

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Gyorsított részleges emlőbesugárzás a korai emlőrák kezelésében

—

**A szövetközi brachyterápiától a képvezérelt, intenzitásmodulált
teleterápiáig**



Polgár Csaba

Országos Onkológiai Intézet,
Sugárterápiás Központ

Budapest

2016

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
2. IRODALMI HÁTTÉR	4
3. CÉLKITŰZÉSEK	5
4. ANYAG ÉS MÓDSZEREK	5
4.1. <i>Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetközi brachyterápiával</i>	5
4.2. <i>Gyorsított, részleges emlőbesugárzás külső háromdimenziós konformális és képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával</i>	8
4.3. <i>Az APERT európai betegszelekciós ajánlásainak kidolgozása</i>	8
5. EREDMÉNYEK	9
5.1. <i>Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetközi brachyterápiával</i>	9
5.2. <i>Gyorsított, részleges emlőbesugárzás külső háromdimenziós konformális és képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával</i>	12
5.3. <i>Az APERT európai (GEC-ESTRO) betegszelekciós ajánlásai</i>	13
6. KÖVETKEZTETÉSEK – ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	15
7. A TÉZISEK ALAPJÁT KÉPEZŐ ELSŐ ÉS UTOLSÓ SZERZŐS EREDETI KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	16

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AD: axilláris disszekció

APERT: akcelerált parciális emlőradioterápia

BT: brachyterápia

CI: konfidencia intervallum

CT: computer tomographia

DCIS: duktális karcinóma in situ

EIC: extenzív intraduktális komponens

ELE: elektron

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ER: ösztrogén receptor

GEC-ESTRO: Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic
Radiology and Oncology

Gy: Gray

HDR: high-dose-rate (nagy dózisteljesítményű)

HG: hisztológiai grade

IG: image-guided (képvezérelt)

IMRT: intenzitásmodulált radioterápia

LCIS: lobuláris karcinóma in situ

LTK: lokális tumor kontroll

OOI: Országos Onkológiai Intézet

PDR: pulsed-dose-rate (pulzáló dózisteljesítményű)

PR: progeszteron receptor

SLNB: őrszem-nyirokcsomó biopszia

TERT: teljesemlő-radioterápia

3D-KRT: háromdimenziós konformális radioterápia

2. IRODALMI HÁTTÉR

A korai (St. 0-I-II) emlőrák lokális kezelésére az elmúlt évtizedekben általánosan elfogadottá vált az emlőmegtartó műtét és a teljes maradék emlő posztoperatív radioterápiája, azonban már az 1980-as és 90-es évek fordulóján több kutatócsoport is felvetette, hogy a teljesemlő-radioterápia (TERT) és a sugárkezelés elhagyása között a csak a tumorágyra és közvetlen környezetére adott, ún. akcelerált parciális emlő radioterápia (APERT) megfelelő kompromisszum lehet. Nagy betegszámú, kontrollált klinikai vizsgálatok igazolták, hogy emlőmegtartó műtét után az azonos oldali emlőrecidívák több mint kétharmada – különböző tanulmányokban 67-100%-a – az eredeti tumorágy közvetlen környezetében visszamaradt daganatsejtekből alakul ki. A tumorágyon kívüli recidívák gyakorisága a különböző vizsgálatokban alacsony (0-3,8%) volt, amit nem befolyásolt a maradék emlő sugárkezelésének elmaradása vagy tumorágyra korlátozása sem. Ezek az eredmények is azt a feltételezést erősítik, hogy a sugárkezelés helyi kiújulásokat csökkentő hatását elsősorban a daganatágy környékén visszamaradt, mikroszkópikus daganatgócok elpusztításával fejt ki.

A START vizsgálatok metaanalízise alapján számított sugárbiológiai α/β -érték a loko-regionális kontrollra (emlődaganatra) 3,5-4 Gy, míg a késői fibrózisra és bőr teleangiektáziára 3,8-4 Gy. Ezen klinikailag validált adatok alapján, az emlődaganatok relatív alacsony α/β -értéke miatt, a mérsékelt hipofrakcionálás – a prosztatarákhoz hasonlóan – emlődaganatok esetén is biztonságos lehet, és az összes kezelési idő 5-6 hétről 3 hétre rövidíthető. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás esetén a sugárkezelés idejének további csökkentése 4-5 napra a kisebb céltérfogatra adott további hipofrakcionálással (3,4-6 Gy/frakció) és napi kétszeri frakcióval érhető el – az összdózis további mérsékelt csökkentése (30-36,4 Gy) mellett.

A kezdeti APERT vizsgálatokban a beteg beválogatási feltételek és a kivitelezés technikai hiányosságai miatt még magas (12-37%) volt a helyi daganatkiújulás aránya. A későbbi, szövetközi brachyterápiával (BT), megfelelő betegszelekcióval és minőségbiztosítással végzett prospektív, klinikai vizsgálatokban elért eredmények már összemérhetőek voltak a TERT eredményeivel, ami az ezredfordulón megnyitotta az utat egyrészt az egyéb sugárterápiás technikák (üregi ballon BT, háromdimenziós konformális és intenzitás modulált, képvezérelt teleterápia, intraoperatív radioterápia, ill. protonterápia), másrészt a nagy, multicentrikus, randomizált vizsgálatok előtt.

