologicznych wynosi 1% i 0,3% odpowiednio w grupie długotrwałych palaczy i niepalących chorych (88).

## 5. Wnioski

1. W miejscowo zaawansowanym raku piersi optymalne miejscowe leczenie po indukcyjnej chemioterapii nie zostało dotychczas zweryfikowane w badaniu z randomizacją. Poświęcone temu zagadnieniu badanie LAMANOMA nie zrealizowano z powodu niedostatecznego naboru chorych. Istnieje szereg czynników ograniczających nabór chorych do badań klinicznych.
2. U chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi po indukcyjnej chemioterapii stosowane są, samodzielnie lub w skojarzeniu, chirurgia i radioterapia. Wiek chorej, pierwotne zaawansowanie choroby oraz uzyskany efekt chemioterapii, istotnie zależny od biologicznego podtypu guza, pozostają podstawowymi czynnikami przy wyborze miejscowego leczenia w tej grupie chorych.
3. Rola *boostu* podczas uzupełniającej hipofrakcjonowanej radioterapii piersi u chorych leczonych z zachowaniem narządu nie jest w pełni ustalona. Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań klinicznych dotyczących kryteriów kwalifikacji, sposobu podania oraz dawki *boostu* u chorych hipofrakcjonowanych. Dodatkową dawkę należy rozważyć w każdym przypadku o podwyższonym ryzyku miejscowej wznowy, niezależnie od sposobu frakcjonowania radioterapii całej piersi.
4. Podczas śródtkankowej wielokanałowej brachyterapii jako formy *boostu* u chorych napromienianych w uzupełnieniu oszczędzającego zabiegu chirurgicznego, dawki na LAD są ogółem małe. Jednakże, w części przypadków są one istotne i mogą zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

## **6. Streszczenie rozprawy w języku angielskim**

### **RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY IN BREAST CANCER PATIENTS:**

#### **SELECTED CLINICAL AND PHYSICAL ASPECTS**

##### **PHD THESIS**

### **Summary**

Breast cancer is the most common female malignancy in the majority of countries in the world and in Poland. Breast cancer is a heterogeneous disease treated with both local and systemic therapies. Breast conservation therapy (BCT) consisting of tumor resection followed by radiotherapy to the entire breast with or without additional dose to tumor bed (boost) is currently recommended method of treatment in most of the early breast cancer patients. Lower local recurrence-rate after boost in early breast cancer patients treated by organ sparing surgery was confirmed in a large randomised trial, where standard whole breast radiotherapy was used. Presently, in this group of patients hypofractionated irradiation is used. The role of boost in hypofractionated patients is not unequivocally defined. Mastectomy is the classical local therapy following induction chemotherapy for patients with locally advanced breast cancer. The optimal local treatment, including organ sparing, after induction chemotherapy has not been defined to date, and varies among each center. It has not been published so far randomized trial comparing efficacy of local method of treatment in such patients. Radiotherapy of left-sided breast cancers is associated with irradiation of heart, in particular left anterior descending coronary artery (LAD), and may increase cardiotoxicity risk. There are only a few publications concerning dose to LAD during adjuvant radiotherapy in patients treated conservatively. PhD thesis was based on four studies focused on the assessment of type of local treatment and factors influencing it's choice in locally advanced breast cancer patients after induction chemotherapy in large material from three European centers, and the reasons of LAMANOMA study realization failure comparing mastectomy with breast conserving therapy in locally advanced breast cancer after induction chemotherapy. Moreover, based on literature, role of additional dose to tumor bed in patients with breast cancer during hypofractionated whole breast irradiation in conservative treatment, and dose to LAD during interstitial brachytherapy as a form of boost during adjuvant irradiation after conservative surgery were assessed.

## Introduction

Breast cancer is the most common malignancy in the majority of countries in the world and in Poland. Incidence of and mortality from breast cancer among women in Poland in 2014 were 21,7% and 13,9%, respectively (1). Introducing of screening programs has improved detectability of subclinical and early stage tumors, however, in some women breast cancer is still diagnosed as locally advanced disease. Breast cancer is a heterogeneous disease diagnosed with hematoxylin and eosin staining. In 2011, based on gene signatures, new classification of breast cancer was introduced, however, due to lack of its availability, was substituted by classification which is based on factors routinely performed with immunochemistry staining. Based on steroid receptor status (estrogen and progesterone), human epidermal growth factor receptor 2 (HER 2), and proliferation marker Ki-67, classification includes five biological subtypes of breast cancer: luminal A-like, luminal B-like HER 2-negative, luminal B-like HER 2-positive, HER 2-positive non-luminal, and “triple-negative” (“basal-like”) (2). Each subtype of breast cancer is associated with different risk factors (3, 4), natural history (5), response to induction chemotherapy (6, 7), and adjuvant breast irradiation (8).

