

Marcin Sinacki, Krystyna Serkies, Jacek Jassem

Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Rola dodatkowej dawki na łożę po guzie (boost) u chorych na raka piersi leczonych oszczędzająco z udziałem hipofrakcjonowanej radioterapii całej piersi

The role of boost in hypofractionated irradiation after breast-conserving surgery

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Sinacki M, Serkies K, Jassem J. The role of boost in hypofractionated irradiation after breast-conserving surgery. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 267–271.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Marcin Sinacki
 Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii
 Gdański Uniwersytet Medyczny
 ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
 Tel., faks: +48 (58) 349 22 10

STRESZCZENIE

Uzupełniająca radioterapia po wycięciu guza stanowi nieodłączny element oszczędzającego leczenia chorych na wczesne postaci raka piersi (BCT). Standardową dawką napromieniania całej piersi jest 50 Gy podawane w 25 frakcjach, uzupełnione u części chorych dodatkową dawką (boost) na łożę po usuniętym guzie. Zmniejszenie, głównie u młodszych chorych, ryzyka miejscowego nawrotu poprzez zastosowanie *boostu* potwierdzono w dużym badaniu z randomizacją. Obecnie coraz powszechniej w BCT stosowane są łagodnie hipofrakcjonowane schematy radioterapii piersi. Wskazania do *boostu* oraz jego forma podczas hipofrakcjonowanego leczenia nie zostały dotychczas jednoznacznie określone. W pracy przedstawiono przegląd dotychczas opublikowanych badań z randomizacją dotyczących hipofrakcjonowanej radioterapii w BCT, a w szczególności rolę dodatkowej dawki przy ich stosowaniu. Omówiono także obecne zalecenia dotyczące tych zagadnień.

Słowa kluczowe: rak piersi, leczenie oszczędzające, hipofrakcjonowana radioterapia, dodatkowa dawka

ABSTRACT

Adjuvant radiotherapy after surgical treatment constitutes an inseparable part of breast-conserving therapy (BCT) in early breast cancer. The standard dose to the whole breast in BCT is 50 Gy delivered in 2 Gy fractions, with or without a boost dose to the tumour bed. A decreased risk of local recurrence, particularly in younger patients, as a result of a boost dose has been confirmed in a large randomised trial. Recently, less intensive hypofractionated schedules of radiotherapy are being used more frequently in BCT. The indications and form of boost radiotherapy in hypofractionated schedules have not been fully determined. This article reviews randomised trials addressing hypofractionated radiotherapy in BCT, and particularly the role of a boost dose. We also present current recommendations in these areas.

Key words: breast cancer, breast conserving therapy, hypofractionated radiotherapy, boost dose

Wstęp

Od ponad 30 lat standardowym postępowaniem u chorych na wczesnego raka piersi jest leczenie oszczędzające pierś (BCT, *breast conserving therapy*). Obejmujące ono chirurgiczne usunięcie guza piersi z oceną węzłów chłonnych pachy i uzupełniającą radioterapię obejmującą najczęściej całą pierś, z ewentualnym podaniem dodatkowej dawki (*boost*) na łożę po guzie. Całkowity czas przeżycia chorych po BCT i po amputacji piersi jest porównywalny, a zastosowanie uzupełniającej radioterapii po wycięciu guza istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowo-regionalnego i zgonu z powodu raka piersi [1–4]. Zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego, głównie u młodszych chorych, w wyniku zastosowania *boostu* jako dodatku do napromieniania całej piersi dawką 50 Gy potwierdzono w dużym badaniu z randomizacją [3, 4]. Standardową dawką napromieniania piersi podczas BCT było dotychczas 50 Gy (45–50,4 Gy) podawane w 25 frakcjach. Obecnie coraz częściej w BCT stosuje się skrócone schematy radioterapii całej piersi, których skuteczność jest porównywalna z konwencjonalnym frakcjonowaniem [5–8]. Za stosowaniem wyższych dawek frakcyjnych przemawiają przesłanki radiobiologiczne, względy ekonomiczne oraz wygoda dla chorych.