Doktori értekezésemben az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) és nemzetközi együttműködésben 1996 és 2014 között az APERT klinikai bevezetésével és prospektív vizsgálatával foglalkozó kutatásaink eredményeit foglalom össze.

3. CÉLKITŰZÉSEK

- A szövetségi, nagy dózisteljesítményű („high-dose-rate; HDR) BT-vel végzett APERT hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata prospektív, nem randomizált vizsgálat keretében.
- A szövetségi HDR BT-vel vagy külső elektron (ELE) besugárzással végzett APERT hatékonyságának és késői mellékhatásainak, valamint kozmetikai eredményeinek összehasonlítása a hagyományos TERT-tel prospektív, randomizált vizsgálat keretében.
- A szövetségi HDR vagy PDR („pulsed-dose-rate”) BT-vel végzett APERT hatékonyságának és késői mellékhatásainak, valamint kozmetikai eredményeinek összehasonlítása a hagyományos TERT-tel multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálat keretében.
- A külső, háromdimenziós konformális radioterápiával (3D-KRT), valamint a képvezérelt (image-guided; IG), intenzitás-modulált radioterápiával (IMRT) végzett APERT bevezetése a klinikai gyakorlatba, illetve hatékonyságának, korai és késői mellékhatásainak és kozmetikai eredményeinek értékelése prospektív, szekvenciális, fázis II vizsgálat keretében.
- Saját eredmények, illetve nemzetközi tapasztalatok alapján a gyorsított, részleges emlőbesugárzás beteg beválogatási feltételeinek meghatározása, illetve ezek alapján európai ajánlás kidolgozása.

4. ANYAG ÉS MÓDSZEREK

A tézisek anyagát összesen 1671 korai (St. 0-I-II) emlőrák miatt emlőmegtartó kezelésben részesített nőbeteg alkotja, akiket 1996 és 2014 között, négy egymásra épülő klinikai vizsgálatban kezeltünk. A négy vizsgálatból háromban a szövetségi HDR/PDR BT-vel (n=1567), míg a negyedik tanulmányban a modern teleterápiával (3D-KRT és IG-IMRT) végzett (n=104) APERT hatékonyságát vizsgáltuk.

4.1. *Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetségi brachyterápiával*

4.1.1. *Az OOI nem randomizált vizsgálata*

1996 és 1998 között, az OOI nem randomizált vizsgálatában 45, válogatott, korai invazív (St. I-II) emlőrák miatt emlőmegtartó műtéten átesett nőbetegnél végeztünk posztoperatív APERT-et egyedüli, szövetségi HDR BT-vel.

A posztoperatív egyedüli HDR BT-t a következő feltételek együttes teljesülése esetén végeztük el: egygócú (unifokális) emlőrák; patológiai tumorméret ≤ 20 mm (pT1); mikroszkópiusan ép sebési szél; pN0 vagy pN1mi axilláris státusz; hisztológiai grade (HG) 1-2; emlőtűzdelésre alkalmas anatómiai viszonyok. A besorolást kizáró okok a következők voltak: duktális vagy lobuláris in situ karcinóma (pTis); invazív lobuláris rák; extenzív intraduktális komponens (EIC) jelenléte, emlőtűzdelésre nem alkalmas anatómiai viszonyok.

A tumorágy egyedüli, fracionált HDR BT összdózisa az első 8 betegnél $7 \times 4,33$ Gy volt. További 37 betegnél az összdózist $7 \times 5,2$ Gy-re emeltük.

Későbbiekben a prospektíven besorolt betegekhez (n=45) az OOI-ben ugyanebben az időszakban, azonos kliniko-patológiai jellemzőkkel operált, de konvencionális TERT-tel (+/- tumorágy „boost”-tal) kezelt betegeket (n=80) társítottunk.

Elsődleges végpontnak a korai szövődeményeket (hematóma, vérzés, infekció) és az azonos oldali emlőben kialakuló recidívát tekintettük. A másodlagos végpontok a következők voltak: regionális recidíva, távoli áttét, ellenoldali emlőrák, emlőrák okozta elhalálozás, késői irradiációs mellékhatások, kozmetikai eredmény.

4.1.2. Az OOI randomizált vizsgálata

1998 és 2004 között, az OOI unicentrikus, randomizált vizsgálatában 258 válogatott, korai invazív (St. I-II) emlőrák miatt emlőmegtartó műtéten átesett nőbetegnél végeztünk posztoperatív APERT-et (n=128) vagy TERT-et (n=130).

A besorolási feltételek megegyeztek a nem randomizált vizsgálatban előírtakkal, azzal a különbséggel, hogy az emlőtűzdelésre anatómiai okokból alkalmatlan betegeket nem zártuk ki a tanulmányból. 2001-től – az EORTC „boost” vizsgálat eredményeinek közzéje után – a 41 évnél fiatalabb betegeket nem soroltuk be.

A vizsgálati protokoll a TERT karon a maradék emlő 50 Gy dózisú nagy energiájú külső besugárzását írta elő „boost” nélkül. Az APERT karra került betegeknél 87 esetben a tumorágy $7 \times 5,2$ Gy dózisú fracionált, egyedüli HDR BT-jét végeztük. Egy betegnél a tervezett sugárkezelésre nem került sor (a beteg kérésére mastectomia történt). Az APERT karon 40 esetben a tumorágy 50 Gy dózisú elektron besugárzását végeztük.