Treatment of patients with breast cancer involves a combination of local and systemic method, and should be conducted by multidisciplinary teams, called “breast cancer units”. Clinical stage of disease, and biological tumor features, are still main factors influencing decision about primary method of treatment.

Breast conserving therapy (BCT) consisting of tumor resection followed by radiotherapy, as comparable to mastectomy, is currently recommended method of treatment in early (T1-2( $\leq$  3cm)N0-1M0 tumors) invasive breast cancer. Adjuvant whole breast irradiation with or without additional dose to tumor cavity (boost) is a component of conservative treatment most of the patients. It decreases local recurrences and risk of death, therein breast cancer specific survival (9). Currently, instead of classical dose of 50 Gy is being delivered in 25 fractions, preferred method of whole breast irradiation is moderately hypofractionated radiotherapy with 40 Gy in 15 fractions (10) or 42,5 Gy in 16 fractions (11). Boost typically performed after whole breast irradiation is associated with additional reduction of local recurrence, what was confirmed in large randomized trial conducted by EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), where 16 Gy boost dose was delivered after 50 Gy of whole breast radiotherapy (12). This effect is being decreased with ages, does not influence on overall survival, and is associated with increased risk of breast fibrosis, and consequently may

worsen cosmetic result (12). Among four phase 3 studies according to which shortened schedules of breast irradiation were introduced, only in three of them boost was performed (in 43%, 61%, and 75% of patients) (10,13,14). Till now, there has not been published randomized clinical trial addressing boost delivering in patients during hypofractionated whole breast radiotherapy. Due to above, role, form and as well as dose of boost in conservative treatment, especially in hypofractionated patients, still remains the matter of debate. Generally, it is recommended in group of patients with increased risk of local recurrence (15-17).

In patients with low risk of local recurrence, partial breast irradiation (PBI) can be a form of adjuvant radiotherapy, performed either with external beam irradiation or brachytherapy, including interstitial (18, 19).

Patients with locally advanced breast cancer (clinical stage III: tumors T3-T4N0-2M0 or each TN2-3) is highly heterogeneous group of patients with high risk of local recurrence and dissemination. Treatment of this group of patients with inherent element such systemic therapy typically performed before (induction/neoadjuvant) or after local treatment (adjuvant) should be individualized. Standard systemic therapy of majority of these patients is anthracycline- or taxane-based chemotherapy (20), and in HER 2-positive tumors – trastuzumab (21). In “triple-negative” breast cancer patients with or without BRCA 1/2 mutation adding carboplatin or PARP (poly ADP-ribose polymerase) inhibitors to chemotherapy improves results, therein complete pathological response to induction chemotherapy probability (22,23). Sequence of systemic treatment (pre- or postoperative chemotherapy) does not influence on distant results of patients with breast cancer (24, 25). Of note, the most recent metaanalysis of 10 randomized trials including patients in which neoadjuvant chemotherapy (NACT) was compared to the same chemotherapy given postoperatively, demonstrated higher local recurrence rate (21,4% vs 19,9%) for NACT. No significant differences for distant failure, cancer mortality and death from any cause were shown. In 81% of these cases anthracycline-based chemotherapy was given. Additionally, administration of preoperative chemotherapy in patients with large tumors increases probability of breast conserving surgery (26). In primary unresectable tumors neoadjuvant chemotherapy followed by local treatment remains standard therapy. In addition to general effect, the aim of induction systemic treatment is decreasing tumor diameter and it's operability. Mastectomy is a standard surgical therapy in locally advanced breast cancer patients, more frequently combined with breast reconstruction with implants or flap tissues. In selected groups of patients nipple and areola complex sparing mastectomy (27) or breast conserving surgery (28,29) can be performed. Adjuvant postoperative irradiation re-

mains part of therapy in locally advanced breast cancer, especially improving results, including overall survival (30-32).

Breast or chest wall irradiation after conservative surgery or mastectomy, according to individualized indications, concerns also regional lymph nodes.

Radiotherapy of tumors localized in chest is associated with irradiation of surrounding tissues, therein critical organs (OAR, organs at risk) as heart. Consequently, it is associated with OAR toxicity risk. Dose and irradiation field size are main factors of post radiotherapy toxicity. In case of cancers with good prognosis, as breast cancer, late cardiotoxicity symptoms can be significant, decreasing quality of life. Additionally, commonly used systemic drugs, as anthracyclines (20), taxanes (33), trastuzumab (34), aromatase inhibitors (35) are also associated with cardiotoxicity risk. Implementation of three-dimensional (3D) radiotherapy planning has allowed to define, based on dose histograms, dose volume constraints, exceeding which significantly increases risk of post radiotherapy sequelae, including cardiovascular symptoms in case of heart irradiation. Pathogenesis of post irradiation damages is not well recognized. In heart it mainly applies to coronary vessels, however, significant changes can occur also in heart muscle, valves, electrical conduction system of the heart, and pericardium (36-40).