W pracy przedstawiono cztery dotychczas opublikowane badania z randomizacją dotyczące hipofrakcjonowanej radioterapii całej piersi jako elementu BCT oraz omówiono rolę *boostu*. Zaprezentowano także międzynarodowe i krajowe zalecenia dotyczące tych zagadnień.

Badania z randomizacją z zastosowaniem hipofrakcjonowanej radioterapii całej piersi

Odpowiedź na radioterapię, zarówno komórek raka piersi, jak i tkanek zdrowych, zależy od dawki frakcyjnej, a wrażliwość komórek na zmianę dawki frakcyjnej określa współczynnik α/β [9]. Im niższy α/β , tym większa wrażliwość komórek na tę zmianę. Obecnie przyjmuje się, że α/β dla raka piersi wynosi około 4 Gy, natomiast dla tkanek reagujących późnym odczynem (skóra, tkanka podskórna, mięśnie i żebra) — nieco ponad 3 Gy [10]. Podobna promieniowrażliwość raka piersi i tkanek reagujących późnym odczynem uzasadnia możliwość stosowania wyższych dawek frakcyjnych.

Hipofrakcjonowane schematy napromieniania w ramach BCT oceniono w czterech opublikowanych badaniach III fazy: kanadyjskim *Ontario Clinical Oncology Group* (OCOG) [5] oraz trzech angielskich: *Royal Marsden Hospital* i *Gloucestershire Oncology Centre* (RMH/GOC) [6], *Standardisation of Breast Radiotherapy A* (START A) [7] i *Standardisation of Breast Radiotherapy B* (START B) [8] (tab. 1). Obejmowały one

grupy chorych o nieco odmiennych czynnikach ryzyka nawrotu. We wszystkich czterech badaniach wykazano porównywalną skuteczność hipofrakcjonowanej i konwencjonalnej radioterapii w dawce 50 Gy w odniesieniu do częstości miejscowych i regionalnych nawrotów oraz estetycznego efektu. Jedynie w jednym z ramion badania RMH/GOC, w którym stosowano schemat 39 Gy w 13 frakcjach, stwierdzono znamienne wyższe ryzyko nawrotu miejscowego w porównaniu z innymi schematami frakcjonowania [6]. W badaniu START B wykazano znamienne niższe odsetek nawrotów odległych oraz mniejszą ogólną umieralność w grupie chorych, u których stosowano radioterapię hipofrakcjonowaną (40 Gy w 15 frakcjach) w porównaniu ze standardową (odpowiednio 7,5% i 10,5% oraz 7,9% i 10,9%). Dobry i bardzo dobry efekt estetyczny uzyskano w poszczególnych badaniach u 58–74% chorych, a schematy hipofrakcjonowane wiązały się z istotnie mniejszym ryzykiem obrzęku i stwardnienia piersi oraz teleangiektazji [8].

Należy podkreślić, że większość (70–79%) chorych biorących udział w wymienionych badaniach była w wieku powyżej 50 lat. Stratyfikację według wieku zastosowano tylko w badaniu kanadyjskim, w którym uczestniczyło jedynie 305 chorych przed 50. rokiem życia. Badanie kanadyjskie było również jedynym, do którego włączano tylko chore z cechą pN0. W pozostałych badaniach chore z obecnością przerzutów w pachowych węzłach chłonnych stanowiły 26–60% badanych grup. Uzupełniającą chemioterapię otrzymało 11–35% chorych włączonych do badań. U większości były to schematy zawierające antracykliny, nieliczne chore otrzymywały taksoidy (odpowiednio 25% i 13% oraz 1% i 0,4% w badaniu START A i START B). Żadnej z chorych nie leczono trastuzumabem lub innym lekiem ukierunkowanym molekularnie.