Elsődleges végpontnak az azonos oldali emlőben kialakuló recidívát tekintettük. A másodlagos végpontok a következők voltak: regionális recidíva, távoli áttét, ellenoldali emlőrák, emlőrák okozta elhalálozás, késői irradiációs mellékhatások, kozmetikai eredmény.

4.1.3. *A GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group multicentrikus, randomizált vizsgálata*

2004 és 2009 között, 7 európai ország 16 sugárterápiás központjából összesen 1328 beteg került besorolásra korai (0-I-II stádiumú) emlőrák miatt végzett emlőmegtartó műtét után. A randomizációt követően különböző okok miatt 144 beteget kellett kizárni, így végül 1184 feldolgozásra alkalmas beteg maradt a vizsgálatban. Két centrumban a betegek egy része a randomizálási eredmény ismeretében a másik kezelési karnak megfelelő kezeléshez ragaszkodott, így az APERT karon 26 beteg teljesemlő-besugárzásban, míg a TERT karon 47 beteg parciális emlő BT-ben részesült. Ezeket a betegeket a vizsgálatból nem zártuk ki, így végül a APERT karon 633, míg a TERT karon 551 feldolgozható beteg maradt a vizsgálatban.

A vizsgálatba való besorolás feltételei a következők voltak: ≥ 40 éves életkor; 0, I vagy II stádiumú emlőrák; invazív emlőrák bármely típusa; alacsony vagy közepes kockázatú DCIS; patológiai tumorméret ≤ 30 mm; invazív rák esetén pN0 vagy pN1mi, DCIS esetén pN0 vagy pNx axilláris státusz; mikroszkópiusan ép sebészi szél ≥ 2 mm; egygócú (unifokális és unicentrikus) emlőrák; definitív sebészi beavatkozás és sugárkezelés megkezdése között eltelt idő < 12 hét; előzetes kemoterápia esetén sugárkezelés megkezdése 4 héten belül.

A besorolást kizáró okok a következők voltak: III vagy IV stádiumú emlőrák; EIC vagy érbetörés jelenléte; emlőbimbó Paget-kórja vagy bőrt infiltráló tumor; emlő BT-re technikailag nem alkalmas anatómiájú emlő.

Az APERT karon 633 betegnél végeztünk szövetségi HDR (n=511) vagy PDR (n=119) BT-t. Az előírt dózis HDR BT esetén 8 x 4 Gy (n=451) vagy 7 x 4,3 Gy (n=59), míg PDR BT (n=119) esetén óránkénti 0,6-0,8 Gy pulzusokban adott 50 Gy volt. Egy beteg a protokolltól eltérve 10 x 3,4 Gy HDR kezelést kapott, míg 3 betegnél nem volt információ az alkalmazott dózisteljesítményről. A TERT (n=633) dózisa 50-50,4 Gy volt, 1,8 vagy 2 Gy napi frakciókkal. A tumorágy 5 x 2 Gy dózisú kiegészítő („boost”) besugárzását minden betegnél elektronnal végeztük.

A vizsgálat elsődleges végpontja az első emlőrákos eseményként jelentkező, azonos oldali emlőben jelentkező helyi daganatkiújulás volt. A másodlagos végpontok a következők voltak: regionális recidíva, távoli áttét, ellenoldali emlőrák, emlőrák okozta elhalálozás, elhalálozás bármely okból, késői irradiációs mellékhatások, kozmetikai eredmény.

4.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás külső háromdimenziós konformális és képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával

2006 és 2014 között, az OOI szekvenciális, fázis II vizsgálatában 104 válogatott, korai invazív (St. I-II) emlőrák miatt emlőmegtartó műtéten átesett nőbetegnél végeztünk posztoperatív APERT-et külső besugárzással. A vizsgálat első részében, 2006 és 2011 között a kezeléseket 3D-KRT-vel (n=44), majd 2011 és 2014 között IG-IMRT-vel (n=60) végeztük.

A vizsgálatba való besorolás feltételei a következők voltak: ≥ 40 éves életkor; I vagy II stádiumú emlőrák (pT1-2 pN0 M0); invazív emlőrák bármely típusa; egygócú (unifokális) emlőrák; patológiai tumor méret ≤ 30 mm; mikroszkópikusan ép sebészi szél ≥ 2 mm; negatív axilláris nyirokcsomó státusz (pN0); tumorágy-jelölés sebészi klippekkel; posztoperatív CT-felvételeken biztonsággal definiálható tumorágy.

A besorolást kizáró okok a következők voltak: III vagy IV stádiumú emlőrák; in situ karcinóma; multifokális tumor; EIC vagy érbetörés jelenléte; emlőbimbó Paget-kórja vagy bőrt infiltráló tumor.

A 3D-KRT (n=44) során 3-5 mezős, izocentrikus, irreguláris, non-koplanáris foton mezőket alkalmaztunk. Az IG-IMRT (n=60) során ún. „step-and-shoot” IMRT technikával, 4-5 koplanáris foton mezővel és átlagosan 30 szegmensből végeztük a besugárzást. A tervezési céltérfogatra leadott összdózis minden betegnél 36,9 Gy volt, 9 frakcióra elosztva (9 x 4,1 Gy), az első nap kivételével napi két frakcióval. 3D-KRT esetén az 1., 2., 5. és 8. kezelési frakcióknál elektronikus mezőellenőrzést végeztünk. IG-IMRT esetén minden kezelési frakció előtt kilovolttos CT-felvételek és automatikus képregisztráció segítségével határoztuk meg és javítottuk a betegbeállítás pontatlanságait.