### **Justification for undertaking studies and aims of the PhD thesis**

In locally advanced breast cancer patients optimal local treatment, including organ sparing, after induction chemotherapy has not been defined to date, and practically local methods vary among each center. It has not been published so far randomized trial comparing efficacy of local method of treatment, and available retrospective results are usually based on a few and heterogeneous groups of patients.

Lower local recurrence-rate after boost to tumor bed in early breast cancer patients treated by organ sparing surgery was confirmed in a large randomized trial, where standard whole breast radiotherapy was used. Presently, in this group of patients hypofractionated irradiation is used. The role of boost in hypofractionated patients is not unequivocally defined, and experts' recommendations concerning this issue are slightly different.

There are only a few publications concerning doses to left anterior descending coronary artery (LAD) during adjuvant radiotherapy in patients treated conservatively.

PhD thesis consists of four studies concerning selected aspects of the breast cancer patients' treatment. Studies were focused on the following issues:

1. Assessment of type of local treatment and factors influencing it's choice in locally advanced breast cancer patients after induction chemotherapy in large material from three European centers.
2. Assessment of the reasons of LAMANOMA study realization failure comparing mastectomy with breast conserving therapy in locally advanced breast cancer after induction chemotherapy.
3. Assessment of, based on literature, role of additional dose to tumor bed in patients with breast cancer during hypofractionated whole breast irradiation in conservative treatment.
4. Assessment of dose to left anterior descending coronary artery during intestinal brachytherapy as a form of additional dose to tumor bed in breast cancer patients during adjuvant irradiation after conservative surgery.

### **Material and methods**

The aims were analyzed in four, including three original and one review, articles, which in brief, in order theirs' realization, are discussed below.

Studies were conducted among 2005 and 2017 at the Department of Oncology and Radiotherapy Medical University of Gdańsk. The analyzed group consisted of patients with early breast cancer treated with brachytherapy as a boost form of adjuvant irradiation following organ sparing surgery, and patients with locally advanced breast cancer treated with induction chemotherapy.

In early breast cancer, for dose assessment for anterior descending coronary artery during brachytherapy, executed treatment plans of patients with additionally contoured areas of subject coronary artery were used, and based on literature, the role of boost in patients treated with adjuvant hypofractionated irradiation was discussed.

In locally advanced breast cancer group, based on three European databases, type of local treatment and factors influencing on choice of local therapy were analyzed. Additionally, analysis of the reasons of realization failure of study comparing mastectomy with breast conserving therapy, with made for this analysis questionnaire, was performed.

## Summary discussion of the results

### **1. Conservative local treatment versus mastectomy after induction chemotherapy in locally advanced breast cancer: a randomized phase III study (EORTC 10974/22002, LAMANOMA) – Why did this study fail?** (appendix 1).

LAMANOMA study, conducted by EORTC, was initiated to demonstrate, whether in patients with locally advanced breast cancer (tumors T3-4, N0-2, M0/ T3-4, N0-2, M0 or every T, N2, M0 or inflammatory breast cancer) local treatment of breast conserving as radiotherapy or tumorectomy in combination with radiotherapy allows to obtain similar results as mastectomy followed by radiotherapy. It was planned to enroll 1 210 patients from 47 centers from 21 countries. The primary end point was overall survival, and secondary end points were locoregional-free survival and quality of life. The study was opened in 2001, however, due to low enrolment, 23 patients in the first 21 months of recruitment, the trail was closed. In my work there were presented reasons of low enrolment, based on questionnaire prepared by the authors of manuscript containing 20 questions, including 10 concerning reasons of patients' low enrolment. Each center could give several reasons. Twenty five from 30 centers (85%) that declared to take part in a study replied. It has not been found one main reason that foreclosed realization of this study. The most common reported reasons of low enrolment in centers that declared taking part in LAMANOMA study were decision about standing by own current therapeutic strategy, treatment depended on response to systemic therapy, lack of agreement of local physicians' teams, meaningful number of patients refusing taking part in a study, and ethical or logistical problems.

It is considering that only about 3% of potential candidates for clinical trials eventually take part in them. According to analysis of 33 studies with 6 174 patients, the most common reasons or obstacles of taking part in clinical trials were: patients' anxiety for decreasing quality of life (55%), concerns about randomization to placebo (53%), potential sequelae of treatment (45%), concerns, that experimental treatment could not be the best option (44%), negative feelings about randomization process (38%), and belief that physician should choose the best option for the patient 38% (41). The most important factor motivating patient to take part in a clinical study is opportunity of obtaining the most effective treatment (42). In physicians' opinion one of the most important factor decreasing a number of patients enrolled to trials is older age, and difficulty of treatment toxicity assessment in this group of patients (43).