W analizie podgrup z uwzględnieniem klasycznych czynników klinicznych, takich jak wiek chorej, wielkość guza, stan receptorów steroidowych, stopień zróżnicowania raka czy zastosowanie chemioterapii lub hormonoterapii, jedynie w kanadyjskim badaniu wykazano znamienne wyższe ryzyko nawrotu miejscowego u chorych otrzymujących hipofrakcjonowaną radioterapię w podgrupie z niskim zróżnicowaniem guza (cecha G3) [5]. W okresie 10-letniej obserwacji do nawrotu miejscowego doszło u 15,6% chorych w tej grupie w porównaniu z 4,7% w grupie otrzymującej konwencjonalne frakcjonowanie [5]. Chore z guzami G3 stanowiły w tym badaniu jedynie 19%, a w badaniach START A i B, w których odsetek chorych z cechą G3 był nieco wyższy, nie wykazano podobnej zależności. Wpływu cechy G3 guza na miejscowe wyleczenie nie stwierdzono także w dużym retrospektywnym materiale chorych poddanych skróconym schematom radioterapii w ramach BCT [11]. Analiza wieloczynnikowa danych pochodzących z badania kanadyjskiego wykazała, że

Tabela 1. Badania III fazy dotyczące hipofrakcjonowanej radioterapii w ramach oszczędzającego leczenia chorych na wczesnego raka piersi

Badanie (poz. piśm.)	OCOG [5]	RMH/GOC [6]	START A [7]	START B [8]
Liczba chorych	1234	1410	2236	2215
Nabór chorych (lata)	1993–1996	1986–1998	1999–2002	1999–2002
Pierwszoplanowy/drugoplanowy punkt końcowy	Nawrót miejscowy/nawrót uogólniony, zgon, efekt estetyczny, późna toksyczność	Późny efekt estetyczny/ nawrót miejscowy, nawrót uogólniony, drugi pierwotny nowotwór	Nawrót miejscowo-regionalny, późny efekt estetyczny, jakość życia/DFS, OS, drugi pierwotny nowotwór, aspekty finansowe	Nawrót miejscowo-regionalny, późny efekt estetyczny, jakość życia/DFS, OS, drugi pierwotny nowotwór, aspekty finansowe
Zaawansowanie chorych	pT1-2N0M0	pT1-3N0-1M0	pT1-3aN0-1M0	pT1-3aN0-1M0
Wiek chorych \geq 50 lat (%)	75	70	77	79
Niskie zróżnicowanie raka (G3)	19%	Nie podano	28%	23%
Obserwacja po leczeniu	10 lat	9,7 roku (mediana)	9,3 roku (mediana)	9,9 roku (mediana)
Schemat radioterapii				
— ramię badane	42,5 Gy/16 fr./22 dni	42,9 Gy/13 fr./35 dni 39 Gy/13 fr./35 dni	41,6 Gy/13 fr./35 dni 39 Gy/13 fr./35 dni	40 Gy/15 fr./21 dni
— ramię kontrolne	50 Gy/25 fr./35 dni	50 Gy/25 fr./35 dni	50 Gy/25 fr./35 dni	50 Gy/25 fr./35 dni
Odsetek chorych, u których stosowano boost	—	75%	61%	43%
Leczenie systemowe				
— chemioterapia	11%	14%	35%	22%
— hormonoterapia*	41%	76%	79%	87%
Nawrót miejscowy				
— ramię badane	6,2%	9,6% 14,8%	3,5% 5,2%	2,2%
— ramię kontrolne	6,7%	12,1%	3,6%	3,3%

*Głównie tamoksyfen, nieliczne chore otrzymywały inhibitory aromatazy

OCOG — Ontario Clinical Oncology Group; RMH/GOC — Royal Marsden Hospital i Gloucestershire Oncology Centre; START — Standardisation of Breast Radiotherapy; DFS (disease free survival) — przeżycie bez nowotworu; OS (overall survival) — całkowite przeżycie

jedynym niezależnym czynnikiem ryzyka nawrotu miejscowego jest molekularny podtyp nowotworu [12]. Przy medianie obserwacji wynoszącej ponad 12 lat 10-letnie skumulowane ryzyko nawrotu u chorych z luminalnym A i bazalnym podtypem raka piersi wynosiło 4,6%, luminalnym B 7,9%, a HER2-podobnym — 16,9% ($p < 0,01$).