4.3. Az APERT európai betegszelekciós ajánlásainak kidolgozása

Részben saját eredményeinkre, részben a nemzetközi tapasztalatokra támaszkodva 2009-ben az Európai Brachyterápiás Társaság (GEC-ESTRO) Emlőrák Munkacsoportjával kidolgoztuk az APERT európai betegszelekciós ajánlásait. Az ajánlások megfogalmazásakor a 2009. július 31-ig rendelkezésre álló tudományos evidenciákra támaszkodtunk, amihez a PubMed adatbázisában szisztematikus irodalomkutatót végeztünk. Ezek közül 3 randomizált és 19 prospektív, nem randomizált, legalább 4 éves medián követési idővel közölt klinikai vizsgálat eredményeire támaszkodtunk. Az APERT tárgykörében publikált klinikai evidenciákat részletesen elemezve, illetve azokat a standard emlőmegtartó kezelés tárgykörében született releváns klinikai és patológiai tanulmányok eredményeivel összevetve fogalmaztuk meg az ajánlás megállapításait.

5. EREDMÉNYEK

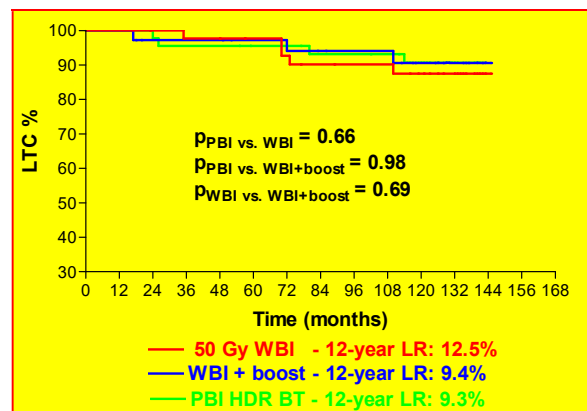
5.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetrokzi brachyterápiával

5.1.1. Az OOI nem randomizált vizsgálata

Az egyedüli HDR BT-vel kezelt 45 betegből egy betegnél (2,2%) enyhe artériás vérzés, míg egy másiknál (2,2%) két héten belül spontán felszívódó hematoma alakult ki. Egyéb korai mellékhatást vagy szövödményt nem észleltünk.

Az összehasonlító vizsgálatban medián 11,1 év követési idő után az APERT csoportban 4 (8,9%), míg a TERT csoportban 8 (10,0%) betegnél alakult ki az azonos oldali emlőben lokális recidíva. Az azonos oldali emlőben kialakuló lokális recidíva 12 éves valószínűsége APERT után 9,3%, TERT után 12,5%, míg TERT + tumorágy „boost” után 9,4% volt, és a különbség nem bizonyult szignifikánsnak (1. ábra).

1. ábra: Lokális tumor kontroll a kezelés függvényében



Ezen kívül sem a 12 éves daganatmentes túlélésben (75%, 70% és 68%), sem az emlőrák specifikus túlélésben (91%, 88% és 82%) nem volt szignifikáns különbség a három különböző kezeléssel ellátott betegcsoport között.

A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya 84,4% volt az APERT csoportban és 68,3% a kontroll csoportban ($p=0,04$). A grade 2-3 bőr teleangiektázia aránya 4,4%, 8,6% és 25,0% volt az APERT, TERT és TERT + „boost” csoportban ($p_{APERT \text{ vs } TERT}=0,38$ és $p_{APERT \text{ vs } TERT+„boost”}=0,01$). Grade 2-3 fibrózis 9 (20,0%), 2 (5,7%) és 6 (21,4%) betegnél alakult ki, azonos sorrendben ($p_{APERT \text{ vs } TERT}=0,06$ és $p_{APERT \text{ vs } TERT+„boost”}=0,68$).

Az APERT csoport további követése (medián 13,8 év) során további 1 késői lokális recidíva alakult ki, így a helyi daganatkiújulás, daganatmentes, emlőrák-specifikus és teljes túlélés 15 éves valószínűsége a tumorágy egyedüli BT-je után 11,9%, 75,4%, 86,2% és 82,0% volt, azonos sorrendben.

5.1.2. Az OOI randomizált vizsgálata

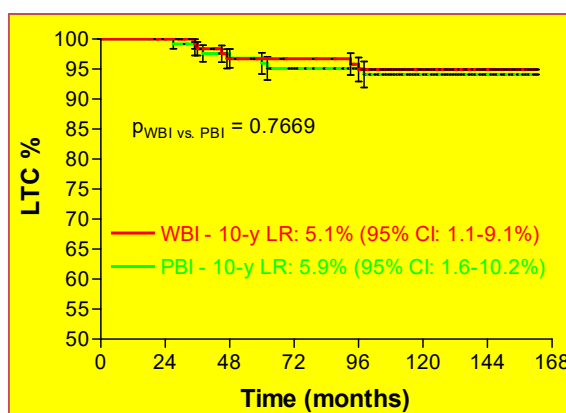
A medián 10,2 éves követési idő alatt első eseményként jelentkező azonos oldali emlőrecidíva az APERT karon 7 (5,5%), míg a TERT karon 6 (4,6%) betegnél fordult elő. A túlélési arányok 5 és 10 éves valószínűségét a kezelési karok függvényében az 1. táblázat szemlélteti. Az azonos oldali emlőrecidíva kialakulásának 10 éves valószínűsége APERT után 5,9% (95%-os CI: 1,6-10,2%), míg TERT után 5,1% (95%-os CI: 1,1-9,1%) volt (2. ábra).