Insufficient patients accrual was a reason of premature closure of 34% of the phase 3 trials opened among 1993 and 2002 (44). In another analysis including above 500 trials conducted as a part of the American “National Cancer Institute Program assessing the results of cancer treatment”, so that in 40% of all studies, including above 60% phase 3 trials, minimal recruitment was not achieved (45).

Randomized clinical trials are the most reliable scientific evidences in medicine (46), however, in less than half of cases treatment is performed on base on the most plausible scientific evidences (47). According to analysis of studies registered till September 2007 in ClinicalTrials.gov, only 19,6% randomized trials were published, among them 60,4% were positive. Among trials sponsored by pharmaceutical industry only 5,9% were published, in which 64,5% were positive (48).

In my work, it is presented the main problem that organizers of the clinical trials meet, namely proposing of too many patients that can be potentially candidates to fulfil including criteria. Particularly, it is associated with patients treated by multidisciplinary teams or academic studies, what was happened in LAMANOMA trial. Thesis of this study has still not been clarified, and optimal local therapy for each group of patients with locally advanced breast cancer has not been verified in randomized trial yet.

## ***2. Pattern of care in locally advanced breast cancer: focus on local therapy*** (appendix 2).

Analysis includes 787 patients with locally advanced breast cancer after anthracycline-based mostly induction chemotherapy (80% of patients) treated among 1990 and 2004 from three, slightly different European databases. The largest database including 448 patients, was from EORTC 10921 study, where evaluated influence of induction chemotherapy intensification on treatment results in locally advanced breast cancer. Swedish trial was a prospective nonrandomized study, in which, as the only one, type of local treatment was based on type of response for induction chemotherapy. Third, British database, was a retrospective material of 211 patients. In the whole material one fourth of patients were not treated locally. Among remaining, 89% of patients were operated, 69% of patients were irradiated, and in 59% of patients both methods were used. The most common type of surgery was modified radical mastectomy (75%), and breast conserving surgery was performed only in 54 patients (10%), in 6 of them eventually mastectomy were performed. Among analyzed classical clinicopathological factors associated with local treatment were as follows: patient’s age, stage of disease and type of response to induction treatment.

This material concerns patients treated according to standards at that time, including chemotherapy schedules typically without taxanes, and anti-HER 2 therapy. Moreover, from phenotypic features of tumor, estrogen and progesterone receptors were only examined.

The frequency of conserving treatment after neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer varies in the literature in large ranges. In recently published retrospective one-center analyses, BCT was performed in 6%, and 28% of patients in stage 3 of disease (49,50). In another study, anthracycline-based induction chemotherapy followed by taxanes with or without trastuzumab, administered in 2007-2012, allowed 72% of breast cancer patients primarily qualified to mastectomy, to do conservative treatment (51).

In the analysis performed in 2016 including 3 215 patients from 8 studies there were not found significant differences in local recurrences (8,3% and 9,2%) in patients with locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy, mastectomy and BCS (breast conserving surgery) (52). Tumor features, ratio of dimensions of primary and residual breast tumor, number of primary and at the time of BCS involved lymph nodes, type of response to neoadjuvant chemotherapy, biologic tumor subtype and follow-up duration are factors associated with local recurrence of breast cancer.

Response to induction systemic therapy still remains basic qualification parameter for additional local treatment, and prognostic as well (53,54). In the group of patients with tumors  $\geq 2$  cm administration of currently used systemic schedules with anthracyclines, taxanes and trastuzumab has allowed to obtain complete pathological response in almost 71% of patients, which was associated with significant increasing of disease-free and overall survival, and conservative therapy was performed in 64% of patients (54). Additionally, in another prospective study a strong positive correlation among complete pathological response in breast tumor and axillary lymph nodes was found (55).

Molecular profile of cancer is a significant factor influencing on probability of complete pathological response after induction treatment. There were found 16,5%, 45,7%, 72,4%, and 42% of complete pathological responses to standard chemotherapy with or without trastuzumab administered according to HER 2 status in HR+/HER2-, HR+/HER2+, HR-/HER2+, HR-/HER2-tumors, respectively (56).

Predictive factors of response to chemotherapy, and imaging useful also in patients qualification after NACT to BCS are being searched. Magnetic resonance imaging of the breast in

evaluation of complete pathological response to induction treatment, different due to molecular tumor subtype, is associated with high sensitivity, specificity and accuracy (78%, 94%, and 83%, respectively) (57). Positron emission tomography performed during induction chemotherapy was correlated with pathological response, especially in HER 2-negative (58), and “triple-negative” (59) breast cancer patients.

