

Válaszok Dr. Maráz Anikó opponensi véleményére

Köszönöm Maráz Anikó egyetemi adjunktus Asszonynak, hogy elvállalta doktori értekezésem véleményezését!

Az opponensi véleményben megfogalmazott kérdésekre azok sorrendjében válaszolok:

- 1. kérdés: Mivel magyarázza azt a különbséget, mely az invazív lobuláris rákok és DCIS szövettani altípust tartalmazó specimenek megítélésében észlelhető a részleges emlőbesugárzást elemző egyes klinikai vizsgálatok beválasztási kritériumaiban? Mi a véleménye az APERT alkalmazásáról invazív tumorba inkorporálódott DCIS komponens esetén, amennyiben az a tumor kiterjedését nem növeli?**

Válasz: Az 1990-es években indított, gyorsított részleges emlőbesugárzással foglalkozó klinikai vizsgálatok egy részében (így az OOI saját brachyterápiás vizsgálataiban is) az invazív lobuláris emlőrákok és a DCIS besorolást kizáró tényezők voltak, aminek oka az volt, hogy ezeknél a szövettani típusoknál gyakoribb a multicentrikus/multifokális gócok előfordulása. A későbbi vizsgálatok egy részénél (pl. NSABP-B-39, GEC-ESTRO) már megengedett volt az invazív lobuláris rákok és a DCIS besorolása is. A GEC-ESTRO vizsgálatban még ekkor is óvatosak voltunk, mivel a tárgyalt két daganattípus csak akkor volt besorolható, ha a negatív sebési szél legalább 5 mm-es volt (szemben az egyéb daganattípusoknál már elégséges 2 mm-es ép sebési széllal).

A GEC-ESTRO vizsgálat – értekezésemben még nem közölt – alcsoport analízise szerint egyébként invazív lobuláris rák részleges emlő brachyterápiája után is csak 3,5% (3/85) volt a helyi daganatkiújulás 5 éves aránya, míg a 36 DCIS esetből egy esetben sem alakult ki lokális recidíva. Ezek az adatok valószínűsítik, hogy mind az invazív lobuláris rák, mind a DCIS válogatott esetei alkalmasak lehetnek parciális emlőbesugárzásra. A vizsgálatokba ilyen szövettani típussal besorolt betegek viszonylag alacsony száma miatt azonban ez még további megerősítést igényel.

Véleményem szerint, invazív tumorba inkorporálódott DCIS komponens esetén, amennyiben azt nem kíséri a környező emlőállományban is terjedő extenzív intraduktális komponens (EIC), a gyorsított részleges emlőbesugárzás biztonsággal elvégezhető. Az EIC jelenléte azonban a parciális emlőbesugárzás ellenjavallatát képezi.

- 2. kérdés: Milyen irodalmi adatokat ismer a pN1mi státusszal rendelkező betegek APERT eredményeire vonatkozóan, mivel ajánlásában ez a betegcsoport közepes kockázatúként került besorolásra?**

Válasz: A pN1mi (mikroszkópikus hónalji áttét) státusszal rendelkező betegek besorolhatóak voltak a legtöbb APERT vizsgálatba. Egyes amerikai vizsgálatokban (pl. William Beaumont Kórház, NSABP-B39) még a pN1a státusz (1-3 makroszkópos méretű áttét) is megengedett volt (extracapsularis terjedés hiányában). Ennek ellenére igen alacsony volt a pN1mi esetek száma az eddig közölt vizsgálatokban. A GEC-ESTRO vizsgálatban is mindössze 10 pN1mi státuszú beteget kezeltünk. Még nem közölt alcsoport analízisünkben egyik betegnél sem alakult ki lokális recidíva. Fentiek miatt értékelhető irodalmi adat még nem áll rendelkezésre a pN1mi státusz mellett részleges emlőbesugárzással kezelt betegekről. A hónalji nyirokcsomó státusz hatását az akcelerált parciális emlőbesugárzással kezelt betegek eredményeire eddig két munkacsoport vizsgálta részletesebben. A William Beaumont Kórház

munkacsoportjának retrospektív összehasonlító vizsgálatában (Ref.: Shah C. és mtsai: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e409-414) nem volt különbség a nyirokcsomó negatív és pozitív (pN1a) betegek között, sem a lokális, sem az axilláris recidívák előfordulási gyakoriságában. Ezzel szemben a nyirokcsomó pozitív betegeknél szignifikánsan gyakrabban jelentkezett egyéb (nem axilláris) nyirokcsomó áttét és távoli áttét, illetve ennek megfelelően a túlélési eredmények is rosszabbak voltak.

Egy másik, frissen közölt amerikai, multicentrikus, retrospektív vizsgálatban (PROMIS vizsgálat; Ref.: Kamrava M. és mtsai.: Am J Clin Oncol 2016 szept 26) 907 parciális emlő brachyterápiával kezelt beteg közül 835 volt nyirokcsomó negatív, míg 59 beteg pN1a és 13 beteg pN1mi státuszú. Ebben a vizsgálatban sem befolyásolta a nyirokcsomó státusz a lokális és regionális daganatkiújulás arányát, de a távoli áttétmentes és emlőrák specifikus túlélés szignifikánsan rosszabb volt a nyirokcsomó pozitív esetekben. A pN1a és pN1mi betegek összehasonlításában pN1mi státusz esetén mind a lokális, mind a regionális daganat kontroll 100% volt, míg pN1 státusz mellett a lokális kontroll 94,9%, a regionális kontroll 96,1% volt – a különbség ugyan nem szignifikáns, de ez elsősorban az alacsony esetszám következménye. A kérdés tehát még további vizsgálatot igényel. Az NSABP-B-39-es vizsgálat eredményei adhatják majd meg a választ, mivel ebbe a vizsgálatba viszonylag nagyszámú nyirokcsomó pozitív (pN1mi és pN1a státuszú) beteg került besorolásra. A meglévő bizonytalanság miatt azonban, addig a pN1mi státuszú betegek klinikai vizsgálaton kívüli kezelését parciális emlőbesugárzással nem javasoljuk. Személyes véleményem szerint a pN1a státuszú betegeknél részleges emlőbesugárzás egyáltalán nem javasolható – különös tekintettel a regionális besugárzást vizsgáló legújabb randomizált vizsgálatok (EORTC 22922/10925 és MA20) eredményeinek figyelembe vételével, amik igazolták, hogy nyirokcsomó pozitív betegeknél a regionális sugárkezelés kismértékben, de szignifikánsan javítja a daganatmentes és távoli áttétmentes túlélést is (Ref.: Poortmans P. és mtsai. New Engl J Med 2015;373:317-327 és Whelan T. és mtsai.: New Engl J Med 2015;373:307-316).

