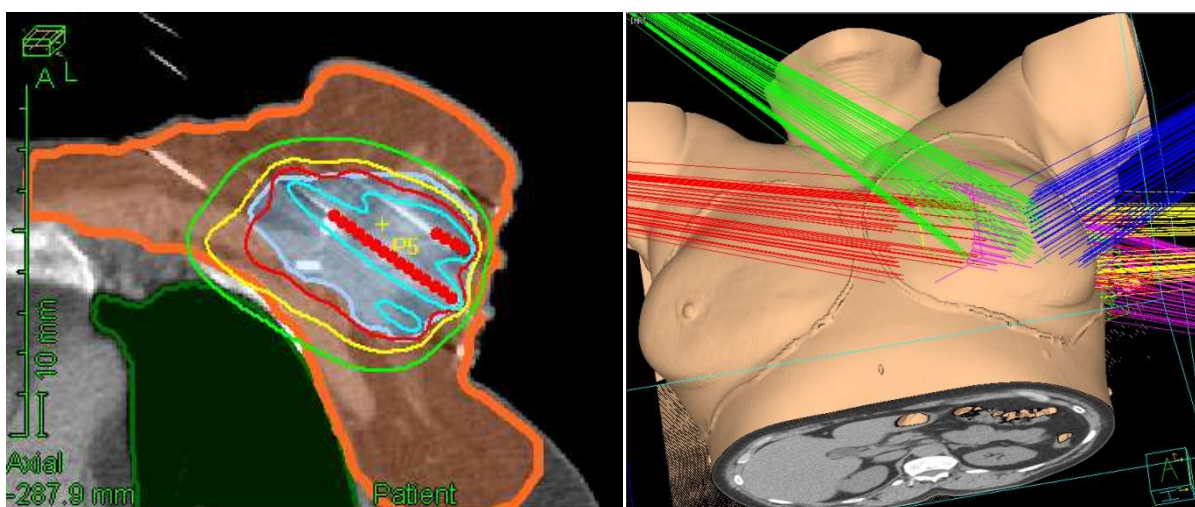


MTA Doktora pályázat

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**Gyorsított részleges emlőbesugárzás a korai emlőrák kezelésében –
A szövetközi brachyterápiától a képvezérelt, intenzitásmodulált
teleterápiáig**

Polgár Csaba



Budapest, 2016

**Németh György professzor Úr és
Somogyi András főorvos Úr
emlékére**

TARTALOMJEGYZÉK

1. Összefoglalás	5
2. Bevezetés	7
3. Célkitűzések	9
4. Irodalmi áttekintés	10
4.1. Emlőmegtartó műtét és sugárkezelés mastectomia helyett	10
4.2. Emlőmegtartó műtét teljesemlő-besugárzással vagy anélkül	10
4.3. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás patológiai alapjai	13
4.4. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás klinikai alapjai	14
4.5. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás sugárbiológiai alapjai	15
4.6. Parciális emlőbesugárzással végzett korai klinikai vizsgálatok eredményei és tanulságai	16
5. Betegek és módszerek	19
5.1. Beteganyag, sebészeti és patológiai módszerek	19
5.1.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetségi brachyterápiával	19
5.1.1.1. Az Országos Onkológiai Intézet nem randomizált vizsgálata	19
5.1.1.2. Az Országos Onkológiai Intézet randomizált vizsgálata	21
5.1.1.3. A GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group multicentrikus, randomizált vizsgálata	25
5.1.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált, képvezérelt külső besugárzással – az Országos Onkológiai Intézet szekvenciális fázis II vizsgálata	29
5.2. Sugárterápia, adjuváns szisztémás kezelés, betegkövetés és statisztikai módszerek	32
5.2.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetségi brachyterápiával	32
5.2.1.1. Az Országos Onkológiai Intézet nem randomizált vizsgálata	32
5.2.1.2. Az Országos Onkológiai Intézet randomizált vizsgálata	37
5.2.1.3. A GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group multicentrikus, randomizált vizsgálata	39
5.2.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált, képvezérelt külső besugárzással – az Országos Onkológiai Intézet szekvenciális fázis II vizsgálata	44

5.3. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás európai betegszelekciós ajánlásainak kidolgozása	50
6. Eredmények	52
6.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetközi brachyterápiával	52
6.1.1. Az Országos Onkológiai Intézet nem randomizált vizsgálata	52
6.1.2. Az Országos Onkológiai Intézet randomizált vizsgálata	55
6.1.3. A GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group multicentrikus, randomizált vizsgálata	62
6.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált, képvezérelt külső besugárzással – az Országos Onkológiai Intézet szekvenciális fázis II vizsgálata	67
6.3. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás európai betegszelekciós ajánlásai	71
7. Megbeszélés	74
7.1. Saját eredmények értékelése a nemzetközi tapasztalatok tükrében	74
7.1.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetközi brachyterápiával	74
7.1.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás üregi (intracavitalis) brachyterápiával, ballon és hibrid applikátorokkal	77
7.1.3. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált, képvezérelt külső besugárzással	79
7.1.4. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás intraoperatív radioterápiával	83
7.1.5. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás proton terápiával	84
7.2. A gyorsított, részleges emlőbesugárzás európai és amerikai betegszelekciós ajánlásainak értékelése	84
8. Következtetések	86
9. Tézisek alapjául szolgáló dolgozatok jegyzéke	87
9.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetközi brachyterápiával	87
9.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós, konformális és képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával	89
9.3. Gyorsított részleges emlőbesugárzás nemzetközi és hazai betegszelekciós ajánlásai	90
10. A tézisek alapjául szolgáló könyvfejezetek jegyzéke	91
11. Irodalomjegyzék	92
12. Rövidítések jegyzéke	104
13. Köszönetnyilvánítás	108

1. Összefoglalás

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 teljesemlőbesugárzás és a sugárkezelés elhagyása között a csak a tumorágyra és közvetlen környezetére adott, ún. akcelerált, parciális emlőradioterápia (APERT) megfelelő kompromisszum lehet. A kezdeti klinikai vizsgálatokban a beteg beválogatási feltételek és a kivitelezés technikai hiányosságai miatt még magas (12-37%) volt a helyi daganatkiújulás aránya. A későbbi, szövetközi brachyterápiával, megfelelő betegszelekcióval és minőségbiztosítással végzett prospektív klinikai vizsgálatokban elért eredmények már összemérhetőek voltak a teljesemlőradioterápia (TERT) eredményeivel, ami az ezredfordulón megnyitotta az utat egyrészt az egyéb sugárterápiás technikák (üregi ballon brachyterápia, 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) 1996 és 2014 között az APERT klinikai bevezetésével és prospektív vizsgálatával foglalkozó kutatásaink eredményeit foglalom össze:

1996 és 1998 között, az OOI nem randomizált vizsgálatában (n=45) a nagy dózisteljesítményű („high-dose-rate”; HDR) szövetközi brachyterápiával (BT) végzett APERT után az azonos oldali emlőrecidíva 5, 10 és 15 éves valószínűsége 4,4%, 9,4% és 11,9% volt, azonos sorrendben. Ugyanezen beteganyag retrospektív, illesztett kontrollokkal (n=80) végzett összehasonlító vizsgálatával igazoltuk, hogy a helyi daganat kiújulás 7 éves aránya összemérhető volt APERT (9,0%), 50 Gy TERT (14,8%) és TERT + 10-16 Gy kiegészítő („boost”) tumorágy besugárzás (9,5%) után. Az APERT nem emelte a késői mellékhatások arányát, a kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya pedig szignifikánsan magasabb volt HDR BT-vel végzett APERT esetén (84,4% vs 68,3%; p=0,004).

1998 és 2004 között, az OOI randomizált vizsgálatában (n=258) a szövetközi HDR BT-vel (n=88) vagy elektron besugárzással (n=40) végzett APERT versus 50 Gy TERT (n=130) után az azonos oldali emlőrecidíva 5 és 10 éves valószínűsége 4,0% vs 3,3%, illetve 5,9% vs 5,1% (p=0,77) volt, azonos sorrendben. A két betegcsoport között nem volt szignifikáns különbség a teljes túlélés (80% vs 82%; p=0,73), emlőrák-specifikus túlélés (94% vs 92%; p=0,34) és a daganatmentes túlélés (85% vs 84%; p=0,97) 10 éves valószínűségében. A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya szignifikánsan magasabb volt APERT esetén (80,8% vs 62,9%; p<0,01).

2004 és 2009 között, a GEC-ESTRO multicentrikus, randomizált vizsgálatában (n=1184) a HDR vagy pulzáló dózisteljesítményű („pulsed-dose-rate”; PDR) szövetségi BT-vel (n=633) végzett APERT versus 50 Gy TERT + 10 Gy elektron tumorágy „boost” (n=551) után az azonos oldali emlőrecidíva 5 éves valószínűsége 1,44% vs 0,92% (p=0,42) volt. Az 5 éves teljes túlélés 97,3% vs 95,6% (p=0,11) volt, azonos sorrendben. A késői grade 2-3 parenchymás és bőr mellékhatások kialakulásának 5 éves kumulatív kockázata 7,6% vs 6,3% (p=0,53) és 3,2% vs 5,7% (p=0,08) volt az APERT és TERT karon. Grade 4 késői toxicitás nem fordult elő. A kiváló-jó kozmetikai eredmény arányában egy nem szignifikáns trend volt kimutatható az APERT javára (90,4% vs 87,2%; p=0,06).

A 2006 és 2014 között, az OOI szekvenciális, fázis II vizsgálatában (n=104) 2006 és 2011 között háromdimenziós konformális külső besugárzással (3D-KRT; n=44) végzett APERT után az azonos oldali emlőrecidíva 5 éves valószínűség 3,7% volt. A daganatmentes, emlőrák-specifikus és teljes túlélés 5 éves valószínűsége 96,3%, 100% és 95,1% volt, azonos sorrendben. A késői grade 2-3 emlő fibrózis és bőrmellékhatás aránya 9,3% és 0%, míg a kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya 83,7% volt. 2011 és 2014 között, képzérelt, intenzitásmodulált radioterápiával (IG-IMRT; n=60) végzett APERT után, a 33 hónapos medián követési idő alatt loko-regionális daganatkiújulást és távoli metasztázist nem észleltünk. Grade 2-3 késői mellékhatás eddig nem fordult elő. A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya 98,3% volt.

Az OOI-ben, illetve nemzetközi együttműködésben végzett, egymásra épülő prospektív klinikai vizsgálataink eredményeivel elsőként igazoltuk, hogy a megfelelő betegszelekcióval és modern besugárzási technikával végzett APERT mind szövetségi (HDR vagy PDR) BT-vel, mind külső 3D-KRT-vel vagy IG-IMRT-vel azonos helyi daganatmentességet, és teljes túlélést biztosít, mint a hagyományos TERT. A GEC-ESTRO multicentrikus, randomizált vizsgálatunk eddig az első, amely megfelelő statisztikai erővel, első szintű tudományos bizonyítékot szolgáltatott arra vonatkozóan, hogy válogatott beteganyagon a szövetségi BT-vel végzett APERT egyenértékű („non-inferior”) a hagyományos TERT-tel. Vizsgálataink igazolták, hogy a szövetségi HDR BT nem emeli a késői radiogén mellékhatások arányát és jobb kozmetikai eredményt biztosít, mint a hagyományos TERT.

Részben saját eredményeinkre, részben a nemzetközi tapasztalatokra támaszkodva kidolgoztuk az APERT európai (GEC-ESTRO) betegszelekciós ajánlásait.

2. Bevezetés

Az emlőrák a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata az iparilag fejlett országokban és Magyarországon is. Hazánkban 2011-ben összesen 7549 új esetet (7069 invazív és 480 in situ emlőrák) regisztráltak és ugyanebben az évben 3258-an haltak meg emlőrákban [1]. Bár a betegek száma folyamatosan nő, az emlőrákos halálozás (mortalitás) az utóbbi időben – a mammográfiás szűrés bevezetésének és a hatékonyabb onkológiai kezeléseknél köszönhetően – csökkenő tendenciát mutat.

A korai (0-I-II stádiumú) emlőrák lokális kezelésére az elmúlt évtizedekben általánosan elfogadottá vált az emlőmegtartó műtét és a teljes maradék emlő posztoperatív radioterápiája (RT) [2-7]. Prospektív randomizált vizsgálatok metaanalízise azt is igazolta, hogy a sugárkezelés nem csak az azonos oldali emlőben kialakuló recidívák arányát csökkenti közvetlenül, hanem a harmadára-negyedére, hanem a lokális recidívák és a másodlagos disszemináció megelőzésével a teljes túlélést is jelentősen javítja [8]. Mindezek alapján a konzervatív műtétet követő teljesemlő-radioterápiát (TERT) világszerte sztenderd kezelésnek tekintették, aminek megkérdőjelezése sokáig „eretnységnek” számított [9-16]. Az 5 hétig tartó TERT, amit magas kockázatú esetekben még a tumorágy egy-másfél hétig tartó kiegészítő („boost”) besugárzásával kellett kiegészíteni, számos országban nehézséget okozott a betegek nem elhanyagolható hányadánál, ami sok esetben az egyébként szükséges besugárzás mellőzésével járt. Az 1980-as évek végén és az 1990-es évek elején Angliában, az USA-ban és Magyarországon is felvetődött, hogy a TERT és a sugárkezelés elhagyása között a csak a tumorágyra és közvetlen környezetére adott, gyorsított (ún. akcelerált) parciális emlő RT (APERT) megfelelő kompromisszum lehet [17-23]. Ezekben a korai vizsgálatokban még – elsősorban a beteg beválogatási feltételek és a minőségbiztosítás hiányosságai miatt – a helyi daganatkiújulás aránya 6-12 éves követési idő után magas, 12-37% volt és az éves lokális recidíva (LR) arány is messze meghaladta az akkori időben még elfogadhatónak tartott 1%-ot (tartomány: 1,5-6,2%/év). A későbbi, szövetközi brachyterápiával (közismertebb nevén emlőtűzdeléses sugárkezeléssel), megfelelő betegszelekcióval és minőségbiztosítással végzett prospektív, klinikai vizsgálatokban elért eredmények már összemérhetőek voltak a TERT eredményeivel [24-36], ami az ezredfordulón megnyitotta az utat egyrészt az egyéb sugárterápiás technikák (üregi ballon brachyterápia, háromdimenziós konformális és intenzitás modulált, képvezérelt teleterápia, intraoperatív radioterápia, ill. proton terápia), másrészt a nagy, multicentrikus, randomizált APERT vizsgálatok előtt [37-53].