Stosowanie wyższych dawek frakcyjnych nie nasilało toksyczności leczenia, także u chorych otrzymujących chemioterapię lub jednoczasową hormonoterapię inhibitorem aromatazy [13, 14]. U kobiet z objętością piersi powyżej 1,5 l napromienianie hipofrakcjonowane w porównaniu ze standardowym wiązało się z mniejszym ryzykiem wilgotnego złuszczenia naskórka [15]. W badaniu kanadyjskim po 10 latach obserwacji nie odnotowano między ramionami różnic w przyczynach zgonów, w tym przyczynach sercowych. Podobnie, w porównywalnych grupach objętych badaniami START podobna była

częstość choroby niedokrwiennej serca, złamań żeber i objawowych zwłóknień płuc.

Podczas konferencji w St. Gallen w 2013 roku dotyczącej leczenia wczesnego raka piersi zdecydowana większość ekspertów była zgodna, że skrócone schematy radioterapii (40 Gy w 15 frakcjach lub 42,5 Gy w 16 frakcjach) powinny stanowić standard postępowania u większości chorych, niezależnie od *boostu* nałożę po usunięciu guza [16]. Opinię tę potwierdziła kolejna konferencja St. Gallen, która odbyła się w 2015 roku [17].

Rola boostu w uzupełnieniu hipofrakcjonowanej radioterapii piersi podczas BCT

Ryzyko nawrotu miejscowego u chorych na raka piersi poddanych BCT wynosi po 10 latach około 10%

i utrzymuje się w kolejnych latach. Większość nawrotów występuje w bezpośrednim otoczeniu guza, a komórki nowotworowe można znaleźć nawet w odległości do 4 cm od pierwotnego ogniska [18, 19]. Obserwacja ta uzasadniała podwyższenie dawki w obszarze łoży po guzie. W praktyce klinicznej stosuje się różne formy *boostu* [20]. Najczęściej wykorzystuje się zewnętrzną wiązkę promieniowania po zakończeniu teleterapii całej piersi. Zastosowanie techniki IMRT (*intensity modulated radiotherapy*) umożliwia realizację *boostu* równocześnie z napromienianiem całej piersi (tzw. *concomitant boost*) [21–24]. Śródoperacyjne podanie dodatkowej dawki bezpośrednio po wycięciu guza piersi skraca całkowity czas leczenia, a równocześnie zmniejsza ryzyko popełnienia tzw. błędu geograficznego przy wyznaczaniu obszaru łoży guza. W retrospektywnej analizie Międzynarodowego Towarzystwa Radioterapii Śródoperacyjnej (ISORT, *International Society of Intraoperative Radiation Therapy*) wyleczenie miejscowe uzyskano u 99,2% spośród 1109 chorych, które otrzymały elektronowy *boost* śródoperacyjny w dawce 10 Gy (mediana obserwacji ponad 72 miesiące) [25].

Rolę *boostu* w uzupełnieniu konwencjonalnego napromieniania całej piersi oceniono w dużym badaniu przeprowadzonym przez *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) obejmującym 5318 chorych w stopniu zaawansowania T1-2 N0-1 M0 [3, 4]. Chore z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych stanowiły jedynie 20% całej populacji, a uzupełniające leczenie systemowe otrzymało 30%. W badaniu tym chore po oszczędzającym zabiegu operacyjnym i napromienianiu piersi dawką 50 Gy przydzielano losowo do *boostu* dawką 16 Gy w 8 frakcjach na obszar łoży po guzie lub do obserwacji. W większości przypadków (90%) *boost* podawano w formie zewnętrznej wiązki elektronowej, u pozostałych chorych — w formie brachyterapii. Podczas brachyterapii napromieniana objętość obejmowała łożę po guzie z marginesem 1,5 lub 3 cm (odpowiednio chore po całkowitym wycięciu guza oraz chore z nasilonym komponentem śródprzewodowym). Po 10 latach obserwacji zastosowanie *boostu* wiązało się z mniejszą częstością miejscowych nawrotów (odpowiednio 6,2% w porównaniu z 10,2%) [3]. Efekt ten był największy w grupie chorych poniżej 50. roku życia. W niedawno opublikowanych późnych wynikach tego badania, po medianie obserwacji nieco ponad 17 lat, 20-letnie ryzyko miejscowego nawrotu wynosiło odpowiednio 12% w grupie chorych, które otrzymały *boost*, w porównaniu z 16,4% w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$) [4]. Korzyść z podania *boostu* dotyczyła wszystkich grup wiekowych, jakkolwiek największa była w grupie poniżej 40. roku życia i zmniejszała się wraz z wiekiem. Zastosowanie *boostu* nie wpływało na całkowite przeżycie (59,7% i 61,1%) oraz ryzyko odległego nawrotu (26% i 24,6%), a równocześnie wiązało

się z większym ryzykiem nasilonego włóknienia w piersi (5,2% w grupie chorych z *boostem* w porównaniu z 1,8% w grupie kontrolnej; $p < 0,0001$).