- 3. kérdés: A parciális emlőbesugárzás teleterápiával, különösen 3D-KRT technikával, képvezérlés nélkül végzett eddig publikált eredményei ellentmondásosak az irodalomban. Ennek bevezetésekor a céltérfogat kijelölésére az eredeti tumornak megfelelő terület 2 cm-es biztonsági zónával köré további 5 mm-es CTV-PTV kiterjesztést alkalmazott. Véleménye szerint a konformális technika alkalmazása mellett mekkora biztonsági zóna alkalmazása optimális képvezérlés nélkül a kozmetikai és hatékonysági szempontokat figyelembe véve?**
- 4. kérdés: A besugárzás során a napi beállítás pontossága centrumonként eltérő lehet. Amennyiben történtek mérések a szisztematikus és random hibákra vonatkozóan az IG-IMRT bevezetésekor, ez hogyan befolyásolta a biztonsági zóna kialakítását.**

Válaszok a 3. és 4. kérdésre: Mivel a két kérdés a céltérfogat kiterjesztés kérdésével foglalkozik, így azokra együtt válaszolok. Képvezérlés nélkül, külső besugárzással végzett parciális emlőbesugárzás esetén – függetlenül attól, hogy háromdimenziós konformális vagy intenzitás-modulált technikát alkalmazunk – minden irányban legalább 1 cm-es CTV-PTV kiterjesztést kell alkalmazni. A képvezérelt technika 2011-ben történt bevezetése óta minden betegnél, minden besugárzási frakció előtt, a betegek pozicionálása után kilovoltos CT felvételt készítettünk. Természetesen rögzítettük a napi beállítási pontatlanságokat a tér mindhárom irányában és meghatároztuk a betegbeállítás szisztematikus és random hibáit. Van Herk képletét alkalmazva (Ref.: van Herk és mtsai.: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:1121-1135) jutottunk arra a következtetésre, hogy az általunk használt betegfektetés

és pozícionálás mellett, napi képvezérlés nélkül a céltérfogat-tévesztés elkerülése érdekében legalább 1 cm-es CTV-PTV kiterjesztést (plusz biztonsági zónát) kell alkalmazni. Az általunk bevezetett képvezérlési protokoll szerint minden frakció leadása előtt készített kilovoltos CT alapján azonnali on-line korrekciót végeztünk, így a szisztematikus hiba lehetőségét értelemszerűen kizártuk. A korrekció pontosságát újabb CT vizsgálattal nem ellenőriztük, de feltételeztünk egy 3 mm-es maradék hibát, és ugyancsak a van Herk képlet használatával arra az eredményre jutottunk, hogy a megmaradó random hibák kompenzálására elégséges egy 5 mm-es CTV-PTV kiterjesztés. Természetesen minden intézetnek, minden képvezérelt technika bevezetésekor az alkalmazott betegfektetési és pozícionálási, illetve képvezérlési protokoll mellett kell meghatározni az alkalmazandó CTV-PTV kiterjesztést. Véleményem szerint a mai modern képvezérelt technikák elérhetővé válása után már túlhaladott a képvezérlés nélkül végzett parciális emlőbesugárzás. A napi klinikai rutinban vagy brachyterápiával vagy képvezérelt teleterápiával javasoljuk a gyorsított részleges emlőbesugárzás kivitelezését.

5. kérdés: Brachyterápia alkalmazásakor a tumorágy köré további PTV-CTV kiterjesztés nem szükséges. Az IG-IMRT technika esetén ez 5 mm-rel nagyobb volument tesz szükségessé, de invazív beavatkozás nélkül. Mindennapi gyakorlatában hogyan dönt APERT-re alkalmas betegnél a kétféle terápiás lehetőség között?

Válasz: A mindennapi gyakorlatban mind a brachyterápia, mind a képvezérelt intenzitás-modulált külső besugárzás hasonló eredményességgel alkalmazható. Saját gyakorlatunkban az anatómia viszonyok, az emlő mérete és a tumorágy elhelyezkedése alapján döntünk a két technika között. Nagyobb volumenű emlőben, mélyen fekvő tumorágy esetén a brachyterápiát, míg kisebb emlőben, illetve a bőrfelszínhez közelebb eső excíziós üreg esetén a külső besugárzást preferáljuk. Abban az esetben, amikor mindkét technika megfelelő dóziseloszlást eredményez, a beteggel konzultálva közösen döntünk, hogy melyik eljárást alkalmazzuk. A gyakorlatban egyes betegek a non-invazív teleterápiát, de közel azonos arányban a brachyterápiát részesítik előnyben.

Megköszönve Maráz Anikó adjunktus Asszony bírálatát és kérdéseit, kérem válaszaim szíves elfogadását.

Budapest, 2017. május 05.

Dr. Polgár Csaba