Az Országos Onkológiai Intézet (OOI) Sugárterápiás Központjában – az Uzsoki utcai Kórházban az 1980-as években a rutin betegellátás keretében rövid ideig már alkalmazott

közepes dózisteljesítményű (MDR; „medium-dose-rate”) egyedüli szövetségi brachyterápiával (BT) szerzett tapasztalatokra is építve – 1996-ban kezdtük újra a nagy dózisteljesítményű (HDR; „high-dose-rate”) egyedüli intersticiális BT alkalmazását (21, 27-29, 54). A kedvező korai tapasztalatokra támaszkodva, 1998 és 2004 között prospektív, randomizált klinikai tanulmány keretében folytattuk az APERT alkalmazhatóságának és eredményességének vizsgálatát (32). Ezt követően az Európai Brachyterápiás Társaság (GEC-ESTRO; „Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology”) Emlőrák Munkacsoportja által 2004 és 2009 között végzett multicentrikus, prospektív klinikai vizsgálat megszervezése mellett az OOI-ben 2006 és 2014 között szekvenciális, fázis II klinikai tanulmány keretében első lépésben bevezettük a háromdimenziós konformális külső radioterápiával (3D-KRT), majd második ütemben a képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával (IG-IMRT) végzett APERT-et (43-44, 55).

Doktori értekezésemben az OOI Sugárterápiás Központjában, illetve a nemzetközi (GEC-ESTRO) együttműködésben a korai emlőrákos betegek gyorsított, részleges emlőbesugárzásával 1996 és 2014 között szerzett tapasztalatainkat és elért eredményeinket foglaltam össze.

3. Célkitűzések

- A szövetközi HDR brachyterápiával végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzás hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata prospektív, nem randomizált vizsgálat keretében.
- A szövetközi HDR brachyterápiával vagy külső elektron besugárzással végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzás hatékonyságának és késői mellékhatásainak, valamint kozmetikai eredményeinek összehasonlítása a hagyományos teljesemlőbesugárzással prospektív, randomizált vizsgálat keretében.
- A szövetközi HDR/PDR brachyterápiával végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzás hatékonyságának és késői mellékhatásainak, valamint kozmetikai eredményeinek összehasonlítása a hagyományos teljesemlő-besugárzással multicentrikus, prospektív, randomizált vizsgálat keretében.
- A háromdimenziós konformális, valamint a képvezérelt, intenzitásmodulált külső besugárzással végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzás 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. Irodalmi áttekintés

4.1. Emlőmegtartó műtét és sugárkezelés mastectomia helyett

Évtizedeken át a mastectomia valamilyen formája (ultraradikális, radikális, módosított radikális) volt az elfogadott sebészi kezelés operábilis emlőrákban, amit általában loko-regionális sugárkezelés egészített ki. Az 1970-es évek elejétől azonban fokozatosan elfogadottá vált az emlőmegtartó műtét és posztoperatív sugárkezelés, mint a mastectomia alternatívája. Az Európában és az Egyesült Államokban indított 6 nagy randomizált vizsgálat (1. táblázat) hosszú távú eredményei igazolták, hogy az emlő megtartása mellett is azonos túlélést lehet elérni, mint radikális műtéttel (2-7). A lokális recidívák aránya emlőmegtartást követően a vizsgálatok többségében természetesen magasabb volt, mint mastectomia után, de ez nem rontotta a betegek túlélési esélyeit. Mindezek alapján az 1980-as évektől az emlőmegtartó műtét és a teljesemlő-besugárzás sztenderd kezeléssé vált a korai, invazív emlőrák kezelésére.

1. táblázat: A lokális recidívák és a túlélés százalékos aránya emlőmegtartás és sugárkezelés versus mastectomia után

Vizsgálat (kezelési időszak)	Betegszám n	Követési idő év	LR %	LR %	OS %	OS %
			EM+RT	M	EMT+RT	M
Milánó (1973-80) [7]	701	20	9	2	58	59
NSABP-B-06 (1976-84) [4]	1217	20	14	10	46	47
EORTC-10801 (1980-86) [6]	868	22	13*	9*	39	44
DBCG-82TM (1983-89) [3]	793	20	6	7	58	51
IGR (1972-80) [2]	179	15	9	14	73	65
NCI (1979-87) [5]	237	10	16	6	77	75

EM+RT = emlőmegtartás+radioterápia; M = mastectomia; LR = lokális recidíva; OS = teljes túlélés; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; DBCG = Danish Breast Cancer Group; IGR = Institut Gustav-Roussy; NCI = National Cancer Institute. *8 éves arány.

4.2. Emlőmegtartó műtét teljesemlő-besugárzással vagy anélkül

A randomizált tanulmányok második körében az 1980-as években már azt vizsgálták, hogy az emlőmegtartó műtét után elhagyható-e a sugárkezelés [16]. A 6 prospektív vizsgálat (2. táblázat) eredményei igazolták, hogy a besugárzás harmadára-negyedére csökkenti az ipsilateralis emlő recidívák arányát és a randomizált vizsgálatok metaanalízise szerint a daganatspecifikus túlélést is javítja 5-7%-kal [4, 8-14]. Az OOI retrospektív, összehasonlító

vizsgálatában a helyi daganatkiújulás 10 éves arányát az 50 Gy alapdózissal végzett besugárzás 37%-ról 9%-ra csökkentette [15].

2. táblázat: Emlőmegtartó műtétet követő sugárterápia (teljesemlő-besugárzás) helyi daganatkiújulásra és teljes túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló randomizált, klinikai vizsgálatok eredményei korai invazív emlőrákban

Vizsgálat (kezelési időszak)	Betegszám	Követési idő (év)	LR % EM	LR % EM+RT	OS % EM	OS % EM+RT
NSABP-B-06 (1976-84) [4]	1450	20	39,2	14,3	46,0	46,0
Uppsala-Örebro (1981-88) [12]	381	20	45,1	30,9	46,0	49,6
St. George Kórház, London (1984-89) [10]	400	13,7	49,8	28,6	56,7	60,5
Milánó III (1987-89) [13-14]	567	9	23,5	5,8	76,9	82,4
OCOG (1984-89) [9]	837	7,6	35,2	11,3	76,5	79,1
Skócia (1985-91) [11]	585	5,7	24,5	5,8	NA	NA

LR = lokális recidíva; EM = emlőmegtartás; RT = radioterápia; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; OCOG = Ontario Clinical Oncology Group; NA = nincs adat.

Az addig nyert tudományos bizonyítékok alapján az 1990-es években, a randomizált tanulmányok harmadik körében olyan válogatott, alacsony rizikójú betegcsoportokat próbáltak azonosítani, ahol a sugárkezelés mégis biztonsággal elhagyható, esetleg egyedüli hormonterápiával helyettesíthető [56-62]. Az eredmények alapján (3. táblázat) azonban minden betegcsoportban jelentős volt a sugárkezelés helyi daganatmentességre gyakorolt hatása. A CALGB (Cancer and Leukemia Group B) randomizált vizsgálatában azonban 70 évnél idősebb, I. stádiumú (T1 N0), receptor pozitív betegeknél a lokális recidíva 10 éves valószínűsége lumpectomia és tamoxifen (TAM) kezelés után, besugárzás nélkül is csak 10%, míg sugárkezelés hozzáadásával 2% volt [59]. A helyi daganatmentességben a különbség itt is jelentős (5-szörös), de a teljes túlélésben nem volt különbség a két kar között, így idős betegeknél ebben a szűk indikációs körben, a beteg informált beleegyezésével mérlegelhető alternatíva lehet az egyedüli hormonterápia.

3. táblázat: Emlőmegtartó műtétet követő sugárterápia (teljesemlő-besugárzás) helyi daganatkiújulásra gyakorolt hatását vizsgáló randomizált vizsgálatok eredményei válogatott, alacsony rizikójú korai invazív emlőrákban

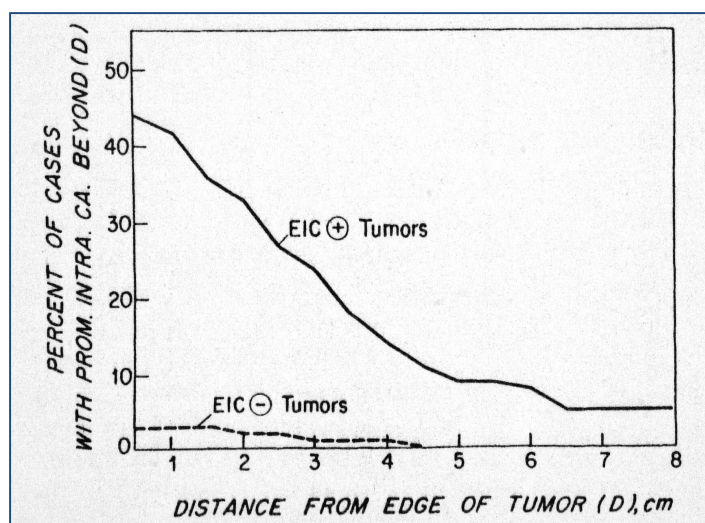
Vizsgálat (kezelési időszak)	Betegszám	Betegbeválasztás feltételei	Követési idő (év)	LR% EM	LR% EM+TAM	LR% EM+RT	LR% EM+RT+TAM
CALGB (1994-99) [59]	636	T1N0, ép seb. szél, ≥ 70 év, ER+	12,6	-	10	-	2
NSABP-B-21 (1989-98) [56]	1009	T1 (≤ 1 cm) N0, ép seb. szél	11,2	-	19,5	10,8	10,2
Tampere (1990-95) [58]	152	T1N0, seb. szél ≥ 1 cm, unifokális, ≥ 40 év; HG 1-2, EIC-, PR+, S-fázis frakció $\leq 7\%$	6,7	18,1	-	7,5	-
GBCSG (1991-98) [62]	361	T1N0, ép seb. szél, ≥ 45 év, HG 1-2, EIC- és LVI-, ER+ és/vagy PR+	5,9	29,1	2,5	4,3	3,2
Kanada (1992-2000) [57]	769	T1-2N0, ép seb. szél, ≥ 50 év	5,6	-	7,7	-	0,6
SweBCG (1991-97) [60]	1187	T1-2N0, 65% szűrésen felfedezett	5	14	-	4	-
ABCSG 8A (1996-2004) [61]	869	T1-2 (≤ 3 cm) N0, ép seb. szél, HG 1-2, ER+ és/vagy PR+	4,5	-	5,1	-	0,4

LR = lokális recidíva; EM = emlőmegtartás; TAM = tamoxifen; RT = radioterápia; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; SweBCG = Swedish Breast Cancer Group; GBCSG = German Breast Cancer Study Group; CALGB = Cancer and Leukemia Group B; ABCSG = Austrian Breast Cancer Study Group; HG = hisztológiai grade; EIC = extenzív intraduktális komponens; LVI = limfo-vaszkuláris invázió; ER = ösztrogén receptor; PR = progoszteron receptor.

4.3. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás patológiai alapjai

Az emlőmegtartó műtét utáni posztoperatív teljesemlő-besugárzás azon alapvetésből indult ki, hogy a maradék emlőben bárhol visszamaradt mikroszkópikus daganatsejtcsoportok 50 Gy összdózisú besugárzással az esetek többségében elpusztíthatóak. A TERT sokáig megkérdőjelezhetetlen szükségessége Holland és mtsai. [63] klasszikus patológiai vizsgálatának eredményein alapult, amiben T1-2 méretű emlődaganat miatt radikálisan operált betegek maszpektómiás specimenjein elvégzett szimulált tumorkimetszés után a makroszkópos tumortömegetől 2, 3 és 4 cm távolságra az esetek 42, 17 és 10 százalékában találtak még visszamaradt, mikroszkópikus daganatsejteket. Ezek a megfigyelések sokáig egyértelműen támogatták az emlőmegtartó műtét utáni TERT rutinszerű alkalmazását. Azonban ugyanennek a csoportnak egy későbbi vizsgálata igazolta azt is, hogy amennyiben az extenzív intraduktális komponenszt tartalmazó (EIC+) daganatokat kizárták, úgy a többi esetben a primer emlődaganat szélétől 2 cm-re már csak az esetek 2%-ban találtak reziduális in situ karcinómát (1. ábra) [64].

1. ábra: A reziduális in situ karcinóma előfordulásának gyakorisága a primer emlődaganat szélétől számított távolság és az EIC jelenlétének függvényében



Forrás: Holland R et al. J Clin Oncol 1990;8:113-8.

Gump [65] hasonló vizsgálatában az invazív lobuláris és EIC+ rákokat eleve kizárták, és így a 2 cm-nél nem nagyobb (T1) daganatok makroszkópos szélétől több mint 2 cm-es távolságra mindössze 12%-ban találtak mikroszkópikus reziduális tumort. Ezek alapján azt a következtetést vonták le, hogy szelektált betegeknél nem szükséges minden esetben a teljes emlő kezelése.

Holland eredeti adataival szemben, később mások kifinomultabb patológiai módszereket alkalmazva igazolták, hogy megfelelően válogatott esetekben 1 cm-en túli mikroszkópos tumorterjedés csak elvétve fordul elő [66-71]. Faverly és mtsai. [70] vizsgálatai alapján a korai emlőrákos esetek több mint fele (53%), ún. limitált kiterjedésű karcinóma, amelyeknél az index tumortól 1 cm-es távolságon túl már egyáltalán nem találhatóak tumoros góccok, és „state-of-the-art” mammográfia és patológia alkalmazásával ezek az esetek 90%-os biztonsággal azonosíthatók is.

Végül, de nem utolsó sorban Vicini és Goldstein [71] 333 emlő reexcíziós specimen részletes patológiai feldolgozása során azt találta, hogy 269 betegnél (81%) 1 cm-en belüli, míg 303 betegnél (91%) 1,5 cm-en belüli volt a maximális tumorterjedés távolsága. Az eredetileg negatív sebészi széllal eltávolított daganatok esetén ugyanez az arány 91% és 96% volt, azonos sorrendben, így ezeknél a betegeknél az APERT biztonságos eljárás lehet.