W jednym przeprowadzonym dotychczas badaniu z randomizacją oceniającym wpływ *boostu* w uzupełnieniu skróconej radioterapii piersi również wykazano znamienne zmniejszenie ryzyka nawrotu miejscowego pod wpływem *boostu*, szczególnie u młodych chorych [26]. Obejmowało ono 1024 chore z rakiem przewodowym T1-2 N0-1 M0 nie większym niż 3 cm, poddanych u większości (ponad 80%) lumpektomii z ujemnym marginesem wycięcia. Średni wiek wynosił 53 lata, a chore w wieku ponad 40 lat stanowiły około 90%. W badaniu tym po napromienieniu całej piersi dawką 50 Gy w 20 frakcjach [odpowiadającą dawce równoważnej przy frakcjonowaniu po 2 Gy (EQD2, *equivalent dose in 2 Gy per fraction*) 55 Gy dla α/β 3] chore losowo przydzielano do grupy otrzymującej *boost* z użyciem elektronów w dawce 10 Gy w 4 frakcjach lub do obserwacji. U 23% i 20% chorych stwierdzano niskozróżnicowanego raka, a uzupełniającą chemioterapię i hormonoterapię zastosowano u 21% i 23% oraz 31% i 29% odpowiednio w ramieniu bez i z *boostem*. Po medianie obserwacji przekraczającej 3 lata 5-letnie ryzyko miejscowego nawrotu w obu grupach wynosiło odpowiednio 4,5% i 3,6% ($p < 0,044$). Zastosowanie *boostu* związane było z większym ryzykiem wystąpienia teleangiektazji (12,4% i 5,9%), choć efekt estetyczny w ocenie chorych był podobny. Późnych wyników badania dotychczas nie opublikowano.

Wśród cytowanych powyżej badań oceniających hipofrakcyjne schematy w badaniu kanadyjskim nie stosowano *boostu*, a w pozostałych stosowano *boost* z użyciem elektronów, przy czym udział chorych otrzymujących *boost* różnił się pomiędzy badaniami. W badaniu RMH/GOC dawki *boostu* wynosiły 14 Gy w 7 frakcjach, specyfikowane na izodozę 90%, a w badaniach START 10 Gy w 5 frakcjach, specyfikowane na 100%. Metaanaliza czynników o potencjalnym wpływie na wyniki leczenia wykazała, że zastosowanie *boostu* u chorych, które otrzymały hipofrakcjonowaną radioterapię, nie zwiększało toksyczności leczenia, również w podgrupie z dużą objętością piersi [8].

Piśmiennictwo dotyczące zastosowania śródoperacyjnego *boostu* u chorych poddanych skróconej radioterapii piersi jest ubogie. W badaniu włoskim obejmującym 211 chorych, u których zastosowano elektronowy *boost* śródoperacyjny w jednorazowej dawce 12 Gy poprzedzający teleterapię piersi w dawce 37,05 Gy w 13 frakcjach, ostrą toksyczność stopnia 1., 2. oraz 3. stwierdzono odpowiednio u 67,6%, 28,6% oraz 3,8% chorych [27]. Toksyczność późna w stopniu 1.–2. wystąpiła u 98,2% chorych, a w stopniu 3. i 4. u 2 chorych. Autorzy nie przedstawili danych dotyczących nawrotów miejscowych. W 2011 roku rozpoczęto badanie HIOB

(*Hypofractionated Whole-Breast Irradiation following Intra-Operative Electron Boost*), w którym chore otrzymują śródoperacyjnie boost wiązką elektronów w pojedynczej dawce 10 Gy, a następnie teleterapię całej piersi w dawce 40,5 Gy w 15 frakcjach [28]. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 13 miesięcy nie odnotowano nawrotów miejscowych oraz powikłań 3. stopnia.