A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya az APERT karon 80,8%, míg a TERT karon 62,9% volt ($p < 0,01$). A grade 2-3 bőr teleangiectázia aránya APERT HDR BT, APERT ELE és TERT után 8,2%, 25,0% és 12,0% volt ($p_{\text{HDR BT vs ELE}} = 0,014$; $p_{\text{HDR BT vs TERT}} = 0,27$; $p_{\text{ELE vs TERT}} = 0,98$). Grade 2-3 fibrózis 16 (18,8%), 2 (5,0%) és 10 (8,5%) betegnél alakult ki, azonos sorrendben ($p_{\text{HDR BT vs TERT}} = 0,027$; $p_{\text{HDR BT vs ELE}} = 0,031$; $p_{\text{ELE vs TERT}} = 0,37$).

1. táblázat: 5 és 10 éves túlélési eredmények valószínűsége a kezelési kar szerint

Esemény	APERT vs TERT 5 éves arány	APERT vs TERT 10 éves arány	p-érték
Azonos oldali emlő recidíva	4,0% vs 3,3%	5,9% vs 5,1%	0,77
Ellenoldali emlőrák	6,4% vs 2,4%	8,3% vs 6,4%	0,56
Regionális recidíva	1,6% vs 1,7%	2,4% vs 1,7%	0,65
Távoli áttét	6,4% vs 6,3%	7,3% vs 11,5%	0,61
Daganatmentes túlélés	88,8% vs 90,5%	85,3% vs 83,6%	0,97
Teljes túlélés	93,7% vs 90,0%	79,7% vs 82,1%	0,73
Emlőrák-specifikus túlélés	98,4% vs 95,3%	94,4% vs 91,7%	0,34

2. ábra: Lokális tumor kontroll a kezelés függvényében

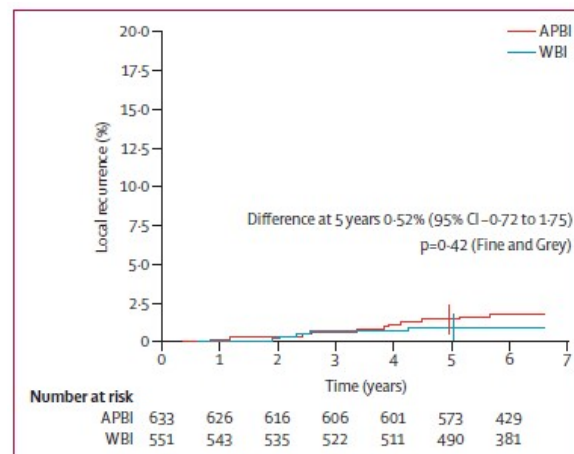


5.1.3. A GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group multicentrikus, randomizált vizsgálata

A medián 6,6 éves követési idő alatt az APERT karon 633 betegből mindössze kilencnél (1,4%), míg a TERT karon 551 betegből ötnél (0,9%) alakult ki lokális recidíva az azonos oldali emlőben. A megkapott kezelések alapján végzett elsődleges elemzéssel („as treated” analízis) a helyi daganatkiújulás 5 éves valószínűsége 1,44% (95%-os CI: 0,51-2,38%) versus 0,92% (95%-os CI: 0,12-1,73%) volt, azonos sorrendben (3. ábra). A két kezelés közötti lokális recidíva arányban a különbség mindössze 0,52% (95%-os CI: -0,72 – 1,75%; $p=0,42$) volt. Ezzel a non-inferioritás az elsődleges végpont vonatkozásában megerősítést nyert, mivel a különbség a két kar között alatta maradt az előzetesen meghatározott 3%-os küszöbértéknek.

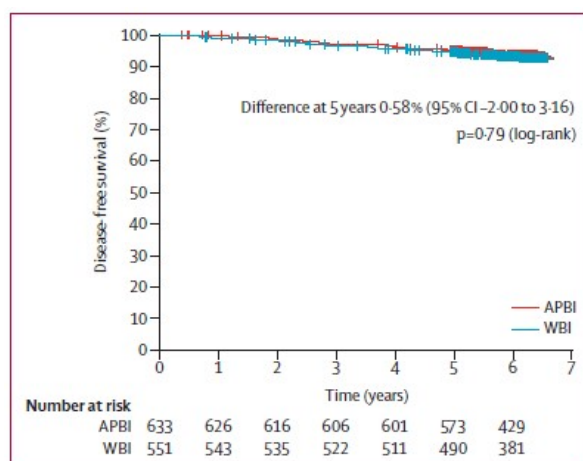
Az 5 éves daganatmentes túlélés APERT után 95,03% (95%-os CI: 93,34-96,75%), TERT után 94,45% (95%-os CI: 92,54-96,40%) volt (4. ábra). Az 5 éves teljes túlélés 97,27% (95%-os CI: 96,00-98,56%) versus 95,55% (95%-os CI: 93,82-97,31%) volt, azonos sorrendben (5. ábra). A két csoport között az emlőrák-specifikus túlélésben sem volt különbség, mivel mindössze 4-4 emlőrák okozta haláleset fordult elő a két karon ($p=0,84$).