4.4. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás klinikai alapjai

Az emlőrákok multifokálisának elméleti jelentőségével szemben, 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 [55, 72-74]. A tumorágyon kívüli recidívák gyakorisága a különböző vizsgálatokban 0-3,8% volt, amit nem befolyásolt a maradék emlő sugárkezelésének elmaradása vagy tumorágyra korlátozása sem (4. táblázat). Ezek az eredmények is azt a feltételezést erősítik, hogy az RT helyi kiújulásokat csökkentő hatását elsősorban a daganatágy környékén visszamaradt, mikroszkópikus daganatgócok elpusztításával fejt ki.

Tekintettel arra, hogy a TERT nem csökkenti jelentősen a tumorágyon kívüli recidívák arányát, logikusan vetődik fel az a lehetőség, hogy ezen esetek jelentős részében nem az eredeti emlőrák műtétje után az emlőállományban visszamaradt daganat „valódi” kiújulásáról (ún. „true recurrence”) van szó, hanem de-novo kialakuló azonos oldali, második emlőtumorról (ún. „second new primary”) [77-78].

4. táblázat: A tumorágyon kívüli azonos oldali emlőrecidívák aránya a lokális kezelés függvényében.

Vizsgálat	EM egyedül % (n)*	EM+TERT % (n)*	EM+APERT % (n)*
NSABP-B-06 [75]	2,7% (17/636)	3,8% (24/629)	-
Ontario [72]	3,6% (15/421)	1,0% (4/416)	-
Milánó III [76]	1,5% (4/273)	0% (0/294)	-
W. Beaumont [25]	-	2,5% (5/199)	3,5% (7/199)
Ochsner Clinic [24]	-	3,2% (3/94)	0% (0/51)
OOI [32]	-	1,5% (2/130)	3,1% (4/128)
Tartomány	1,5-3,6%	0-3,8%	0-3,5%

EM = emlőmegtartás; TERT = teljesemlő-radioterápia; APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; NSABP = National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; OOI = Országos Onkológiai Intézet; *n=tumorágyon kívüli recidívák száma/összes beteg.

Smith és mtsai. [78] a primer emlőtumorok és recidívák patológiai és klinikai adatainak összehasonlító vizsgálata alapján az összes azonos oldali emlőrák kiújulás 51%-a új primer tumorként osztályozható és ezen második emlődaganatoknak 71%-a az eredeti tumorágytól távoli emlőterületekben alakul ki. Ezek az adatok is azt támasztják alá, hogy a tumorágyon kívüli recidívák többsége a primer kezelés után keletkezik, így a teljesemlő-besugárzásának csak korlátozott szerepe lehet ezen „recidívák” megelőzésében. Ezen felvetések helyességét indirekt módon igazolja az a megfigyelés is, hogy a tumorágyon kívüli recidívák hosszabb követési idő után jelentkeznek és prognózisuk is kedvezőbb, mint a „valódi” tumorágy recidíváké [76, 78]. Természetesen a primer emlődaganat és az azonos oldali emlőtumor recidívák egymáshoz való viszonyát hagyományos patológiai módszerekkel nem lehet teljes biztonsággal megítélni, azonban molekuláris alapú klonalitás vizsgálatokkal is igazolták, hogy az azonos oldali emlőrák relapszusoknak csak 60%-a áll klonális kapcsolatban az eredeti tumormal [79].

4.5. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás sugárbiológiai alapjai

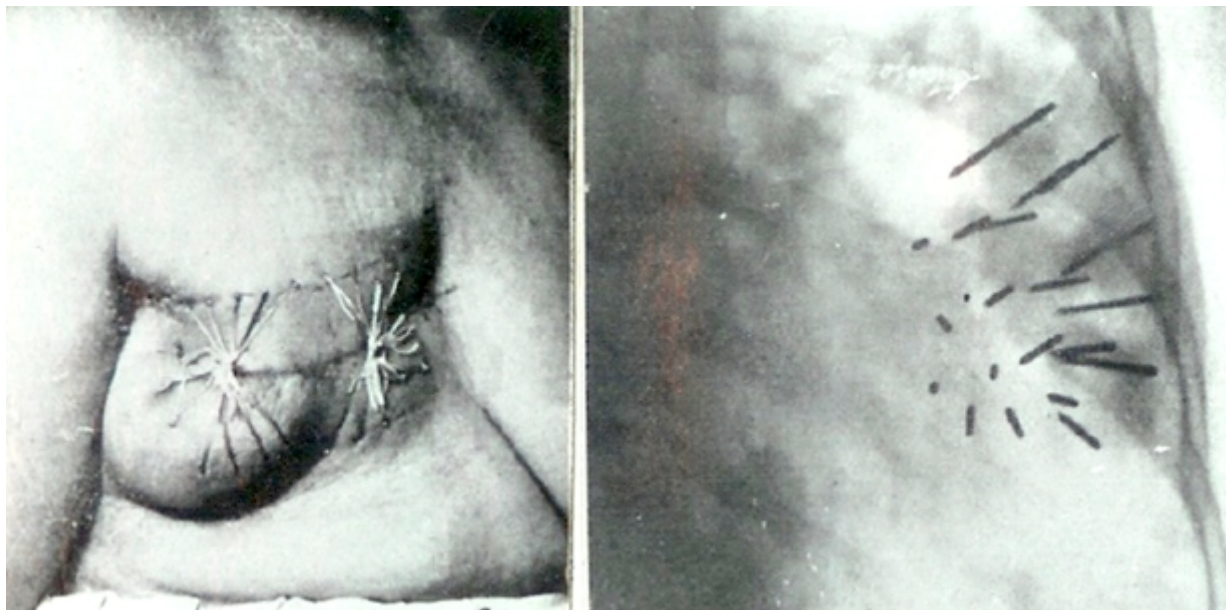
A sugárterápiában a daganat eradikálásához szükséges összdózist általában frakcionáltan, több, kisebb, általában azonos nagyságú adagban szolgáltatjuk ki. Konvencionális frakcionálás esetén a maradék emlőre az 50 Gy alapdózist heti 5 napon (hétfőtől péntekig), napi 1,8-2 Gy frakciódózissal, 5-6 hét alatt adjuk le. A frakcionált sugárterápia több évtizedes tapasztalatokra támaszkodik, sugárbiológiai alapjai a lineáris-kvadratikus modellből

(ún. LQ-modell) vezethetőek le (80). Thames és mtsai. (80) experimentális adatai szerint az emlőrákok α/β -értéke 7-11 Gy, míg az emlő későn reagáló szöveteire vonatkozó értékek 2 és 4 Gy közé esnek, ami alapján a 2 Gy-nél nagyobb egyszeri frakciódózisok alkalmazása (ún. hipofrakcionálás) hátrányos, mivel növeli a késői mellékhatások kialakulásának kockázatát. Ezzel szemben a hipofrakcionált TERT hatékonyságát vizsgáló randomizált vizsgálatok hosszú távú eredményei igazolták, hogy a mérsékelt hipofrakcionálás (napi 2,67 Gy) az összdózis egyidejű csökkentésével (40-42,5 Gy) nem rontja a lokális daganatmentességet és nem emeli a késői mellékhatások arányát sem (81, 82). A START-vizsgálatok metaanalízise alapján újraszámított α/β -érték a loko-regionális kontrollra 3,5-4 Gy, míg a késői fibrózisra (emlő induratio) és bőr teleangiektáziára 3,8-4 Gy (82). Ezen klinikailag validált adatok alapján, az emlődaganatok relatív alacsony α/β -értéke miatt, a mérsékelt hipofrakcionálás – a prosztatarákhhoz 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 (83). Bovi és mtsai. (84) a különböző APERT vizsgálatokban alkalmazott frakcionálási sémák izoeffektivitását összehasonlító tanulmánya szerint a különböző technikákkal (szövetközi HDR BT, ballon HDR BT és 3D-KRT) végzett prospektív vizsgálatokban a napi 2 Gy frakciódózisra normalizált összdózis értékek 42,2 Gy és 46,9 Gy közé esnek, amivel a daganatkontroll valószínűsége (TCP; tumor control probability) 94,8-99,2%, míg a normál szöveti mellékhatások valószínűsége (NTCP; normal tissue complication probability) igen alacsony (<2%) marad.

4.6. Parciális emlőbesugárzással végzett korai klinikai vizsgálatok eredményei és tanulságai

Orvostörténeti szempontból érdemes megemlíteni, hogy emlőmegtartó műtétet és parciális emlőbesugárzást szövetközi BT-vel először az Egyesült Államokban Sir Geoffrey Keynes végzett 1929-ben, hazánkban pedig Kisfaludy Pál az 1930-as évek elején már ugyancsak végzett ilyen kezeléseket rádiumtűkkel (2. ábra) [85-86]. A formális, prospektív klinikai vizsgálatok azonban világszerte csak az 1980-as évektől kezdődtek meg [17-23].

2. ábra: Parciális emlő brachyterápia rádiumtűkkel



Forrás: Prof. Kisfaludy Pál anyaga (1934)

Az első szövetközi BT-vel végzett prospektív APERT vizsgálatok az 1980-as évek közepén indultak, amikor az emlőmegtartó kezelések diagnosztikai, klinikai és technikai feltételei még ellentmondásosak voltak [18, 20-23]. Mind a londoni Guy's Hospital, mind az Uzsoki utcai Kórház, mind a USA-beli London Regional Cancer Center vizsgálataiban közös volt, hogy válogatatlan beteganyagot végeztek el az emlőmegtartó műtétet követő parciális emlő BT-t [18, 20, 22-23]. Sem a nagyméretű (4-5 cm-es) tumorokat, sem a nyirokcsomó metasztázissal járó, sem az EIC+ eseteket nem zárták ki a vizsgálatokból. A kor patológiai színvonalának megfelelően sok esetben az ismeretlen vagy pozitív sebész szél is gyakori volt, illetve a fiatal betegeknél is elvégezték a részleges emlőbesugárzást. Az Uzsoki utcai Kórház vizsgálatában sok esetben az emlőmegtartó műtét előtt ma már kötelező mammográfia és a megfelelő részletességű szövettani lelet is hiányzott [21-22]. Vagyis ezekben a korai APERT vizsgálatokban nagyrészt olyan betegeket kezeltek, akiknél a mai diagnosztikai és klinikai feltételek alapján zömében kontraindikált lenne még az emlőmegtartó műtét elvégzése is. Mindezek ismeretében a magas lokális recidíva arány (Guy's Hospital: 6 évnél 37% és 18%; Uzsoki Kórház: 12 évnél 24%, London Regional Cancer Center: 7,6 évnél 15%) elsősorban az emlőmegtartó kezelések feltételeinek szigorú betartására hívta fel a figyelmet. Ennek ellenére egyesek ezeket az eredményeket az APERT-tal szembeni „tudományos bizonyítékként” próbálták beállítani, ami még évekig biztosított muníciót a változó heveségű szakmai vitákhoz [18, 22, 87-89]. Mindemellett az Uzsoki utcai Kórház anyagában tapasztalt magas toxicitás arra is felhívta a figyelmet, hogy szövetközi BT

alkalmazásakor a tradicionális brachyterápiás rendszerek (ún. Párizs-sisztéma) szabályainak rigorózus betartása és a modern minőségbiztosítás elengedhetetlen [88].

A korai brachyterápiás próbálkozásokon kívül az 1980-as években Angliában két randomizált vizsgálatot is végeztek, amelyekben a külső sugárkezeléssel végzett APERT és a hagyományos TERT eredményességét hasonlították össze [17, 19]. Mindkét vizsgálatban válogatatlan beteganyagon és CT alapú besugárzástervezés nélkül végezték a kezeléseket, és ennek megfelelően mindkét vizsgálatban szignifikánsan magasabb volt az APERT karon a helyi daganatkiújulás aránya. A korai brachy- és teleterápiás APERT vizsgálatok eredményeit az 5. táblázatban foglaltam össze.

5. táblázat: Korai APERT vizsgálatok eredményei

Vizsgálat (kezelési időszak)	Technika	Betegszám	Követési idő (év)	LR %	Éves LR %
Christie Hospital (1982-87) [17]	TELE	353	8	20	2,5
Cookridge Hospital (1986-90) [19]	TELE	84	8	12	1,5
Uzsoki Kh. (1987-92) [21-22]	MDR BT	70	12	24	2
Guy's Hospital I (1987-88) [18]	LDR BT	27	6	37	6,2
Guy's Hospital II (1990-92) [20]	MDR BT	49	6,3	18	2,9
London Reg. Cancer Cent. (1992-96) [23]	HDR BT	39	7,6	15	2
Összes vizsgálat		622	6-12	12-37	1,5-6,2

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; LR = lokális recidíva; TELE = teleterápia; MDR = közepes dózisteljesítményű („medium-dose-rate”); LDR = alacsony dózisteljesítményű („low-dose-rate”); HDR = nagy dózisteljesítményű („high-dose-rate”); BT = brachyterápia.

A korai tanulmányok tapasztalataiból tanulva az 1990-es évektől indított prospektív APERT vizsgálatokat már csak válogatott betegeknél és a céltérfogat-tévesztés elkerülését biztosító besugárzástervezéssel végezték. Ilyen feltételek mellett az APERT és a TERT eredményei hasonlóak voltak [24-55]. Ezen vizsgálatok részleteit saját eredményeink tükrében értekezésem „Megbeszélés” részében (7.1. fejezet) tárgyalom.

5. Betegek és módszerek

Doktori értekezésemben az OOI-ben 1996 és 2014 között, az APERT klinikai bevezetésével és prospektív vizsgálatával foglalkozó kutatásaink eredményeit foglalom össze. A négy klinikai vizsgálatban összesen 1671 korai (St. 0-I-II) emlőrák miatt emlőmegtartó kezelésben részesített nőbeteg eredményeit elemzem. 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.

5.1. Beteganyag, sebészeti és patológiai módszerek

5.1.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetségi brachyterápiával

5.1.1.1. Az Országos Onkológiai Intézet 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 (28-29, 90-92). Minden betegnél széles excíziót végeztek minimálisan 1 cm-es makroszkópikus ép széllal. A daganat kimetszését követően a tumorágy széli részeit minden irányban 4-6 db titán sebészi klippel jelölték (93). Harmincöt betegnél (77,8%) legalább I-II szintű axilláris disszekciót végeztek. Két betegnél (2,2%) őrszem-nyirokcsomó biopszia történt. Nyolc betegnél (17,8%) az operáló sebész döntésére nem történt hónalj műtét. Utóbbi esetek mindegyikében a primér tumor 10 mm-nél kisebb volt, a hónalj pedig (tapintással és axilláris ultrahang vizsgálattal) klinikailag negatívnak (cN0) bizonyult.