Zalecenia ekspertów

Zgodnie z zaleceniami *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO) zastosowanie hipofrakcjonowanej radioterapii podczas BCT można rozważyć u chorych w wieku 50 lat lub starszych, z guzem wielkości do 5 cm, bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych oraz nieotrzymujących chemioterapii [29]. Eksperti ASTRO nie ustalili wspólnego stanowiska dotyczącego wskazań do boostu u chorych otrzymujących hipofrakcjonowaną radioterapię całej piersi. Według nich wskazania do podania boostu nie zależą od sposobu frakcjonowania teleterapii całej piersi. Eksperti skupieni w *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zalecają stosowanie boostu w dawce 10–16 Gy po 2–2,5 Gy na frakcję u chorych z grupy wysokiego ryzyka, tj. w wieku poniżej 50 lat oraz z cechą G3 [30]. Według brytyjskich zaleceń *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) stosowanie boostu w uzupełnieniu napromieniania piersi dawką 40 Gy w 15 frakcjach zalecane jest u chorych z grupy podwyższonego ryzyka, przy czym nie określono w nich dawki ani sposobu frakcjonowania [31]. Podobnie eksperci *European Society of Medical Oncology* (ESMO) zalecają stosowanie boostu u chorych z niekorzystnymi czynnikami ryzyka miejscowego nawrotu, tj. w wieku poniżej 50 lat, z cechą G3, obecnością rozległego komponentu wewnątrzprzewodowego, naciekania naczyń przez nowotwór oraz po niedoszczętnym zabiegu [32]. Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej boost w dawce 10–15 Gy na łożę po wyciętym guzie należy podać u większości chorych zarówno napromienianych konwencjonalnie (50 Gy w 25 frakcjach), jak i hipofrakcjonowanych (40 Gy w 15 frakcjach; EQD2 45 Gy dla α/β 3, obecnie preferowana metoda) [33].

Podsumowanie

Zastosowanie dodatkowej dawki na łożę po guzie w uzupełnieniu konwencjonalnego napromieniania całej piersi wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka nawrotu miejscowego, szczególnie u młodszych chorych. Postępowanie to nie wpływa jednak na całkowite przeżycie i wiąże się z większym nasileniem włóknienia piersi. Rola boostu w uzupełnieniu hipofrakcjonowanego napromieniania całej piersi podczas BCT nie jest

jednoznacznie określona. Zagadnienie to dotychczas nie zostało ocenione w badaniu z randomizacją na dużym materiale chorych o wystarczająco długim okresie obserwacji, z użyciem obecnie stosowanych schematów, w szczególności 40 Gy w 15 frakcjach. W codziennej praktyce, zgodnie z zaleceniami ekspertów, podanie boostu należy rozważyć, niezależnie od sposobu frakcjonowania, w grupie chorych podwyższonego ryzyka miejscowego nawrotu, w szczególności w wieku poniżej 50 lat i z guzem G3.