3. ábra: Helyi daganatkiújulás a kezelés függvényében („as treated” analízis)

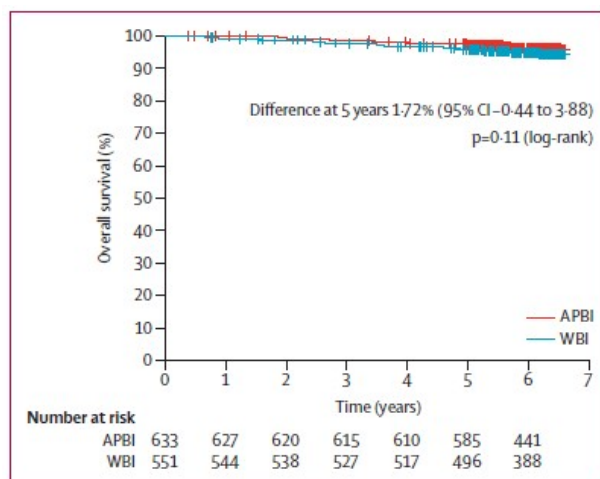


A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya a betegek megítélése szerint az APERT csoportban 90,3%, míg a TERT csoportban 87,1% volt ($p=0,06$). Ugyanez a kezelőorvosok megítélése szerint 88,2% és 86,7% volt, azonos sorrendben ($p=0,07$). Grade 4 késői mellékhatás nem fordult elő. A grade 2-3, késői bőr mellékhatások 5 éves kumulatív incidenciája APERT után 3,2%, míg TERT után 5,7% volt volt ($p=0,08$). A grade 2-3 kötőszöveti fibrózis 5 éves aránya 7,6% és 6,3% volt ($p=0,53$).

4. ábra: Daganatmentes túlélés a kezelés függvényében



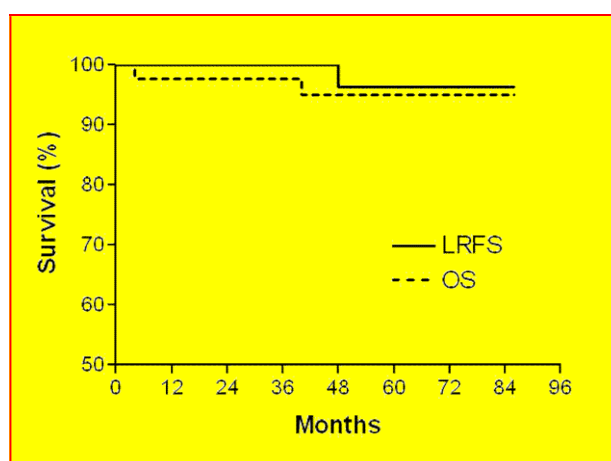
5. ábra: Teljes túlélés a kezelés függvényében



5.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás külső három-dimenziós konformális és képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával

A 3D-KRT csoportban a medián 4,6 év követési idő alatt 1 betegnél (2,3%) alakult ki azonos oldali emlőrecidíva. Sem regionális, sem távoli daganatkiújulás nem fordult elő. A Kaplan-Meier módszerrel becsült 5 éves lokális recidíva arány 3,7%, míg az 5 éves daganatmentes, emlőrák-specifikus, és teljes túlélés 96,3%, 100% és 95,1% volt, azonos sorrendben (6. ábra).

6. ábra: Lokális recidívamentes és teljes túlélés 3D-KRT után



Grade 2 vagy súlyosabb korai mellékhatás nem fordult elő. Egyetlen betegnél (2,3%) alakult ki súlyos fokú késői mellékhatás (grade 3 fibrózis). A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya a betegek szerint 86%, a kezelőorvosok szerint 83,7% volt.

Az IG-IMRT-vel kezelt betegeknel ($n=60$) a tervezett sugárkezelést minden betegnél sikeresen elvégeztük, és az előírt dóziskövetelmények és dóziskorlátok valamennyi esetben teljesültek. Az IG-IMRT csoportban a medián 2,75 év követési idő alatt helyi vagy környéki daganatkiújulás, illetve távoli áttét egy betegnél sem alakult ki. Jelenleg még minden beteg él.

Korai mellékhatásként 1 betegnél (1,7%) grade 2 bőr erythema, egy másiknál (1,7%) pedig átmeneti grade 2 emlőfájdalom jelentkezett, ennél súlyosabb korai mellékhatás nem fordult elő. A késői mellékhatások végleges megítéléséhez még rövid a követési idő, de grade 2-3 késői mellékhatás eddig még nem alakult ki egy betegnél sem. A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya mind a betegek, mind a kezelőorvosok szerint 98,3% volt.

5.3. Az APERT európai (GEC-ESTRO) betegszelekciós ajánlásai

A 2009-ben rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján a korai emlőrák miatt emlőmegtartó kezelésben részesült betegeket az APERT-re való alkalmasság megítéléséhez 3 kockázati csoportba javasoltuk besorolni (2. táblázat). Az alacsony kockázatú csoportba azokat a betegeket soroltuk, akiknél megfelelő tudományos bizonyíték állt rendelkezésre ahhoz, hogy az APERT klinikai vizsgálaton kívül, a napi klinikai rutin kezelés részeként is biztonsággal elvégezhető legyen. A közepes kockázatú betegeknel a megfelelő szintű tudományos bizonyítékok hiányában, csak klinikai vizsgálat keretében javasolható az APERT, míg a magas rizikójú csoportban az APERT végzése ellenjavallt.