Az emlőrákok szövettani típusát az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization; WHO) kritériumai szerint osztályoztuk (94). A szövettani differenciáltság fokát az Elston és Ellis által módosított Scarff-Bloom-Richardson osztályozási rendszer alapján állapítottuk meg (95). A sebészi szélek mikroszkópikus állapotát sorozatmetszeteken határoztuk meg, de ebben a vizsgálatban az emlőspecimenek felszínének tintával való festését rutinszerűen még nem alkalmaztuk. Érbetörést akkor állapítottunk meg, ha a daganatsejtek felismerhető endothelsejtek által határolt területen kerültek leírásra.

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 (akkori TNM-besorolás szerint pN1a) axilláris státusz
- hisztológiai grade (HG) 1-2
- emlőtűzdelésre alkalmas anatómiai viszonyok

A besorolást kizáró okok a következők voltak:

- dukális vagy lobuláris in situ karcinóma (pTis)
- invazív lobuláris rák
- EIC jelenléte.

Későbbiekben a prospektíven besorolt betegekhez (n=45) az OOI-ben ugyanebben az időszakban, azonos klinikó-patológiai jellemzőkkel operált, de konvencionális TERT-tel (+/- tumorágy „boost”-tal) kezelt betegeket (n=80) társítottunk (27). Ezen betegeket az OOI azonos időszakban végzett prospektív, randomizált, „boost”-vizsgálatából válogattuk ki (96). A retrospektív összehasonlító vizsgálatban szereplő betegeknél alkalmazott sebési és patológiai módszerek azonosak voltak. A 80 betegből 78 betegnél (97,5%) történt axilláris disszekció. A prospektíven besorolt APERT-tel és a TERT-tel kezelt betegek jellemzőit a 6. táblázatban foglaltam össze.

6. táblázat: OOI nem randomizált vizsgálat – APERT és TERT betegcsoportok jellemzői

Jellemző	APERT csoport (n=45)	TERT csoport (n=80)
Átlagos életkor (év)	56	58
Tartomány	38-78	34-78
Premenopausa	16 (36%)	22 (28%)
Szövettani típus		
Duktális	33 (74%)	60 (75%)
Tubuláris	6 (13%)	13 (16%)
Mucinózus	3 (7%)	2 (2,5%)
Medulláris	1 (2%)	3 (4%)
Papilláris	1 (2%)	2 (2,5%)
Adenoid cisztikus	1 (2%)	0 (0%)

Tumor méret (mm)		
≤5	5 (11%)	7 (9%)
>5; ≤10	15 (33%)	17 (21%)
>10; ≤20	25 (56%)	56 (70%)
Medián	12	13
Tartomány	1-20	1-20
Sebészi szélek		
Pozitív	0 (0%)	0 (0%)
Közeli (>0; <2 mm)	14 (31%)	18 (23%)
Ép (≥2 mm)	31 (69%)	62 (77%)
Nyirokcsomó státusz		
pN0 (AD)	34 (76%)	76 (95%)
pN0 (SLNB)	2 (4%)	0 (0%)
pN1mi (AD)	1 (2%)	2 (2,5%)
pNx (cN0)*	8 (18%)	2 (2,5%)
HG		
1	24 (53%)	40 (50%)
2	20 (45%)	37 (46%)
NA	1 (2%)	3 (4%)
MAI		
≤10	36 (80%)	60 (75%)
>10	9 (20%)	20 (25%)
ER státusz		
Pozitív	37 (82%)	58 (72%)
Negatív	8 (18%)	19 (24%)
Ismeretlen	0 (0%)	3 (4%)

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia;
AD = axilláris disszekció; SLNB = őrszem-nyirokcsomó biopszia; HG = hisztológiai grade;
NA = nem alkalmazható; MAI = mitotikus aktivitás index; ER = ösztrogén receptor.

5.1.1.2. Az Országos Onkológiai Intézet randomizált vizsgálata

1998 és 2004 között, az OOI 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) (32, 92, 97-98). A sebészi és patológiai módszerek az előző vizsgálatban alkalmazottakkal megegyeztek, azzal a különbséggel, hogy randomizált

vizsgálatunkban már minden betegnél a tintával megfestett, orientált és intakt emlőspecimenek kerültek szövettani feldolgozásra, így az ép sebészi szél mm-ben mért szélessége (ún. „inked margin”) a kornak megfelelő módszerekkel lett meghatározva. A tumorágy széleit ebben a vizsgálatban is 4-6 sebészi klippel jelölték a műtét során. Axilláris sebészi „staging” 253 betegnél (98%) történt I-II szintű axilláris disszekcióval (n=160; 62%) vagy őrszem-nyirokcsomó biopsziával (n=93; 36%), míg az operáló sebész preferenciája alapján 5 betegnél (2%) mellőzték a hónalji műtétet.

A randomizált vizsgálatba való besorolás feltételei a következők voltak:

- egygócú (unifokális) emlőrák
- patológiai tumorméret ≤ 20 mm (pT1)
- mikroszkópiusan ép sebészi szél
- cN0 vagy pN1mi (akkori TNM-besorolás szerint pN1a) axilláris státusz
- HG 1-2

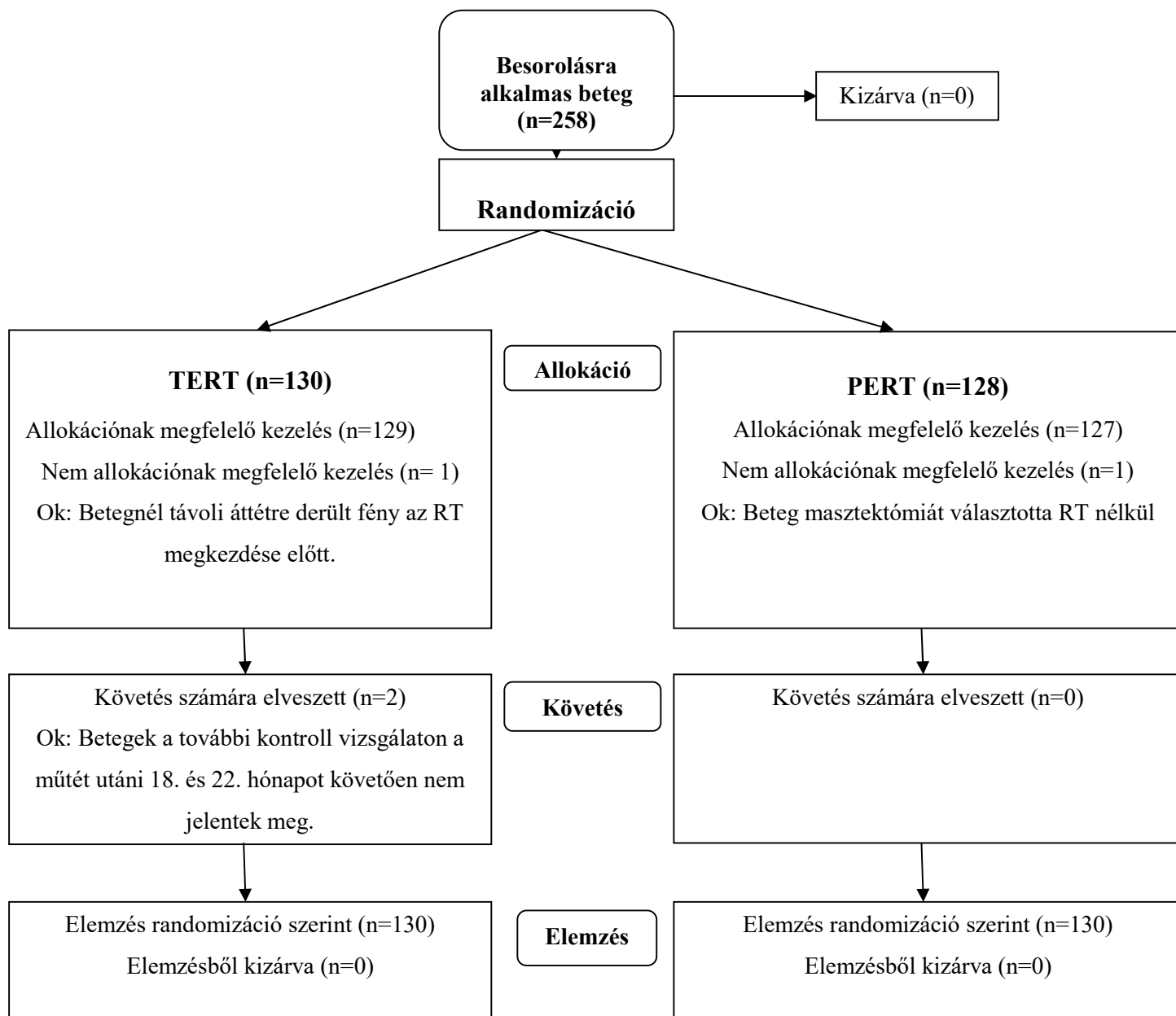
A besorolást kizáró okok a következők voltak:

- anamnézisben előzetes emlőrák vagy más malignóma (bőr bazalióma kivételével)
- kétoldali emlőrák
- duktális vagy lobuláris in situ karcinóma (pTis)
- invazív lobuláris rák
- EIC jelenléte
- érbetörés jelenléte.

2001-ben a protokollt annyiban módosítottuk, hogy ettől az időponttól kezdve a fiatal (≤ 40 éves) életkor is a besorolást kizáró okok közé került.

A randomizálást borítékból való húzással végeztük, 1:1 arányban, tízes blokkokban. Stratifikációt nem alkalmaztunk. A vizsgálat CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) diagramját a 3. ábra szemlélteti. A beteg és tumor jellemzőket a vizsgálat két karja szerint a 7. táblázatban foglaltam össze.

3. ábra: Az OOI randomizált vizsgálat CONSORT diagramja



OOI = Országos Onkológiai Intézet; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials;
 TERT = teljesemlő-radioterápia; PERT = parciális emlőradioterápia; RT = radioterápia.

7. táblázat: OOI randomizált vizsgálat – PERT és TERT betegcsoportok jellemzői

Jellemző	PERT csoport (n=128)	TERT csoport (n=130)	p-érték
Átlagos életkor (év)	59	58	0,31*
Tartomány	30-84	31-80	
Premenopausa	27 (21,1%)	28 (21,5%)	0,93
Szöveti típus			0,52
Duktális	103 (80,4%)	108 (83,1%)	
Tubuláris	16 (12,5%)	13 (10,0%)	
Mucinózus	4 (3,1%)	7 (5,4%)	
Medulláris	2 (1,6%)	0 (0%)	
Papilláris	2 (1,6%)	2 (1,5%)	
Adenoid cisztikus	1 (0,8%)	0 (0%)	
Tumor méret (mm)			0,14
≤5	8 (6,2%)	3 (2,3%)	
>5; ≤10	39 (30,5%)	35 (26,9%)	
>10; ≤20	81 (63,3%)	92 (70,8%)	
Medián	13	13	0,13*
Sebészi szélek			0,78
Pozitív	0 (0%)	0 (0%)	
Közeli (>0; <2 mm)	0 (0%)	1 (0,8%)	
Ép (≥2 mm)	123 (96,1%)	123 (94,6%)	
Ép (NSABP)†	5 (3,9%)	6 (4,6%)	
Nyirokcsomó státusz			0,25
pN0	121 (94,5%)	123 (94,6%)	
pN1mi	3 (2,3%)	6 (4,6%)	
pNx	4 (3,2%)	1 (0,8%)	
HG			0,03
1	81 (63,3%)	65 (50,0%)	
2	47 (36,7%)	65 (50,0%)	
ER státusz			0,42
Pozitív	116 (90,6%)	113 (86,9%)	
Negatív	10 (7,8%)	16 (12,3%)	
Ismeretlen	2 (1,6%)	1 (0,8%)	

PERT = parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia; NSABP = National Adjuvant Breast and Bowel Project; HG = hisztológiai grade; ER = ösztrogén receptor.

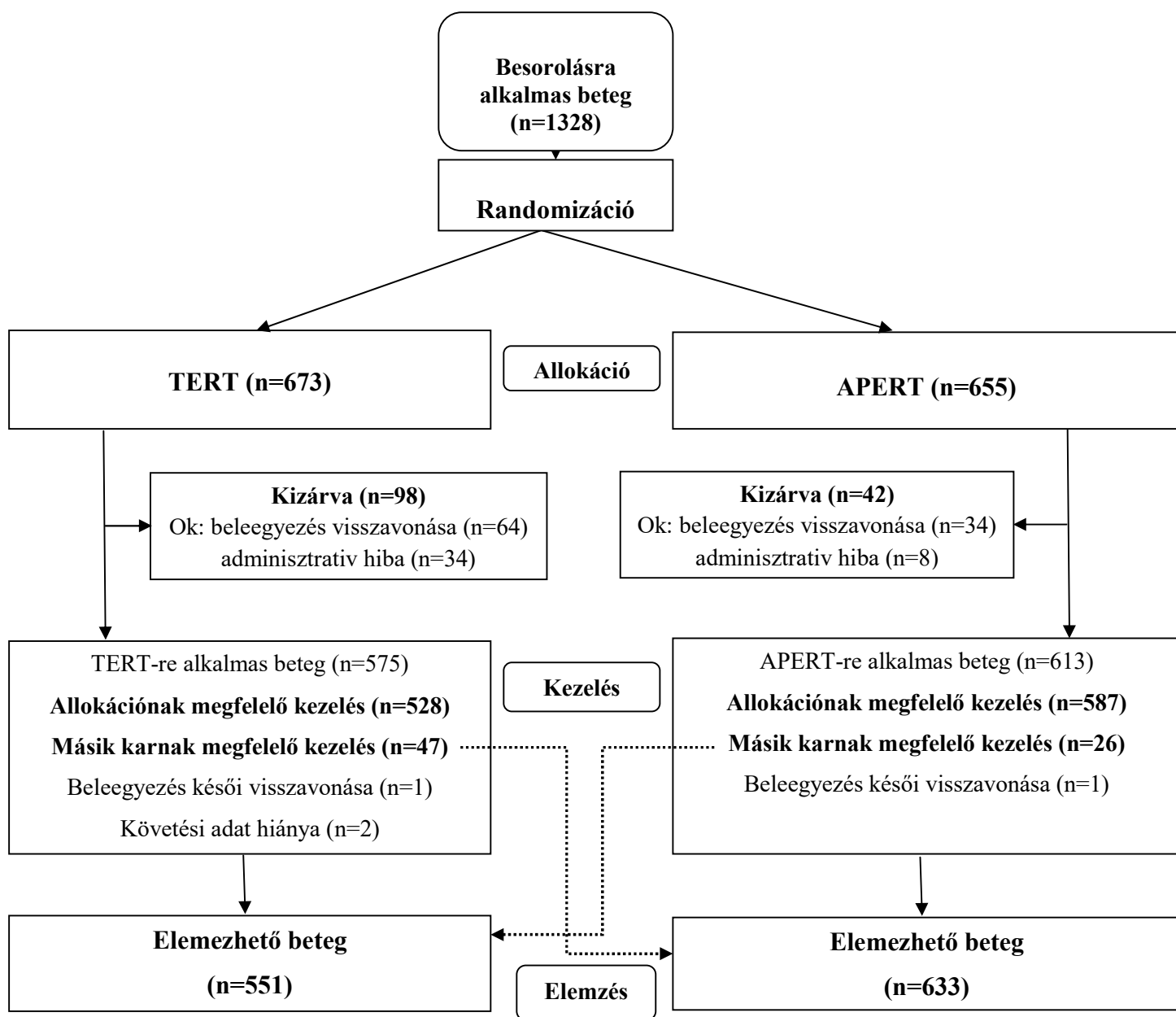
*Mann-Whitney teszt (minden más változónál khi-négyzet próba).