### **3. The role of boost in hypofractionated irradiation after breast-conserving surgery** (appendix 3).

Analysis includes current literature concerning the role of a boost in patients treated with hypofractionated breast radiotherapy after conservative surgery. In work, there are two small with preliminary results, and four large with long-term follow-up randomized trials, based on which hypofractionated radiotherapy schedules were included in clinical practice. Boost issue has not been tested in randomized trials in patients with hypofractionated radiotherapy, therefore it is not completely resolved. Influence of a boost on overall survival but local control has not been proved. Increased risk of post radiotherapy sequelae associated with higher dose, particularly in left breast cancer patients, is currently being studied. Data from literature justifies boost administration in patients with increased local recurrence risk, that has been defined yet based on pathological risk factors as follows: high grade tumors, vascular invasion, extensive component of ductal carcinoma in-situ (DCIS), non-radical tumor excision, and young age. An updated results from EORTC boost vs no boost trial are shown, that in patient under 50 years with DCIS component, administration of boost decreases 20-years local recurrence risk from 31% to 15% (17). Negative impact of high grade differentiation of a tumor to local recurrence of breast cancer is decreasing with long-term follow-up, but DCIS component is associated with continuous higher local recurrence risk. Except for DCIS, particularly in patients with receptor negative tumors (60), detection of lobular cancer in-situ (LCIS) in resection margin increases local recurrence risk (61). Currently recommended additional margins excision during operation decreases local recurrence from 17,2% to 2,3% ( $p = 0,025$ ) (62). Present data indicates that local recurrence risk is also associated with biological cancer type, and is the highest in patients with “triple-negative”, and HER 2-positive breast tumors (8,63).

In clinical practice nomograms for assessing local recurrence risk (64), also in patients after induction chemotherapy (65) are used. Theirs' limitations should be remembered, including a tendency for risk overestimation (66).

Late toxicity associated with increasing dose in breast remains significant issue. In systematic review of studies, in which, boost after conventional or hypofractionated whole breast radiotherapy were used, severe skin toxicity was noticed in 1-7% of patients, and moderately or severe fibrosis, and teleangiectasia affected to 9% of patients (67). In another analysis of hypofractionated patients additional dose was the only independent risk factor of worsening cosmetic effect (68).

Currently, two large randomized trials are been conducting (RTOG 1005, IMPORT High), where the aim of these studies is comparison of different doses to the entire breast, and the method of boost. The first study compares conventional dose with hypofractionated, and sequentially or concomitantly with whole breast irradiation boost administration. The second trial evaluates boost in two different doses used sequentially or concomitantly in patients treated with whole breast hypofractionated radiotherapy.

At the St. Gallen Conference in 2017, based on long-term results of EORTC boost vs no boost trial (17), experts recommended possibility of boost omitting in patients  $\geq 60$  years old, and with low grade tumors, and/or with favorable biological tumor features, that are being planned to qualified for adjuvant hormonotherapy (69).

#### ***4. Radiation dose to the left anterior descending coronary artery during interstitial pulsed-dose-rate brachytherapy used as a boost in breast cancer patients undergoing organ-sparing treatment*** (appendix 4).

It was an analysis of 30 patients with left breast cancer treated in Department of Oncology and Radiotherapy Medical University of Gdańsk in 2014-2014 with intestinal 3D brachytherapy with 10 Gy as a form of boost following hypofractionated whole breast radiotherapy after conserving surgery. The LAD was retrospectively contoured based on guidelines described by Feng et al. (70). Dosimetric parameters of the executed plans were analyzed. Overall, there were small doses for LAD (average 1 Gy). However, in individual cases there were associated with significant cumulative dose (external beam radiotherapy and brachytherapy) to LAD, consequently increasing risk of late heart sequelae.

In clinical practice, whole heart is contoured as OAR, and the most often used acceptable dose for post irradiation heart damage is, according to QUANTEC (The Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic), mean heart dose  $< 26$  Gy (71). The purpose of contour-

ing and determining “constraints” for LAD remains disputable, necessitates reporting of doses for vessel, and long-term follow-up of patients within well-designed prospective trials.

The cardiotoxicity of irradiation mainly concerns coronary vessels but it can be affected with another structures. The most frequently produces stenosis of LAD (72), primarily in its central and distal segment (73). It was demonstrated that each Gy of delivered dose is associated with hazard ratio of 1,049 of the coronary artery stenosis (74). In patients with Hodgkin lymphoma irradiated to mediastinum aortic and mitral valve were the most common damaged, and 30-year cumulative valve disease risk associated with delivery of 30 Gy, 31-35 Gy, 36-40 Gy, and > 40 Gy dose to valves were 3%, 6,%, 9,3%, and 12,4%, respectively (75). Pericarditis (76) or electronic system of the heart damage (77) are forms of cardiotoxicity sequelae. Abnormalities in left heart muscle function were already shown on echocardiogram above 3 Gy of irradiation (78). The influence of combining of treatment method on late toxicity risk is difficult to assess.