**2. táblázat: Az akcelerált parciális emlőbesugárzás európai (GEC-ESTRO)
betegszelekciós ajánlásai**

Jellemző	Alacsony kockázat	Közepes kockázat	Magas kockázat
Életkor	>50 év	>40-50 év	≤40 év
Szövettan	invazív duktális, mucinózus, tubuláris, medulláris vagy kolloid cc.	invazív duktális, lobuláris, mucinózus, tubuláris, medulláris vagy kolloid cc.	-
Invazív lobuláris rák	Nem megengedett	Megengedett	-
Környező LCIS	Megengedett	Megengedett	-
DCIS	Nem megengedett	Megengedett	-
Hisztológiai grade	Bármely	Bármely	-
Tumorméret	pT1-2 (≤30 mm)	pT1-2 (≤30 mm)	pT2 (>30 mm), pT3, pT4
Sebési szél	Negatív (≥2 mm)	Negatív, de közeli (<2 mm)	Pozitív
Multicentricitás	Unicentrikus	Unicentrikus	Multicentrikus
Multifokalitás	Unifokális	Multifokális (index tumortól 2 cm-en belül)	Multifokális (index tumortól >2 cm-re kiterjedő)
EIC	Nem megengedett	Nem megengedett	Pozitív
Nyirokér-betörés	Nem megengedett	Nem megengedett	Pozitív
ER, PR státusz	Bármely	Bármely	-
Nyirokcsomó státusz	pN0 (SLNB vagy AD)	pN1mi, pN1a (AD)	pNx; ≥pN2a (≥4 poz. nycs.)
Neoadjuváns kemoterápia	Nem megengedett	Nem megengedett	Ha volt

LCIS = lobuláris karcinóma in situ; DCIS = duktális karcinóma in situ; EIC = extenzív intraduktális komponens;

ER, PR = ösztrogén, progeszteron receptor;

SLNB = őrszem-nyirokcsomó biopszia („sentinel lymph node biopsy”); AD = axilláris disszekció.

6. KÖVETKEZTETÉSEK – ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

a) Három, egymásra épülő, prospektív, klinikai vizsgálattal igazoltuk, hogy a szövetségi HDR (vagy PDR) BT-vel végzett APERT biztonságos és hatékony kezelési módszer a megfelelően válogatott, korai emlőrák miatt emlőmegtartó kezelésben részesülő betegek posztoperatív sugárkezelésére. A kezelés 5-6 hétről 4-5 napra rövidíti a sugárkezelés időtartamát, azonos helyi daganatmentességet biztosít, mint a TERT, nem emeli a késői mellékhatások arányát és nem rontja a kozmetikai eredményeket sem.

b) Eredményeink alapján a parciális emlő BT alacsony kockázatú betegeknél klinikai vizsgálaton kívül, a rutin betegellátás keretében is választható alternatívája a hagyományos TERT-nek.

c) Egymásra épülő vizsgálataink során kidolgoztuk a CT-alapú, konformális besugárzás-tervezésen alapuló szövetségi emlő BT módszerét.

d) Nemzetközi együttműködésben kidolgoztuk az APERT céltérfogat meghatározásra vonatkozó európai (GEC-ESTRO) ajánlásait.

e) Szekvenciális, fázis II klinikai vizsgálat keretében bevezettük a klinikai gyakorlatba a háromdimenziós konformális, valamint képvezérelt, intenzitásmodulált külső besugárzással végzett APERT-et. Igazoltuk annak az emlő BT-vel összemérhető hatékonyságát és biztonságosságát, illetve kidolgoztuk a besugárzástervezésben használható dózis-térfogat előírási paramétereket és dóziskorlátokat.

f) Eredményeink alapján a megfelelő technikai paraméterekkel és minőségbiztosítással végzett 3D-KRT-vel vagy IG-IMRT-vel végzett APERT klinikai vizsgálaton kívül is alkalmazható alternatívája a TERT-nek és a szövetségi BT-vel végzett APERT-nek.

g) Saját eredmények, illetve nemzetközi tapasztalatok alapján meghatároztuk az APERT beteg beválogatási feltételeit, illetve kidolgoztuk az erre vonatkozó európai (GEC-ESTRO) ajánlásokat. A megfogalmazott európai ajánlásokon alapulnak a hazánkban is elfogadott, jelenleg is érvényben lévő szakmai konszenzus APERT-re vonatkozó sugárterápiás irányelvei is.

7. A TÉZISEK ALAPJÁT KÉPEZŐ ELSŐ ÉS UTOLSÓ SZERZŐS EREDETI KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A tézisek alapjául szolgáló első és utolsó szerzős dolgozatok összesített impakt faktora **91,54**; független idézettsége: **986**.