†NSABP kritériumok szerint ép szél (tussal jelölt felszínen nincs tumor).

5.1.1.3. A GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group multicentrikus, randomizált vizsgálata
2004 és 2009 között, 7 európai ország (Ausztria, Cseh Köztársaság, Lengyelország, Németország, Magyarország, Spanyolország és Svájc) 16 sugárterápiás központjából összesen 1328 beteg került besorolásra korai (0-I-II stádiumú) emlőrák miatt végzett emlőmegtartó műtét után. A betegek véletlenszerű besorolását vizsgálati központ, menopausalis státusz és daganat típus (invazív vs. in situ rák) szerinti stratifikációt követően végeztük el tízes blokkokban, 1:1 arányban, számítógépes, automatizált, dinamikus algoritmussal. A központi (Németország, Erlangen) randomizációt követően különböző okok miatt 144 beteget kellett kizárni, így végül 1184 feldolgozásra alkalmas beteg maradt a vizsgálatban. Két centrumban (Bécs és Erlangen) 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 brachyterápiában 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 vizsgálat CONSORT diagramját a *4. ábra* szemlélteti.

Az emlőmegtartó műtét során széles excíziót (minimálisan 1 cm-es makroszkópos szélességgel) végeztek, invazív rák esetén sebészi axilláris műtéttel (őrszem-nyirokcsomó biopsziával vagy axilláris disszekcióval), míg duktális karcinóma in situ (DCIS) esetén az axilláris „staging” opcionális volt. Axilláris disszekció esetén az eltávolított és feldolgozott nyirokcsomók minimális száma 6 volt. A tumorágy széleinek sebészi klippekkel történő jelölése minden betegnél megtörtént. A patológiai feldolgozást minden központban az elfogadott európai patológiai sztenderdeknek megfelelően végezték, ennek részleteit illetően utalok a világhálón is elérhető eredeti vizsgálati protokollra (99). Ebből kiemelésre érdemes, hogy az orientált műtéti specimen tussal történt festését követően a mikroszkópos ép sebészi szél szélességét minden esetben 6 irányban határozták meg.

4. ábra: A GEC-ESTRO randomizált vizsgálat CONSORT diagramja



GEC-ESTRO = Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic;
 CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; TERT = teljesemlő-radioterápia;
 PERT = parciális emlőradioterápia; RT = radioterápia.

A randomizált vizsgálatba való besorolás feltételei a következők voltak:

- ≥ 40 éves életkor
- 0, I vagy II stádiumú emlőrák
- invazív duktális, papilláris, tubuláris, mucinózus, medulláris vagy lobuláris emlőrák
- alacsony vagy közepes kockázatú DCIS (módosított Van Nuys Prognosztikai Index <8)

- nyirok- vagy vérér-betörés hiánya
- patológiai tumorméret ≤ 30 mm
- invazív rák esetén pN0 (negatív őrszem-nyirokcsomó biopszia vagy axilláris disszekció legalább 6 eltávolított nyirokcsomóval) vagy pN1mi (mikrometasztázis ≤ 2 mm) axilláris státusz
- DCIS esetén pN0 vagy pNx axilláris státusz (axilláris staging opcionális)
- mikroszkópicusan ép sebészi szél ≥ 2 mm (invazív lobuláris rák vagy DCIS esetén ≥ 5 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
- mikroszkóposan nem meghatározott (ismeretlen) sebészi szél
- EIC jelenléte
- emlőbimbó Paget-kórja vagy bőrt infiltráló tumor
- szinkron vagy előzetes azonos oldali, vagy ellenoldali emlőrák
- besorolást megelőző 5 évben egyéb malignus tumor (kivéve nem melanoma típusú bőrrák vagy maximum FIGO I stádiumú, gyógyult méhnyakrák)
- terhes vagy szoptató nő
- egyidejű, fokozott sugárérzékenység veszélyével járó kongenitális megbetegedés (pl. ataxia teleangiectasia, collagen vascularis betegség)
- megfelelő kooperációt kizáró pszichiátriai megbetegedés
- emlő brachyterápiára technikailag nem alkalmas anatómiájú emlő.

A beteg és tumor jellemzőket a vizsgálat két karja szerint a 8. táblázatban foglaltam össze.

8. táblázat: GEC-ESTRO randomizált vizsgálat - APERT és TERT betegcsoportok jellemzői

Jellemző	APERT csoport (n=633)	TERT csoport (n=551)
Medián életkor (év)	62 (40-92)	62 (40-85)
$\geq 40-50$	91 (14%)	91 (17%)
$> 50-60$	192 (30%)	162 (29%)
$> 60-70$	256 (40%)	202 (37%)
> 70	94 (15%)	96 (17%)

Premenopausa	108 (17%)	92 (17%)
Szöveti típus		
Duktális	453 (72%)	424 (77%)
Lobuláris	85 (13%)	49 (9%)
Tubuláris	38 (6%)	36 (7%)
Mucinózus	14 (2%)	13 (2%)
Papilláris	5 (1%)	4 (1%)
Medulláris	2 (<1%)	1 (<1%)
DCIS	36 (6%)	24 (4%)
Medián tumor méret (mm)	12	12
pTis (DCIS)	36 (6%)	24 (4%)
≤1 (pT1mi)	0 (0%)	4 (1%)
>1; ≤5 (pT1a)	30 (5%)	21 (4%)
>5; ≤10 (pT1b)	187 (30%)	182 (33%)
>10; ≤20 (pT1c)	313 (49%)	262 (48%)
>20; <30 (pT2)	67 (11%)	58 (11%)
Sebészi szélek		
Pozitív	0 (0%)	0 (0%)
Közeli (>0; <2 mm)	0 (0%)	0 (0%)
Ép (≥2 mm)	633 (100%)	551 (100%)
Medián	8	7
Nyirokcsomó státusz		
pN0 (AD)	127 (20%)	118 (21%)
pN0 (SLNB)	470 (74%)	408 (74%)
pN1mi (AD)	5 (1%)	5 (1%)
pNx (cN0)*	31 (5%)	20 (4%)
HG		
1	248 (39%)	217 (39%)
2	319 (50%)	288 (52%)
3	57 (9%)	42 (8%)
NA	9 (1%)	4 (1%)
HR státusz		
ER+/PR+	510 (81%)	447 (81%)

ER+/PR-	69 (11%)	56 (10%)
ER-/PR+	5 (1%)	6 (1%)
ER-/PR-	34 (5%)	29 (5%)
NA	15 (2%)	13 (2%)

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia; NA = nincs adat;
 AD = axilláris disszekció; SLNB = őrszem-nyirokcsomó biopszia; HG = hisztológiai grade;
 HR = hormonreceptor; ER = ösztrogén receptor; PR = progeszteron receptor; *minden esetben DCIS.

5.1.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált, képvezérelt külső besugárzással – az Országos Onkológiai Intézet szekvenciális fázis II vizsgálata

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 sebészi és patológiai módszerek az OOI előző, randomizált vizsgálatában alkalmazottakkal megegyeztek. A tumorágy széleit ebben a vizsgálatban is 4-6 sebészi klippel jelölték a műtét során. Minden betegnél axilláris sebészi „staging” történt őrszem-nyirokcsomó biopsziával (n=58; 96,7%) vagy I-II szintű axilláris disszekcióval (n=2; 3,3%).

A vizsgálatba való besorolás feltételei a következők voltak:

- ≥ 40 éves életkor
- ECOG státusz: 0-1
- várható élettartam > 5 év
- I vagy IIA stádiumú emlőrák (pT1-2 pN0 M0)
- invazív duktális, lobuláris, papilláris, tubuláris, mucinózus vagy medulláris emlőrák
- egygócú (unifokális) emlőrák
- patológiai tumor méret ≤ 30 mm
- mikroszkópiusan ép sebészi szél ≥ 2 mm
- negatív axilláris nyirokcsomó státusz (pN0) – (őrszem-nyirokcsomó biopsziával vagy axilláris disszekcióval)
- tumorágyjelölés sebészi klippekkel
- posztoperatív CT-felvételeken biztonsággal definiálható tumorágy

A besorolást kizáró okok a következők voltak:

- III vagy IV stádiumú emlőrák

- in situ karcinóma (DCIS vagy LCIS)
- multifokális tumor
- ér- vagy nyirokér-betörés
- EIC jelenléte
- emlőbimbó Paget-kórja vagy bőrt infiltráló tumor
- pozitív nyirokcsomó státusz (pN+)
- szinkron vagy előzetes azonos oldali vagy ellenoldali emlőrák
- besorolást megelőző 5 évben egyéb malignus tumor (kivéve bőr basaliomája in situ karcinómája vagy gyógyult in situ méhnyakrák)
- terhes vagy szoptató nő
- egyidejű, fokozott sugárérzékenység veszélyével járó állapotok
- megfelelő kooperációt kizáró pszichiátriai megbetegedés.

A beteg és tumor jellemzőket a vizsgálat két karja szerint a 9. táblázatban foglaltam össze.

9. táblázat: OOI szekvenciális fázis II vizsgálat – 3D-KRT és IG-IMRT betegcsoportok jellemzői

Jellemző	3D-KRT csoport (n=44)	IG-IMRT csoport (n=60)
Oldal		
Jobb	24 (54,5%)	32 (53,3%)
Bal	20 (45,5%)	28 (46,7%)
Tumor lokalizáció (Q)		
Külső-felső	23 (52,3%)	38 (63,3%)
Külső-alsó	5 (11,4%)	9 (15%)
Belső-felső	9 (20,4%)	6 (10%)
Belső-alsó	3 (6,8%)	5 (8,3%)
Centrális	4 (9,1%)	2 (3,3%)
Emlő kosárméret		
A	1 (2,3%)	1 (1,7%)
B	24 (54,5%)	13 (21,6%)
C	14 (31,8%)	33 (55%)
D, D+	5 (11,4%)	13 (21,6%)
Átlagos életkor (év)	63	61
Tartomány	47-77	40-74

Premenopausa	4 (9,1%)	5 (8,3%)
Szöveti típus		
Duktális	40 (91%)	56 (93%)
Lobuláris	2 (4,5%)	1 (2%)
Papilláris	2 (4,5%)	0 (0%)
Tubuláris	0 (0%)	2 (3%)
Mucinózus	0 (0%)	1 (2%)
Tumor méret (mm)		
≤5	1 (2,3%)	2 (3,3%)
>5; ≤10	16 (36,3%)	24 (40%)
>10; ≤20	23 (52,3%)	33 (55%)
>20; ≤30	4 (9,1%)	1 (1,7%)
Medián	12	11
Sebési szélek		
Pozitív	0 (0%)	0 (0%)
Közeli (>0; <2 mm)	0 (0%)	0 (0%)
Ép (≥2-5 mm)	13 (29,6%)	18 (30%)
Ép (>5 mm)	31 (70,4%)	42 (70%)
Nyirokcsomó státusz		
pN0 (AD)	4 (9,1%)	2 (3,3%)
pN0 (SLNB)	40 (90,9%)	58 (96,7%)
HG		
1	25 (56,8%)	42 (70%)
2	13 (29,6%)	17 (28,3%)
3	6 (13,6%)	1 (1,7%)
HR státusz		
ER+/PR+	41 (93,1%)	49 (81,6%)
ER+/PR-	1 (2,3%)	10 (16,7%)
ER-/PR+	1 (2,3%)	0 (0%)
ER-/PR-	1 (2,3%)	1 (1,7%)

3D-KRT = háromdimenziós konformális radioterápia; IG-IMRT = képvezérelt (image-guided) intenzitásmodulált radioterápia; Q = kvadráns; AD = axilláris disszekció; SLNB = őrszemnyirokcsomó biopszia; HG = hisztológiai grade; HR = hormonreceptor; ER = ösztrogén receptor; PR = progeszteron receptor.

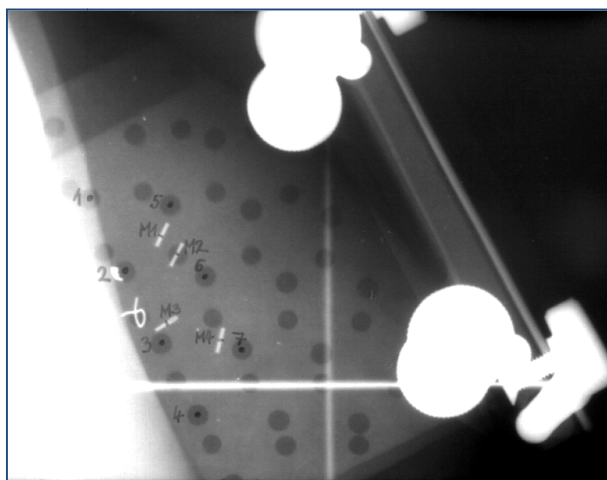
5.2. Sugárterápia, adjuváns szisztémás kezelés, betegkövetés és statisztikai módszerek

5.2.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetségi brachyterápiával

5.2.1.1. Az Országos Onkológiai Intézet nem randomizált vizsgálata

1996 és 1998 között 45 betegnél végeztünk APERT-et szövetségi HDR BT-vel. Az emlőtűzdeléseket a műtét után 4-6 héttel végeztük. A besugárzást minden betegnél microSelectron (Nucletron B.V., Hollandia) HDR afterloading (AL) készülékkel, 10 Ci kezdeti aktivitású ^{192}Ir izotóppal végeztük. A tűzdelés előtt a beteg emlőjére felhelyezett távtartóval („template”) az emlőről szimulációs röntgenfelvételt készítettünk a későbbiekben beszúrandó tűk nézőpontjával megegyező irányból (ún. "needle-eye view”) (5. ábra).