Piśmiennictwo

1. Fisher B., Anderson S., Bryant J. i wsp. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1233–1241.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). 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.
3. Bartelink H., Horiot J.C., Poortmans P.M. i wsp. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3259–3265.
4. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P. i wsp; on behalf of the 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.
5. Whelan T.J., Pignol J.P., Levine M.N. i wsp. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 513–520.
6. Owen J.R., Ashton A., Bliss J.M. i wsp. 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.
7. Yarnold J., Ashton A., Bliss J. i wsp. 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.
8. Haviland J.S., Owen J.R., Dewar J.A. i wsp., on behalf of the START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1086–1094.
9. Jones B., Dale R.G., Deehan C., Hopkins K.I., Morgan D.A. The role of biologically effective dose (BED) in clinical oncology. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2001; 13: 71–81.
10. Qi X.S., White J., Li X.A. Is α/β for breast cancer really low? *Radiother. Oncol.* 2011; 100: 282–288.
11. Herbert C., Nichol A., Olivetto I. i wsp. The impact of hypofractionated whole breast radiotherapy on local relapse in patients with Grade 3 early breast cancer: a population-based cohort study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012; 82: 2086–2092.
12. Bane A.L., Whelan T.J., Pond G.R. i wsp. Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 992–998.
13. Hijal T., Al Hamad A.A., Niazi T. i wsp. Hypofractionated radiotherapy and adjuvant chemotherapy do not increase radiation-induced dermatitis in breast cancer patients. *Curr. Oncol.* 2010; 17: 22–27.
14. Chargari C., Castro-Pena P., Toledano I. i wsp. Concurrent use of aromatase inhibitors and hypofractionated radiation therapy. *World J. Radiol.* 2012; 4: 318–323.
15. Corbin K.S., Dorn P.L., Jain S.K., Al-Hallaq H.A., Hasan Y., Chmura S.J. Hypofractionated radiotherapy does not increase acute toxicity in large-breasted women: results from a prospectively collected series. *Am. J. Clin. Oncol.* 2014; 37: 322–326.
16. Welnicka-Jaśkiewicz M. Zalecenia dotyczące uzupełniającego leczenia chorych na wczesnego raka piersi Sprawozdanie z 13. Międzynarodowej Konferencji w St. Gallen. *Nowotwory J. Oncology* 2013; 5: 432–435.
17. Coates A.S., Winner E.P., Goldhirsch A. i wsp; Panel Members. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St. Gallen

- International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann. Oncol.* 2015; 26: 1533–1546.
18. Holland R., Veling S.H., Mravunac M., Hendriks J.H. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979–990.
 19. Faverly D.R., Hendriks J.H., Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001; 91: 647–659.
 20. Serkies K., Węgrzynowicz E., Jassem J. Metody wyznaczenia i podawania dodatkowej dawki (boost) w oszczędzającym leczeniu raka piersi. *Nowotwory J. Oncology* 2004; 54: 492–495.
 21. Cante D., La Porta R.M., Casanova-Borca V. i wsp. Accelerated hypofractionated adjuvant whole breast radiotherapy with concomitant photon boost after conserving surgery for early stage breast cancer: a prospective evaluation on 463 patients. *Breast J.* 2011; 17: 586–593.
 22. Corvò R., Ricchetti F., Doio D. i wsp. Adjuvant hypofractionated radiotherapy with weekly concomitant boost for women with early breast cancer: the clinical experience at Genoa university. *Anticancer Res.* 2010; 30: 4749–4753.
 23. Teh A.Y., Walsh L., Purdie T.G. i wsp. Concomitant intensity modulated boost during whole breast hypofractionated radiotherapy — a feasibility and toxicity study. *Radiother. Oncol.* 2012; 102: 89–95.
 24. Dellas K., Vonthein R., Zimmer J. i wsp; ARO Study Group. Hypofractionation with simultaneous integrated boost for early breast cancer: results of the German multicenter phase II trial (ARO-2010-01). *Strahlenther. Onkol.* 2014; 190: 646–653.
 25. Fastner G., Sedlmayer F., Merz F. i wsp. IORT with electrons as boost strategy during breast conserving therapy in limited stage breast cancer: long term results of an ISORT pooled analysis. *Radiother. Oncol.* 2013; 108: 279–286.
 26. Romestaing P., Lehingue Y., Carrie C. i wsp. 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.* 1997; 15: 963–968.
 27. Ivaldi G.B., Leonardi M.C., Orecchia R. i wsp. Preliminary results of electron intraoperative therapy boost and hypofractionated external beam radiotherapy after breast-conserving surgery in premenopausal women. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 72: 485–493.
 28. Fastner G., Reitsamer R., Kopp P. i wsp. Hypofractionated WBI plus IOERT-boost in early stage breast cancer (HIOB): updated results of a prospective trial. *Radiother. Oncol.* 2014; 111 (suppl. 1): 201–202.
 29. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R. i wsp. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) guideline. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 59–68.
 30. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
 31. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg80/chapter/guidance#radiotherapy>.
 32. Senkus E., Kyriakides S., Ohno S. i wsp. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26 (suppl. 5): v8–v30.
 33. Jassem J., Krzakowski M. Rak piersi. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom I. *Via Medica, Gdańsk* 2013; 211–263.