1. Major T, Gutiérrez C, Guix B, van Limbergen E, Strnad V, **Polgár C**: Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery.
Radiother Oncol 118:199-204 (2016) **IF: 4,363**
2. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, Kaurer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, Lyczek J, Guinot J-L, Dunst J, Gutierrez Miguelez C, Slampa P, Allgauer M, Lössl K, Polat B, Kovacs G, Fishedick AR, Wendt TG, Fietkau R, Hindemith M, Resch A, Kulik A, Arribas L, Niehoff P, Guedea F, Schlamann A, Pötter R, Uter W, Gall C, Malzer M, **Polgár C**: Accelerated partial breast irradiation (APBI) using sole interstitial brachytherapy versus whole breast irradiation with boost after breast conserving surgery for low risk invasive and in situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised phase 3 non-inferiority trial.
Lancet 387:229-238 (2016) **IF: 45,217**
3. Mészáros N, Major T, Stelczer G, Zaka Z, Mózsá E, Fodor J, **Polgár C**: Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei.
Magy Onkol 59:111-118 (2015)
4. Mózsá E, Mészáros N, Major T, Fröhlich G, Stelczer G, Sulyok Z, Fodor J, **Polgár C**: Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy: 5-year results of a prospective phase II clinical study.
Strahlenther Onkol 190:444-450 (2014) **IF: 2,733**
5. **Polgár C**, Major T, Fodor J: Gyorsított részleges emlőbesugárzás helye a korai emlőrák kezelésében.
Onkológia 3:143-152 (2014)
6. **Polgár C**, Fodor J, Major T, Sulyok Z, Kásler M: Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial.
Radiother Oncol 108:197-202 (2013) **IF: 4,857**
7. **Polgár C**, Major T, Fodor J: Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után.
Orv Hetil 153:45-55 (2012)

8. **Polgár C**, Major T, Fodor J, Sulyok Z, Somogyi A, Németh G, Kásler M: Accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy: 15-year results of a Phase II clinical trial.

Acta Medica Marisiensis 57:717-720 (2011)

9. **Polgár C**, Major T, Fodor J, Sulyok Z, Somogyi A, Lövey K, Németh G, Kásler M: Accelerated partial breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study.

Radiother Oncol 94:274-279 (2010)

IF: 4,337

10. **Polgar C**, van Limbergen E, Pötter R, Kovács G, Polo A, Lyczek J, Hildebrandt G, Niehoff P, Guinot J-L, Guedea F, Johansson B, Ott OJ, Major T, Strnad V: Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) Breast Cancer Working Group based on clinical evidence (2009)

Radiother Oncol 94:264-273 (2010)

IF: 4,337

11. **Polgár C**, Csejtei A, Gábor G, Landherr L, Mangel L, Mayer Á, Németh G, Fodor J: Sugárterápiás irányelvek – A 2. Emlőrák Konszenzus Konferencia szakmai ajánlásai (2009. november 8-9., Kecskemét).

Magy Onkol 54:257-265 (2010)

12. **Polgár C**, Major T: Current status and perspectives of brachytherapy for breast cancer.

Int J Clin Oncol 14:7-24 (2009)

IF: 1,508

13. Lövey K, Fodor J, Major T, Szabó É, Orosz Z, Sulyok Z, Jánváry L, Fröhlich G, Kásler M, **Polgár C**: Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy – 4-year results of a randomized trial.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:724-731 (2007)

IF: 4,29

14. **Polgár C**, Fodor J, Major T, Németh G, Lövey K, Orosz Z, Sulyok Z, Takácsi-Nagy Z, Kásler M: Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma – 5-year results of a randomized trial.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 69:694-702 (2007)

IF: 4,29

15. **Polgár C**, Strnad V, Major T: Brachytherapy for partial breast irradiation: The European experience.

Semin Radiat Oncol 15:116-122 (2005)

IF: 3,675

16. **Polgár C**, Major T, Fodor J, Németh G, Orosz Z, Sulyok Z, Udvarhelyi N, Somogyi A, Takácsi-Nagy Z, Lövey K, Ágoston P, Kásler M: High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost: Seven-year results of a comparative study.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 60:1173-1181 (2004) **IF: 4,297**

17. **Polgár C**, Fodor J, Major T, Takácsi-Nagy Z, Kásler M, Hammer J, van Limbergen E, Németh G: Radiotherapy confined to the tumour bed following breast conserving surgery: Current status, controversies, and future prospects.

Strahlenther Onkol 178:597-606 (2002) **IF: 2,84**

18. **Polgár C**, Sulyok Z, Fodor J, Orosz Z, Major T, Takácsi-Nagy Z, Mangel L, Somogyi A, Kásler M, Németh G: Sole high-dose-rate brachytherapy of the tumor bed after conservative surgery for T1 breast cancer: 5-year results of a phase I-II study and initial findings of a phase III trial.

J Surg Oncol 80:121-128 (2002) **IF: 1,502**

19. **Polgár C**, Major T, Somogyi A, Takácsi-Nagy Z, Mangel L, Forrai G, Sulyok Z, Fodor J, Németh G: CT-image based conformal brachytherapy of breast cancer: the significance of semi-3D and 3D treatment planning.

Strahlenther Onkol 176:118-124 (2000) **IF: 2,846**

20. **Polgár C**, Major T, Somogyi A, Fodor J, Tóth J, Sulyok Z, Forrai G, Takácsi-Nagy Z, Mangel L, Németh G: Sole brachytherapy of the tumour bed after breast conserving surgery: a new radio-therapeutic strategy for patients at low risk of local relapse.

Neoplasma 46:182-189 (1999) **IF: 0,448**

21. **Polgár C**, Major T, Somogyi A, Fodor J, Sulyok Z, Tóth J, Forrai G, Németh G: A tumorágy egyedüli brachyterápiája emlőmegtartó műtét után: új sugárterápiás lehetőség a korai emlőrák kezelésében.

Orv Hetil 26:1461-1466 (1999)