5. ábra: Emlőtűzdelés előtti szimulációs röntgenfelvétel

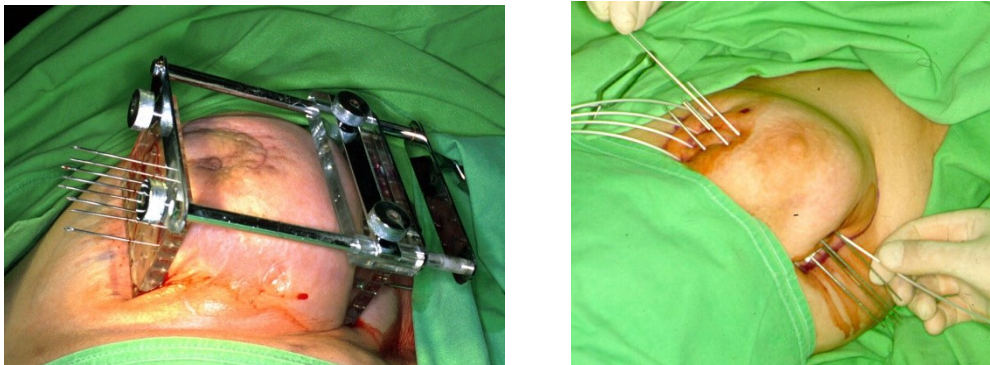


Az emlőn távtartó; M1-M4: tumorágy-jelölések; 1-7: a tervezett 7 tű beszúrási pontjai két síkban elhelyezve.

Az implantátumok térbeli elhelyezését a Párizs-rendszer szabályainak megfelelően határoztuk meg (100). A tumorágy-jelöléseknek megfelelően a bőrfelszínen bejelöltük a tűk be- és kiszúrási pontjait. Céltérfogatnak a titán klippekkel által definiált tumorágyat tekintettük, az anatómiai viszonyoktól függően 1-2 cm-es biztonsági zónával. Az emlőtűzdeléseket intramuszkuláris premedikáció (Dolargan) után a szúrponatok szubkután helyi érzéstelenítésével (Lidocain) végeztük. Ezután 1-3 síkban, 3-10 db trokárt szúrtunk a tumorágyba fix furattávolságú „template” vezetésével (6/a. ábra). Egy-, két- és háromsíkú tűzdelést 3 (6,7%), 34 (75,5%) és 8 (17,8%) betegnél végeztünk. A trokárokat egyenlő oldalú (d=15 mm) háromszög-konfigurációnak megfelelően vezettük az emlőbe. A merev tűk

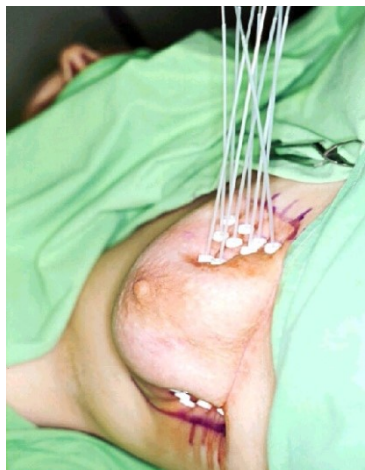
helyére flexibilis, műanyag katétereket helyeztünk (6/b. ábra) és azokat gombok segítségével rögzítettük (6/c. ábra). A konformális, semi-3D brachyterápiás besugárzástervezéshez a Plato v13.3 és v14.0 (Nucletron B.V., Hollandia) tervezőrendszert használtuk. A tüzdelt emlőről kétirányú röntgenfelvételt készítettünk (7/a. és b. ábra). Számítógépes digitalizálás után 3 dimenzióban rekonstruáltuk a tumorágy-jelöléseket, a katétereket, valamint a bőrpontokat. A katétereken belüli aktív megállási pozíciókat és a referenciapontokat individuálisan határoztuk meg a céltérfogatnak megfelelően. Ezután dózispontokra és geometriára történő dózisoptimalizálást („dose optimization on dose points and geometry”) végeztünk (8. ábra). A referenciapontok távolsága a katéterektől 5-14 mm volt és egy adott implantáció során ez katéterről katéterre individuálisan más és más érték lehetett. A bőrmellékhatások megelőzése érdekében az utolsó aktív megállási pozíciók és a bőrfelszín között 10-15 mm távolságot hagytunk.

6/a-b. ábra: Emlőtűzdelés flexibilis AL katéterekkel



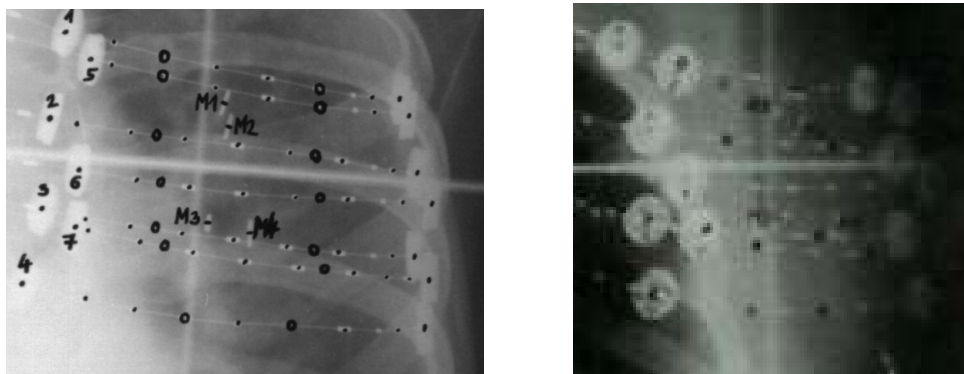
6/a.: Távtartó segítségével 3 síkban 9 trokár a tumorágyban; 6/b.: A trokárak helyére flexibilis AL katétereket vezetünk.

6/c. ábra: Emlőtűzdelés flexibilis AL katéterekkel



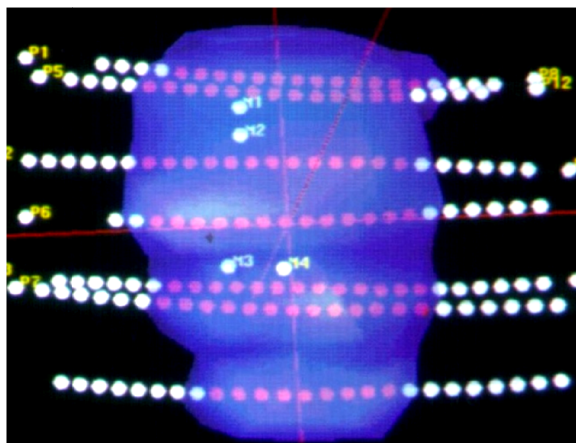
A flexibilis AL katéterek végeit műanyag gombokkal rögzítjük.

7/a-b. ábra: Emlőtűzdelés 7 katéterrel – implantáció utáni kétirányú röntgenfelvétel



M1-M4: tumorágy-jelölések; 1-7: bőrpontok; fekete körök közötti szakaszok: aktív sugárforrás megállási pozíciók.

8. ábra: Emlőtűzdelés flexibilis AL katéterekkel – 3D-s dóziseloszlás



M1-M4: tumorágy-jelölések; P1-P14: bőrpontok; piros pontok: aktív sugárforrás megállási pozíciók; kék: 100%-os izodózis felszín.

A 100%-os izodózis felszínre előírt dózis az első 8 betegnél (17,8%) $7 \times 4,33$ Gy (összdózis: 30,3 Gy), míg a további 37 betegnél (82,2%) $7 \times 5,2$ Gy (összdózis: 36,4 Gy) volt, amit napi kétszeri frakcionálással, az egyes frakciók között minimálisan 6 óra időközzel, 4 nap alatt adtunk le. A tűzdelés napjától kezdve 5 napon át minden beteg preventív antibiotikus kezelésben (ofloxacin vagy ciprofloxacín) részesült. Az elkészült brachyterápiás tervek minőségének értékelésére kumulatív dózis-térfogat hisztogramokat (DVH: „dose-volume histogram”) és a dózis-egyenletlenségi hányadost (DNR: „dose non-uniformity ratio”) használtuk. A DVH-ból meghatároztuk a referencia izodózis által lefedett térfogatot (V100) és a magas dózisú térfogatot (V150; 150%-os izodózis által lefedett térfogat), majd a DNR értékeket a $V150/V100$ hányadossal számítottuk. A V100 és V150 átlagértékei 50 cm^3 (tartomány: $11-82 \text{ cm}^3$) és 24 cm^3 (tartomány: $4-46 \text{ cm}^3$) voltak, azonos sorrendben. A DNR

átlagos értéke 0,45 (tartomány: 0,25-0,57) volt. CT-alapú brachyterápiás besugárzás-tervezésre ebben a vizsgálatban még nem volt lehetőségünk. Mindössze 4 betegnél (8,9%) készítettünk a tűzdelés után (ún. „postimplant”) CT-felvételeket, de ezeket a besugárzás-tervezéshez még nem tudtuk felhasználni, mivel az akkoriban rendelkezésre álló brachyterápiás tervezőrendszerünk még nem volt alkalmas az anatómiai alapú dóziseloszlások és DVH-k számítására.

A retrospektív, illesztett kontrollos, összehasonlító vizsgálatunkhoz 80 olyan teljesemlő-besugárzással (+/- tumorágy „boost”-tal) kezelt beteget választottunk ki az OOI Sugárterápiás Osztályának adatbázisából, akik az APERT kezeléseknél alkalmazott besorolási kritériumoknak teljes egészében megfeleltek volna. Ezeket a betegeket az osztályunkon párhuzamosan futó prospektív, randomizált „boost” vizsgálatunkból válogattuk ki (96). A „boost” vizsgálatunkba 1995 és 1998 között besorolt 621 betegből 80 felelt meg az APERT beválogatási feltételeinek (lásd 6. táblázat). Minden beteg CT alapján tervezett TERT-ben részült telekobalttal vagy 6-9 MV fotonnal. A TERT medián összdózisa konvencionális frakcionálással (2 Gy/nap, 5 frakció/hét) 50 Gy (tartomány: 46-52 Gy) volt. Harminchat (45%) beteg tumorágy „boost” besugárzásban is részesült 10-16 Gy elektron (n=31) vagy 3 x 4,75 Gy szövetközi HDR BT (n=5) formájában.

A betegek adjuváns szisztémás kezelését mindig az érvényben lévő intézeti protokoll szerint végeztük. Az 1998-as St. Gallen Konszenzus Konferencia előtt az I. stádiumú (pT1 pN0 M0) emlőrákos betegek adjuváns gyógyszeres kezelése még opcionális volt, így az APERT és TERT csoportban mindössze 7 (16%) és 13 (16%) beteg részesült kemo- vagy hormonterápiában (101). Az alkalmazott adjuváns szisztémás kezelés részleteit a 10. táblázatban foglaltam össze.

10. táblázat: OOI nem randomizált vizsgálat – Adjuváns szisztémás kezelés

Kezelés	APERT csoport (n=45)	TERT csoport (n=80)
TAM	7 (16%)	8 (10%)
CMF	0 (0%)	5 (6%)
Nem volt	38 (84%)	67 (84%)

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia;
TAM = tamoxifen; CMF = cyclophosphamid, methotrexate, fluorouracil.

A túlélő betegek medián követési ideje az összehasonlító vizsgálatban 11,1 év (tartomány: 112-144 hónap) volt. Az APERT csoportban további követés után, az utolsó feldolgozás idején a betegek medián követési ideje 13,25 év (tartomány: 52-180 hónap) volt. A betegeket az első két évben 3 havonta, utána félévente, majd öt év után évente ellenőriztük. Panasz- és tünetmentes betegeknél mammográfiát, emlő és hasi UH-t, mellkas röntgent és laborvizsgálatokat évente egyszer végeztünk. Bizonytalan vagy ellentmondásos mammográfiás és emlő UH lelet esetén emlő MRI vizsgálatot és/vagy core-biopsziát végeztünk. Lokális recidívának az azonos oldali emlőben kimutatott daganatot tekintettük, amit minden esetben szövettani vizsgálattal igazoltunk. A tumorágyban vagy a tumorágy-jelölésektől 2 cm-es távolságon belül kialakult daganatkiújulást tumorágy recidívának, míg az ettől távolabbi helyi daganatkiújulásokat tumorágyon kívüli recidívának (ún. „elsewhere failure”) tekintettük.

A kozmetikai eredményeket és a késői radiogén mellékhatásokat az APERT csoportban prospektíven követtük és feljegyeztük. A kontroll csoportból a retrospektív feldolgozás idején 63 betegnél (78,8%) álltak rendelkezésre a kozmetikai eredményre és késői mellékhatásokra vonatkozó adatok. A kozmetikai eredményeket a Harvard-kritériumok alapján 4 fokozatú beosztás (kiváló-jó-megfelelő-rossz), míg a késői bőr és parenchymás mellékhatásokat az RTOG/EORTC (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) beosztás alapján osztályoztuk (102-103). A tünetmentes zsírnekrózissal járó eseteket a kontroll mammográfiás filmek gondos tanulmányozása alapján jegyeztük fel.

A statisztikai feldolgozáskor minden túlélési időt a műtét időpontjától számítottunk. Elsődleges végpontnak a korai szövődeményeket (hematóma, vérzés, infekció) és az azonos oldali emlőben kialakuló (invazív vagy in situ) recidívát tekintettük. A másodlagos végpontok a következők voltak: regionális recidíva, távoli áttét, ellenoldali (invazív és in situ) emlőrák, emlőrák okozta elhalálozás, késői irradiációs mellékhatások, kozmetikai eredmény. A lokális daganatmentes, betegségmentes és emlőrák-specifikus túlélés valószínűségét Kaplan és Meier módszerével számítottuk, a túlélési különbségeket log-rank teszttel hasonlítottuk össze (104). A kozmetikai eredmények és késői mellékhatások különbségeit Fisher-exact teszttel elemeztük. Statisztikailag szignifikáns különbséget $p \leq 0,05$ érték, nem szignifikáns trendet pedig $p > 0,05$ és $\leq 0,10$ érték között állapítottunk meg. Statisztikai elemzésre a SOLO szoftvert (Department of Biometrics, University of California, Los Angeles, CA) használtuk. A vizsgálati protokollt az OOI helyi etikai bizottsága elfogadta és a betegek tájékoztatást követően önkéntesen vettek részt a vizsgálatban.