Different radiotherapy tolerance of specific anatomical structures of the heart could justify contouring of individual segments of the heart separately. Except for American guidelines used in this work (70), in 2017 an atlas of contouring of the left ventricle, and main coronary arteries was published (79). There are still significant differences in contouring of critical organs in patients with breast cancer (80). With great agreement in contouring of the whole heart by the radiation oncologists, there are significant differences in LAD contouring (81) associated with faint visualization of the vessel on scans for radiotherapy planning, typically without contrast. Additionally, fusion of the images with and without contrast does not correspond to actual localization of the LAD during treatment. It has been shown a strong correlation among mean heart dose and mean LAD dose, therefore in most cases constraints to the whole heart are commonly acceptable practice. In some circumstances these doses are not correlated, especially during free-breathing breast irradiation, both doses vary, and commonly used constraints can be associated with higher cardiotoxicity risk (82,83). Current recommendations of the different working groups, concerning contouring of the targeted structures and critical organs during radiotherapy planning patients with breast cancer do not contain recommendations concerning LAD contouring (84-86). In daily practice the commonly used tolerance doses are consistent with Emami (87) and QUANTEC (71) recommendations.

There are many methods for decreasing dose to LAD, however, none of each has significant advantage over another in complete range of evaluated parameters or technical aspects of

theirs' realization. There are irradiation using breath-hold technique, breathing gating, protons, intensity modulated technique, rapid arc, and tomotherapy.

Cardiovascular diseases and smoking increase cardiotoxicity risk. Metaanalysis of 75 studies published among 2010 and 2015 with 40 781 patients has shown, that modern radiotherapy techniques are associated with cardiovascular risk of death of 1% and 0,3%, respectively among long-term smoking and non-smoking patients (88).

## **Conclusions**

1. In patients with locally advanced breast cancer after induction chemotherapy, surgery and radiotherapy are being used alone or in combination. Patient age, primary stage of disease, and effect of chemotherapy that significantly depends on biological tumor subtype, are main factors influencing decision about local treatment in this group of patients.

1. In locally advanced breast cancer optimal local treatment after induction chemotherapy has not been verified in randomized trial yet. Concerning this issue LAMANOMA study was not finished because of insufficient patients accrual. There are several factors limiting patients enrolment in clinical trials.

3. The role of a boost during adjuvant hypofractionated breast radiotherapy in patients treated conservatively is not fully determined. There have not been performed randomized clinical trials concerning qualification criteria, application technique, and dose of a boost in hypofractionated patients yet. Additional dose should be considered in every case with high risk of local recurrence, independently of whole breast fractionation schedule.

4. During intestinal multicatheter brachytherapy as a form of a boost in patient irradiated after organ sparing surgery, doses to LAD are generally low, however, in some cases they are significant, and can increase cardiovascular sequelae risk.

## 7. Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Olasek P. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2015 roku. Narodowy Program Zwalczenia Chorób Nowotworowych, Warszawa 2017.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Panel members. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011; 22: 1736-1747.
3. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R et al. Body size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 454-463.
4. Ritte R, Lukanova A, Berrino F, et al. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2012; 14: R76.
5. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev* 2016; 49: 65-76.
6. Prat A, Fan Ch, Fernández A, et al. Response and survival of breast cancer intrinsic subtypes following multi-agent neoadjuvant chemotherapy. *BMC Med.* 2015; 13: 303.
7. Kim SI, Sohn J, Koo JS, et al. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncology.* 2010; 79: 324-330.
8. Sjöström M, Lundstedt D, Hartman L, et al. Response to Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery in Different Breast Cancer Subtypes in the Swedish Breast Cancer Group 91 Radiotherapy Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3222-3229.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-1716.
10. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 1098-1107.
11. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513-520.
12. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 47-56.
13. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: long-term results of a randomised trial. *Radiother. Oncol.* 2005; 75: 9-17.

14. Owen JR, Ashton A, Bliss JM, et al. Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 467-471.
15. Jones HA, Antonini N, Hart AA, et al. Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4939-4947.
16. Werkhoven EV, Hart G, Tinteren HV, et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881–10882 boost versus no boost trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 101-107.
17. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Prognostic Factors for Local Control in Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 42-48.
18. Corre C, Harris EE, Leonardi MK, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence- Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7: 73-79.
19. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 259-268.
20. Peto R, Davies C, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379: 432-444.
21. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3744-3752.
22. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33: 13-21.
23. Sharma P, López-Tarruella S, García-Saenz JA, et al. Efficacy of Neoadjuvant Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer: Combined Analysis of Two Cohorts. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 649-657.
24. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of? National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-785.
25. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary



systemic therapy: *European Cooperative Trial in Operable Breast Cancer*. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2474-2481.

26. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*. Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 27-39.

27. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast* 2015; 24: 661-666.

28. Barranger E, Antomarchi J, Chamorey E, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Surgical Treatment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Requiring Initial Mastectomy. *Clin Breast Cancer* 2015; 15: 231-235.

29. Shin HC, Han W, Moon HG, et al. Breast-conserving surgery after tumor downstaging by neoadjuvant chemotherapy is oncologically safe for stage III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2582-2589.

30. 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: 949-955.

31. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-1648.

32. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-126.

33. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 236-244.

34. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 1273-1283.

35. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1948-1955.

36. Tadic M, Cuspidi C, Hering D, et al. Radiotherapy-induced right ventricular remodelling: The missing piece of the puzzle. *Arch Cardiovasc Dis* 2017; 110: 116-123.

37. Cao L, Hu WG, Kirova YM, et al. Potential impact of cardiac dose-volume on acute cardiac toxicity following concurrent trastuzumab and radiotherapy. *Cancer Radiother* 2014; 18: 119-124.

38. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009; 101: 575-581.

39. Bijl JM, Roos MM, van Leeuwen-Segarceanu EM, et al. Assessment of Valvular Disorders in Survivors of Hodgkin's Lymphoma Treated by Mediastinal Radiotherapy ± Chemotherapy. *Am J Cardiol* 2016; 117: 691-696.
40. Cao L, Cai G, Chang C, et al. Early cardiac toxicity following adjuvant radiotherapy of left-sided breast cancer with or without concurrent trastuzumab. *Oncotarget* 2016; 7: 1042-1054.
41. Mills EJ, Seely D, Rachlis B, et al. Barriers to participation in clinical trials of cancer: a meta-analysis and systematic review of patient-reported factors. *Lancet Oncol* 2006; 7: 141-148.
42. Moorcraft SY, Marriott C, Peckitt C, et al. Patients' willingness to participate in clinical trials and their views on aspects of cancer research: results of a prospective patient survey. *Trials* 2016; 17: 17.
43. Kornblith AB. Survey of oncologists' perceptions of barriers to accrual of older patients with breast carcinoma to clinical trials. *Cancer* 2002; 95: 989-996.
44. Schroen AT, Petroni GR, Wang H, et al. Achieving sufficient accrual to address the primary endpoint in phase III clinical trials from U.S. Cooperative Oncology Groups. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 256-262.
45. Institute of Medicine. *A national cancer clinical trials system for the 21st century: reinvigorating the NCI cooperative group program*. Washington, DC: IOM (Institute of Medicine) The National Academies Press; 2010.
46. Odgaard-Jensen J, Vist GE, Timmer A, et al. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4): MR000012.
47. IOM. 2007. *learning What Works best: The Nation's Need for Evidence on Comparative Effectiveness in health Care*. <http://www.iom.edu/~media/Files/Activity%20Files/Quality/VSR/ComparativeEffectivenessWhitePaperF.ashx> (accessed January 12, 2010).
48. Scott Ramsey i John Scoggins. *Practicing on the Tip of an Information Iceberg? Evidence of Underpublication of Registered Clinical Trials in Oncology* *Oncologist* 2008; 13: 925–929.
49. Cubasch H, Joffe M, Ruff P, et al. Breast conservation surgery versus total mastectomy among women with localized breast cancer in Soweto, South Africa. *PLoS One* 2017; 12: e0182125.
50. Carrara GF, Scapulatempo-Neto C, Abrahão-Machado LF, et al. Breast-conserving surgery in locally advanced breast cancer submitted to neoadjuvant chemotherapy. Safety and effectiveness based on ipsilateral breast tumor recurrence and long-term follow-up. *Clinics (Sao Paulo)*. 2017; 72: 134-142.
51. Barranger E, Antomarchi J, Chamorey E, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on the Surgical Treatment of Patients With Locally Advanced Breast Cancer Requiring Initial Mastectomy. *Clin Breast Cancer*. 2015; 15: e231-235.
52. Zhou X, Li Y. *Local Recurrence after Breast-Conserving Surgery and Mastectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer - a Meta-Analysis*. *Breast Care (Basel)*. 2016; 11: 345-351.