5.2.1.2. Az Országos Onkológiai Intézet randomizált vizsgálata

1998 és 2004 között a vizsgálat APERT karjára sorolt 128 betegből 88 (69%) szövetközi HDR BT-ben részesült, míg 40 betegnél (31%) – az emlőtűzdelés technikai kontraindikációja miatt – a tumorágy egyedüli elektron besugárzását végeztük el. Az emlőtűzdelések és a besugárzástervezés technikája megegyezett az előző, nem randomizált vizsgálatban alkalmazottakkal. Egy-, két-, három- és négysíkú tűzdelést 1 (1%), 47 (54%), 38 (44%) és 1 (1%) betegnél végeztünk. A behelyezett katéterek számának középértéke 9 (tartomány: 4-13) volt. A katéterek közötti távolság kezdetekben 15 mm, később – a dózishomogenitás javítása érdekében – 13 mm volt. A referenciapontok távolsága a katéterektől 4-12 mm volt és katéterről katéterre változhatott. Ebben a vizsgálatban a 100%-os izodózis felszínre protokoll szerint előírt 7 x 5,2 Gy dózist 85 beteg (97%) kapta meg, amit napi kétszeri frakcionálással, az egyes frakciók között minimálisan 6 óra időközzel, 4 nap alatt adtunk le. Egy beteg (1%) csak 6 x 5,2 Gy brachyterápiában részesült, mivel a kezelés során kialakult G3 akut bőr mellékhatás miatt a hetedik frakció leadásától eltekintettünk. Egy másik beteg (1%) a kezelőorvos egyéni döntésére vizsgálati protokollon kívüli frakcionálással (6 x 6,64 Gy) kapta a kezelést. Egy további beteg (1%) a BT elvégzését végül negálta, mert sugárkezelés helyett a komplettáló masztektómiát választotta. Az elvégzett 87 HDR brachyterápiánál a V100 és V150 átlagértékei 63 cm³ (tartomány: 27-120 cm³) és 24 cm³ (tartomány: 7-56 cm³) voltak, azonos sorrendben. A DNR átlagos értéke 0,38 (tartomány: 0,21-0,63) volt. A 87-ből 17 betegnél (20%) készítettünk a tűzdelés után (ún. „postimplant”) CT-felvételeket, de ezeket még mindig nem a besugárzástervezéshez, hanem a céltérfogat lefedettségének dokumentálására és a későbbiekben bevezetett CT-alapú brachyterápiás tervezés technikájának kifejlesztésére használtuk. A céltérfogat 100%-os referencia izodózis felülettel való lefedettsége (ún. „coverage index; CI) ennél a 17 betegnél átlagosan 70% volt (105).

Az APERT karon teleterápiával kezelt betegeket (n=40) 6-15 MeV energiájú, direkt elektron mezővel kezeltük, 5 hét alatt leadott medián 50 Gy (tartomány: 42-50 Gy) összdózissal, konvencionális frakcionálással. A céltérfogatnak (tumorágy +1,5-2 cm-es biztonsági zóna) megfelelő mezőméretet CT-alapú besugárzástervezéssel és/vagy röntgenszimulátorral határoztuk meg. Elektronbesugárzás esetén a dózist a 80%-os izodózis görbére írtuk elő.

A TERT karon kezelt betegek (n=130) közül 29 beteg (22%) telekobalt, míg 100 beteg (77%) 6-9 MV fotonbesugárzásban részesült; 1 beteg (<1%) sugárkezelést nem kapott, mivel annak tervezett megkezdése előtt távoli áttét igazolódott. A teljesemlő-besugárzást minden betegnél CT alapján tervezett, ékelt, tangenciális mezőkből végeztük. A dózist az izocentrum

dózisának 95%-ára írtuk elő. A TERT medián dózisa 50 Gy (tartomány: 42-50 Gy) volt. Egy beteg (<1%) a kezelési protokoll előírása ellenére 16 Gy elektron „boost” besugárzást is kapott. Regionális sugárkezelést egy betegnél sem végeztünk.

Az adjuváns gyógyszeres kezelések részleteit a két kezelési karon a *11. táblázatban* foglaltam össze. A betegek szisztémás kezelését az érvényben lévő intézeti protokoll szerint végeztük. 1999-től minden 10 mm-nél nagyobb tumor miatt kezelt beteg kapott adjuváns gyógyszeres kezelést, így összességében az APERT karon 89 beteg (70%), míg a TERT karon 94 beteg (72%) részesült kemo- és/vagy hormonterápiában. A hormonterápia TAM vagy aromataz inhibitor (AI) volt, gosereline acetáttal (GOS) vagy anélkül. A sugárkezelés előtt adjuváns kemoterápiában összesen 7 beteg (2,7%) részesült. A TERT karon egy további beteg (<1%) a sugárkezelés megkezdése előtt jelentkező távoli áttét miatt sugárkezelés helyett palliatív kemoterápiát kapott (ezt a 11. táblázatban nem tüntettem fel).

11. táblázat: OOI randomizált vizsgálat – Adjuváns szisztémás kezelés

Kezelés	APERT kar (n=128)	TERT kar (n=130)
HT	87 (68,0%)	89 (68,5%)
TAM	49 (38,3%)	53 (40,8%)
TAM + GOS	15 (11,7%)	12 (9,2%)
AI	23 (18,0%)	23 (17,7%)
AI + GOS	0 (0%)	1 (0,8%)
KT	2 (1,6%)	2 (1,5%)
CMF	1 (0,8%)	0 (0%)
AC	1 (0,8%)	2 (1,5%)
KT + HT	0 (0%)	3 (2,3%)
CMF + TAM	0 (0%)	2 (1,5%)
AC + TAM	0 (0%)	1 (0,8%)
Nem volt	39 (30,5%)	36 (27,7%)

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia; HT = hormonterápia; TAM = tamoxifen; GOS = gosereline acetát; AI = aromataz inhibitor; KT = kemoterápia; CMF = cyclophosphamid, methotrexate, fluorouracil; AC = anthracyclin, cyclophosphamid.

A túlélő betegek medián követési ideje 10,2 év (tartomány: 18-162 hónap) volt. A betegek követési protokollja, valamint a késői mellékhatások és kozmetikai eredmények

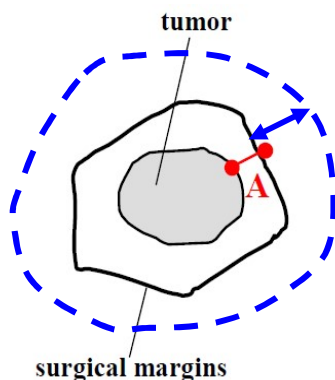
értékelésére használt módszerek megegyeztek az előző, nem randomizált vizsgálatban alkalmazottakkal.

A két kezelési karon a túlélések statisztikai elemzését a kezelési intenció alapján végeztük (ún. „intent-to-treat” analízis). A túlélési időt a műtét időpontjától számítottuk. Elsődleges végpontnak az azonos oldali emlőben kialakuló (invazív vagy in situ) recidívát tekintettük. A másodlagos végpontok a következők voltak: regionális recidíva, távoli áttét, ellenoldali (invazív és in situ) emlőrák, emlőrák okozta elhalálozás, késői irradiációs mellékhatások, kozmetikai eredmény. A kezelés előtti diszkrét változókat a két kar között khinégyszet próbával, míg a folytonos változókat Mann-Whitney kétmintás teszttel hasonlítottuk össze. A túlélési görbéket Kaplan és Meier módszerével számítottuk és kétoldalas log-rank teszttel hasonlítottuk össze (104). Statisztikailag szignifikáns különbséget $p \leq 0,05$ érték esetén állapítottunk meg. Az események valószínűségét a Kaplan-Meier becslések alapján a 95%-os konfidencia intervallummal (CI) együtt adtuk meg. A kozmetikai eredmények és késői mellékhatások különbségeit Fisher-exact teszttel elemeztük. Statisztikai elemzésre a SOLO szoftvert használtuk. A vizsgálati protokollt az OOI helyi etikai bizottsága elfogadta és a betegek tájékoztatást követően önkéntesen vettek részt a vizsgálatban.

5.2.1.3. A GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group multicentrikus, randomizált vizsgálata 2004 és 2009 között az APERT karon 633 betegnél végeztünk szövetségi HDR (n=511) vagy PDR (n=119) BT-t (3 betegnél nem volt információ az alkalmazott dózisteljesítményről). Az emlőtűzdeléseket a műtét után 12 héten belül végeztük; kemoterápia alkalmazása esetén pedig az utolsó citosztatikus kezelési ciklus után 4 héten belül. Az implantációk technikájában minden centrum a saját tapasztalatai alapján legjobban bevált módszert alkalmazhatta. A résztvevő központok egy részében rövid altatásban, más részében helyi érzéstelenítésben végeztük a tűzdeléseket. Tumorágy-jelölések esetén megengedett volt az implantációs geometria előtervezése szimulációs röntgenfelvételek alapján. Klippek hiányában azonban UH- vagy CT-felvételek alapján terveztük meg a céltérfogat megfelelő ellátásához szükséges tűzdelési síkok és katéterek számát és térbeli elhelyezését. A tűzdelés után a besugárzástervezést CT alapján végeztük. A BT céltérfogatát a részletes szövettani leletben hat irányban megadott mikroszkópos szél ismeretében minden irányban individuálisan határoztuk meg (9. ábra). A protokoll szerint a BT céltérfogata az eredeti tumor körüli 2 cm-es zónát foglalta magában, ami azt jelentette, hogy a sugárterápiás biztonsági zóna (kék nyíl) és a mikroszkóposan ép sebészi szél (piros pontokkal határolt vonal) összegének minden irányban 20 mm-nek kellett lennie. Amennyiben, például laterális irányban a mikroszkópos

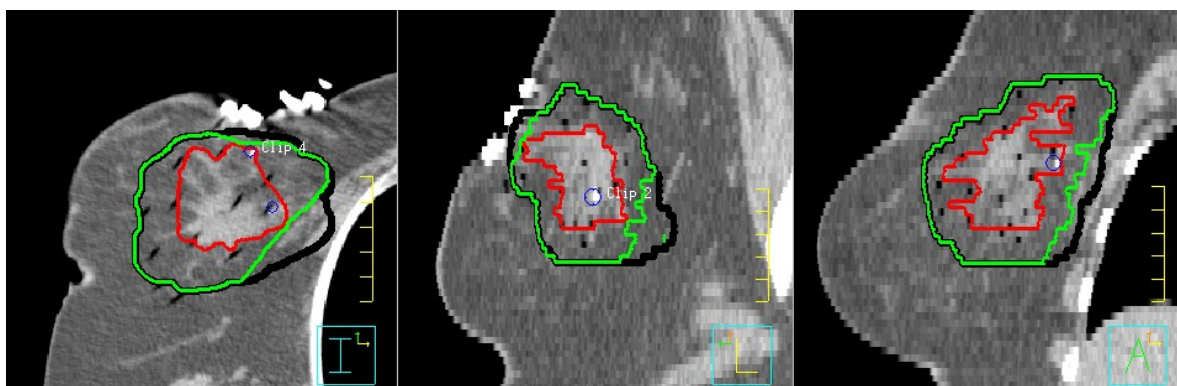
sebészi szél 13 mm volt, úgy ebben az irányban a tumorág kiterjesztése 7 mm volt. Erre azért volt szükség, mert a klinikai gyakorlatban az emlőmegtartó műtét során az eltávolított daganat soha nem koncentrikusan, a tér minden irányában egyenlő szélességű ép sebészi széllal történik. A tumorág megfelelő kiterjesztését követően a céltérfogatot a bőrfelszín alatt 5 mm-rel, illetve a pectoralis fasciájának megfelelően korlátoztuk (10. ábra).

9. ábra: Az emlő brachyterápia céltérfogat meghatározásának sematikus ábrája



Szürke terület: tumor; fekete vonal: eltávolított specimen; kék szaggatott vonal: céltérfogat; piros pontokkal határolt vonal (A): mikroszkópos ép sebészi szél; kék nyilak által határolt vonal: sugárterápiás biztonsági zóna.

10. ábra: Emlőtűzdelés céltérfogatának meghatározása posztimplantációs CT alapján



Piros vonal: tumorág; fekete vonal: tumorág kiterjesztése minden irányban megfelelő biztonsági zónával; zöld vonal: céltérfogat (kiterjesztett tumorág a bőr alatti 5 mm-es zónának és a pectoralis izom felszínének megfelelő korlátozással).

A dóziselőírás az átlagos középponti dózis (ún. „mean central dose”; MCD) 80-90%-ára történt. Az anatómiai DVH-k elemzése során a következő dóziselőírási feltételeknek kellett megfelelni:

- Dózislefedettség (ún. „coverage index”) $\geq 0,9$, ami azt jelentette, hogy a referencia izódózisnak minimálisan a céltérfogat 90%-át magában kellett foglalnia;

- DNR (V150/V100) $\leq 0,35$;
- Maximális bőrdózis < 70%.

Fentiek együttes teljesülése biztosította a céltérfogat megfelelő ellátását elfogadható dózis inhomogenitás és a bőr mellékhatások alacsony szinten tartása mellett (11. ábra).

Az előírt dózis HDR BT esetén 8 x 4 Gy (összdózis: 32 Gy; n=451) vagy 7 x 4,3 Gy (összdózis: 30,3 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. Minden brachyterápiás betegnél a teljes előírt dózis leadásra került. A referencia izodózis által lefedett térfogat átlagosan 81 cm³ (tartomány: 7-275 cm³) volt.

A TERT karon kezelt betegek (n=551) 4-10 MV fotonbesugárzásban részesültek. A teljesemlő-besugárzást minden betegnél CT alapján tervezett, ékelt, tangenciális mezőkből végeztük. A dózist az ICRU 50 (International Commission of Radiation Units and Measurements) ajánlásainak megfelelően írtuk elő. A TERT dózisa 50-50,4 Gy volt, 1,8 vagy 2 Gy napi frakciókkal. A tumorágy 10 Gy dózisu (5 x 2 Gy) kiegészítő („boost”) besugárzását minden betegnél elektronnal végeztük. A „boost” dózist a maximális dózis (D_{max}) 85%-ára írtuk elő.