53. Liu J, Chen K, Jiang W, et al. Chemotherapy response and survival of inflammatory breast cancer by hormone receptor- and HER2-defined molecular subtypes approximation: an analysis from the National Cancer Database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 161-168.
54. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3351-3357.
55. Tadros AB, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Identification of Patients With Documented Pathologic Complete Response in the Breast After Neoadjuvant Chemotherapy for Omission of Axillary Surgery. *JAMA Surg* 2017;152: 665-670.
56. Swisher SK, Vila J, Tucker SL, et al. Locoregional Control According to Breast Cancer Subtype and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Undergoing Breast-conserving Therapy. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 749-756.
57. Kuzucan A, Chen JH, Bahri S, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for assessing tumor response in patients with HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy is associated with molecular biomarker profile. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 110-118.
58. Cheng J, Wang Y, Mo M, et al. 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT after two cycles of neoadjuvant therapy may predict response in HER2-negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 29388-29395.
59. Groheux D, Majdoub M, Sanna A, et al. Early Metabolic Response to Neoadjuvant Treatment: FDG PET/CT Criteria according to Breast Cancer Subtype. *Radiology* 2015; 277: 358-371.
60. Choi YJ, Shin YD, Song YJ. Comparison of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery between ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 126.
61. Mechera R, Viehl CT, Oertli D. Factors predicting in-breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 171-177.
62. Jones V, Linebarger J, Perez S, et al. Excising Additional Margins at Initial Breast-Conserving Surgery (BCS) Reduces the Need for Re-excision in a Predominantly African American Population: A Report of a Randomized Prospective Study in a Public Hospital. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 456-464.
63. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1684-1691.
64. van Werkhoven E, Hart G, Tinteren H, et al. Nomogram to predict ipsilateral breast relapse based on pathology review from the EORTC 22881-10882 boost versus no boost trial. *Radiother Oncol* 2011; 100: 101-107.
65. Matsuda N, Hayashi N, Ohde S, et al. A nomogram for predicting locoregional recurrence in primary breast cancer patients who received breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 2014; 109: 764-769.

66. Kindts I, Laenen A, Peeters S, et al. Validation of the Web-Based IBTR! 2.0 Nomogram to Predict for Ipsilateral Breast Tumor Recurrence After Breast-Conserving Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 95: 1477-1484.
67. Hamilton DG, Bale R, Jones C, et al. Impact of tumour bed boost integration on acute and late toxicity in patients with breast cancer: A systematic review. *Breast* 2016; 27: 126-135.
68. De Santis MC, Bonfantini F, Di Salvo F, et al. Factors influencing acute and late toxicity in the era of adjuvant hypofractionated breast radiotherapy. *Breast* 2016; 29: 90-95.
69. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28: 1700-1712.
70. Feng M, Moran JM, Koelling T, et al. Development and validation of a heart atlas to study cardiac exposure to radiation following treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 10-18.
71. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: S77-85.
72. Correa CR, Litt HI, Hwang WT, et al. Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3031-3037.
73. Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 380-386.
74. Moignier A, Broggio D, Derreumaux S, et al. Coronary stenosis risk analysis following Hodgkin lymphoma radiotherapy: a study based on patient specific artery segments dose calculation. *Radiother Oncol* 2015; 117: 467-472.
75. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk for valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
76. Zhuang XF, Yang YM, Sun XL, et al. Late onset radiation-induced constrictive pericarditis and cardiomyopathy after radiotherapy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5932.
77. Trapani G, Quartuccio S, Dalbeni A, et al. Late radiation-induced cardiac conduction system abnormalities. *Int J Cardiol* 2014; 173: e40-41.
78. Erven K, Jurcut R, Weltens C, et al. Acute radiation effects on cardiac function detected by strain rate imaging in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1444-1451.
79. Duane F, Aznar MC, Bartlett F, et al. A cardiac contouring atlas for radiotherapy. *Radiother Oncol* 2017; 122: 416-422.
80. Li XA, Tai A, Arthur DW, et al. Radiation Therapy Oncology Group Multi-Institutional and Multiobserver Study. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 944-951.

81. Lorenzen EL, Taylor CW, Maraldo M, et al. Inter-observer variation in delineation of the heart and left anterior descending coronary artery in radiotherapy for breast cancer: a multi-centre study from Denmark and the UK. *Radiother Oncol* 2013; 108: 254-258.
82. Duma MN, Herr AC, Borm KJ, et al. Tangential Field Radiotherapy for Breast Cancer-The Dose to the Heart and Heart Subvolumes: What Structures Must Be Contoured in Future Clinical Trials? *Front Oncol* 2017; 7: 130.
83. Becker-Schiebe M, Stockhammer M, Hoffmann W, et al. Does mean heart dose sufficiently reflect coronary artery exposure in left-sided breast cancer radiotherapy? Influence of respiratory gating. *Strahlenther Onkol* 2016; 192: 624-631.
84. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 2016; 118: 205-208.
85. Verhoeven K, Weltens C, Remouchamps V, et al. Vessel based delineation guidelines for the elective lymph node regions in breast cancer radiation therapy - PROCAB guidelines. *Radiother Oncol* 2015; 114: 11-16.
86. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy Committee. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2013; 52: 703-710.
87. Emami B. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Rep Radiother Oncol* 2013; 1: 35-48.
88. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1641-1649.

**8. Publikacje wchodzące w skład rozprawy (ich łączny IF wynosi 7,693) – w załączeniu.**