11. ábra: Emelő brachyterápia CT-alapú besugárzási terve a dóziseloszlással



Vastag piros vonal: céltérfogat; vékony piros vonal: referencia (100%) izodózis; zöld vonal: 50%-os izodózis; sárga vonal: 150%-os izodózis; világoskék vonal: 200%-os izodózis.

A „boost” mezők felhelyezését és a megfelelő elektronenergia megválasztását CT alapú besugárzástervezés vagy szimulációs röntgenlokalizáció alapján végeztük. A TERT karon 551 betegből 541 (98%) kapta meg a teljes előírt dózist (50 Gy + 10 Gy „boost”), míg 10 további beteg (2%) 50 és 60 Gy közötti összdózisban részesült. Regionális sugárkezelést egy betegnél sem végeztünk.

A betegek adjuváns szisztémás kezelését a sugárkezelést végző központban érvényes helyi intézeti protokoll szerint végeztük. Általánosságban a hormonreceptor negatív és premenopausalis betegek kemoterápiában, míg a hormonreceptor pozitív betegek antiösztrogén kezelésben részesültek, így összességében az APERT karon 572 beteg (90%), míg a TERT karon 505 beteg (92%) részesült kemo- és/vagy hormonterápiában. Az adjuváns gyógyszeres kezelések részleteit a két kezelési karon a 12. táblázatban foglaltam össze.

12. táblázat: GEC-ESTRO randomizált vizsgálat – Adjuváns szisztémás kezelés

Kezelés	APERT kar (n=633)	TERT kar (n=551)
HT		
Igen	549 (87%)	482 (87%)
Nem	82 (13%)	69 (13%)
NA	2 (<1%)	0 (0%)
KT		
Igen	63 (10%)	65 (12%)
Nem	568 (90%)	486 (88%)
NA	2 (<1%)	0 (0%)

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia;
HT = hormonterápia; KT = kemoterápia; NA = nincs adat.

A betegek medián követési ideje 6,6 év („inter-quartile range”; IQR: 5,8-7,6 év). A betegeket az első két évben 3 havonta, utána félévente, majd öt év után évente ellenőriztük. Panasz- és tünetmentes betegeknél mammográfiát az első két évben félévente, majd évente végeztünk. A kozmetikai eredményeket és a késői radiogén mellékhatásokat prospektíven követtük és feljegyeztük. A kozmetikai eredmények objektív megítélhetősége érdekében a műtét után, de még a sugárkezelés megkezdése előtt, majd évente digitális fénykép-felvételeket készítettünk minden betegről. A kozmetikai eredményeket egymástól függetlenül mind a betegek, mind a kezelő orvosok értékelték a Harvard-kritériumok alapján (kiváló-jó-megfelelő-rossz), míg a késői bőr és parenchymás mellékhatásokat az RTOG/EORTC beosztás alapján osztályoztuk (102-103). A betegek emlőfájdalmát a Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0) alapján ugyancsak feljegyeztük. A betegekkal a sugárkezelés megkezdése előtt, majd évente általános és emlődaganatra vonatkozó életminőségi kérdőíveket (EORTC QLC-C30 és QLQ-BR23) töltöttük ki (106-107).

A vizsgálat elsődleges végpontja az első emlőrákos eseményként jelentkező, azonos oldali emlőben jelentkező helyi daganatkiújulás volt. A túlélési időt a műtét időpontjától számítottuk. A vizsgálat tudományos hipotézise szerint az emlőmegtartó műtét után végzett APERT nem jár klinikai szempontból lényegesnek tekinthetően emelkedett helyi daganatkiújulási aránnyal (ún. „non-relevant non-inferiority” vizsgálat) a hagyományos teljesemlőbesugárzáshoz képest. A „non-inferioritás” megállapításához szükséges különbség küszöbértékét a helyi daganatkiújulás arányának maximum 3%-os emelkedésében határoztuk meg, amit a jelenleg érvényes, „non-inferioritás” vizsgálatokra vonatkozó ajánlásoknak megfelelően a két karon becsült 5 éves lokális recidíva arány 95%-os konfidencia intervallumainak (95% CI) összevetésével elemeztünk. Az elsődleges analízis során nem az allokációnak megfelelően (ún. „intent-to-treat” elemzés) hasonlítottuk össze a vizsgálat két karjának eredményeit, mivel „non-inferioritás” vizsgálatokban ez az esetek egy részében elfedheti az egyébként létező különbségeket. Ennek elkerülésére a valójában megkapott kezelések alapján (ún. „as treated” elemzés) végeztük az eredmények elsődleges értékelését, de másodlagosan megadtuk az „intent-to-treat” analízis eredményeit is. A másodlagos végpontok a következők voltak: regionális recidíva, távoli áttét, ellenoldali emlőrák, emlőrák okozta elhalálozás, elhalálozás bármely okból, késői irradiációs mellékhatások, kozmetikai eredmény. A túlélési görbéket Kaplan és Meier módszerével számítottuk és kétoldalas log-rank teszttel hasonlítottuk össze (104). Statisztikailag szignifikáns különbséget $p \leq 0,05$ érték esetén állapítottunk meg. Az események valószínűségét a Kaplan-Meier becslések alapján a 95%-os konfidencia intervallummal együtt adtuk meg. A csoport allokáció hatását az események kumulatív incidenciájára a Fine és Gray tesztekkel vizsgáltuk. A kozmetikai eredmények és késői mellékhatások különbségeit Fisher-exact teszttel elemeztük. Statisztikai elemzésre az *R* statisztikai szoftvert (3.1.3. verzió) használtuk.

A vizsgálati protokollt minden résztvevő központ helyi etikai bizottsága, illetve Magyarországon az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB) jóváhagyta. A betegek tájékoztatást követően önkéntesen vettek részt a vizsgálatban. A vizsgálatot a „ClinicalTrials.gov” honlapon NCT00402519 azonosítási számon regisztráltuk. A klinikai vizsgálat elvégzésére a Német Ráksegély Alapítvány („Deutsche Krebshilfe”) anyagi támogatásával nyílt lehetőségünk, de a támogatóknak nem volt szerepük és ráhatásuk a vizsgálati protokoll összeállítására, az adatgyűjtésre, az eredmények értékelésére és az azokból született közlemények tartalmára sem.

5.2.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált, képvezérelt külső besugárzással – az Országos Onkológiai Intézet szekvenciális fázis II vizsgálata

A fázis II vizsgálatba 2006 és 2014 között összesen 104 betegnél végeztünk külső besugárzással gyorsított részleges emlőbesugárzást. A vizsgálat első részében, 2006 és 2011 között 44 betegnél 3D-KRT-vel, majd 2011 és 2014 között további 60 betegnél IG-IMRT-vel végeztük az APERT-et. A besorolás előtt minden esetben topometriai CT-vizsgálatot végeztünk annak megállapítására, hogy a tumorágy megfelelő minőségben definiálható-e. A besugárzástervezéshez használt CT-szeletek 3 mm-es szeletvastagsággal készültek, hanyatt fekvő helyzetben, reprodukálható, kartartóval ellátott fektető rendszer alkalmazásával. A tervezési CT-vizsgálat során a betegek bőrére 4 pontszerű jelet tetováltunk, amelyeket a CT elkészítése előtt sugárfogó fémmarkerekkel jelöltünk meg. A klinikai céltérfogat („clinical target volume”; CTV) meghatározása ebben a vizsgálatban is a szövettani leletben 6 irányban megadott ép, mikroszkópos sebési szél alapján történt. CTV-nek a klippekkel jelölt tumorágyat tekintettük megfelelő biztonsági zónával (CTV = tumorágy + 20 mm – ép sebési szél mm-ben). A napi beállítási pontatlanság (ún. „set-up error”) és a légzési elmozdulások kompenzálására a tervezési céltérfogatot („planning target volume”; PTV) a CTV minden irányban történő 5 mm-es kiterjesztésével nyertük. Tekintettel arra, hogy az így nyert PTV – a tumorágy lokalizációjától és az anatómiai viszonyoktól függően – bizonyos esetekben túlterjedhet a beteg kontúrjain, a besugárzási tervek kiértékeléséhez egy ún. PTV_{EVAL}-t hoztunk létre, amelynél a PTV-t korlátoztuk a bőr alatti 5 mm-es zónával és a mellkasfal/tüdőszövet határán. A tumorágy, CTV, PTV és PTV_{EVAL} fenti szabályok szerinti meghatározását a 12. ábrán szemléltettem.

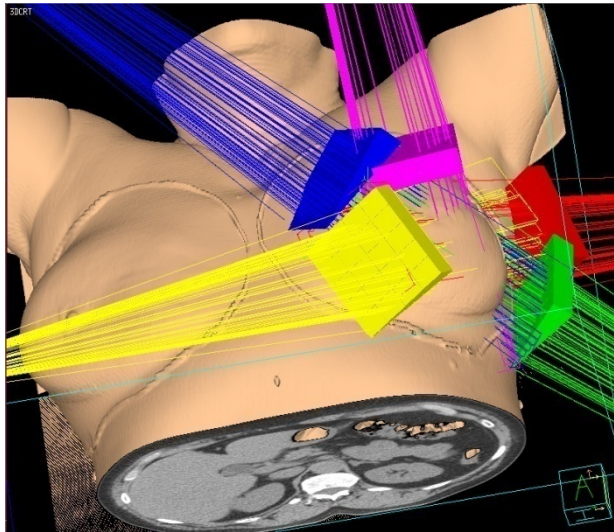
A 3D-KRT (n=44) során 3-5 mezős, izocentrikus, irreguláris, non-koplanáris fotonmezőket alkalmaztunk (13. ábra). A megfelelő terv kiválasztása a DVH-k kiértékelése alapján történt, a céltérfogatokra (CTV és PTV_{EVAL}), illetve a védendő szervekre meghatározott dóziskövetelmények figyelembevételével. A céltérfogatok és kritikus szervek dózis-térfogat követelményeit, illetve az általunk számított dozimetriai paramétereket a 13. táblázatban foglaltam össze. Az ezeknek megfelelő CT-alapú dóziseloszlást a 14. ábra szemlélteti.

12. ábra: Céltérfogatok CT alapú meghatározása 3D-KRT-vel és IG-IMRT-vel végzett parciális emlőbesugárzáshoz



Piros vonal: tumorág; zöld vonal: CTV; kék vonal: PTV; sárga vonal: PTV_{EVAL}.

13. ábra: Mezőelrendezés 3D-KRT-vel végzett APERT-hez



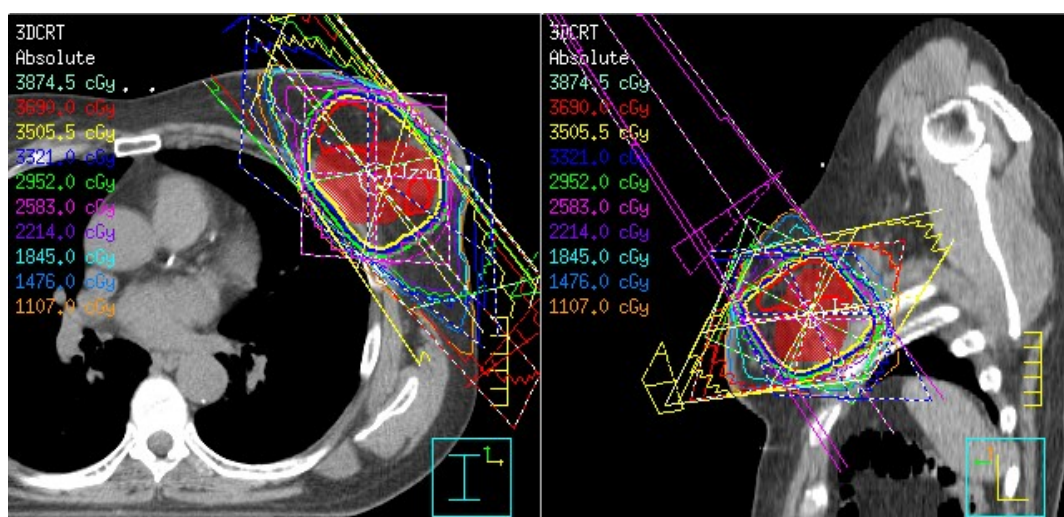
5 ékelt, non-koplanáris fotonmező.

13. táblázat: A céltérfogat és kritikus szervek dózis-térfogat előírásai IMRT-vel végzett akcelerált parciális emlőbesugárzásnál

	Dózis-térfogat követelmény	Számított dozimetriai paraméterek
Céltérfogatra vonatkozó paraméterek		PTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max}
		CTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max}
PTV-lefedettség	V95PTV _{EVAL} = 100% (a PTV _{EVAL} -t a 95%-os izodózis-felület lefedje)	
Dózishomogenitás	D _{min} (PTV _{EVAL}) ≥ 95% és D _{max} (PTV _{EVAL}) ≤ 110%	
Kritikus szervekre vonatkozó paraméterek		
Azonos oldali emlő	V100 _{emlő} ≤ 35% és V50 _{emlő} ≤ 60%	V100, V50
Azonos és ellenoldali tüdő	V30 _{tüdő} ≤ 20%	átlagos tüdő dózis (MLD), V10, V30, D10, D20, D1/3
Szív (jobb oldali tumornál)	V15 _{szív} ≤ 10%	átlagos szívdózis (MHD), V5, D5, V15, D10
Szív (bal oldali tumornál)	V5 _{szív} ≤ V5 _{tang}	

PTV: tervezési céltérfogat; PTV_{EVAL}: a besugárzási tervek kiértékeléséhez használt tervezési céltérfogat = PTV korlátozva a bőr alatt 5 mm-re, ill. a mellkasfal/tüdőszövet határán; D_{min}= minimális dózis; D_{max}= maximális dózis. V100_{emlő}≤35%: azonos oldali emlőtérfogat maximum 35%-a kapja meg az előírt dózist. V50_{emlő}≤60%: azonos oldali emlőtérfogat maximum 60%-a kapja meg az előírt dózis felét. V30_{tüdő}≤20%: azonos oldali tüdőterfogat maximum 20%-a kapja meg az előírt dózis 30%-át. V15_{szív}≤10%: szívtérfogat maximum 10%-a kapja meg az előírt dózis 15%-át. V5_{szív}≤V5_{tang}: az előírt dózis 5%-ával besugárzott szívtérfogat kisebb, mint a konvencionális tangenciális mezős teljes emlőbesugárzásnál.

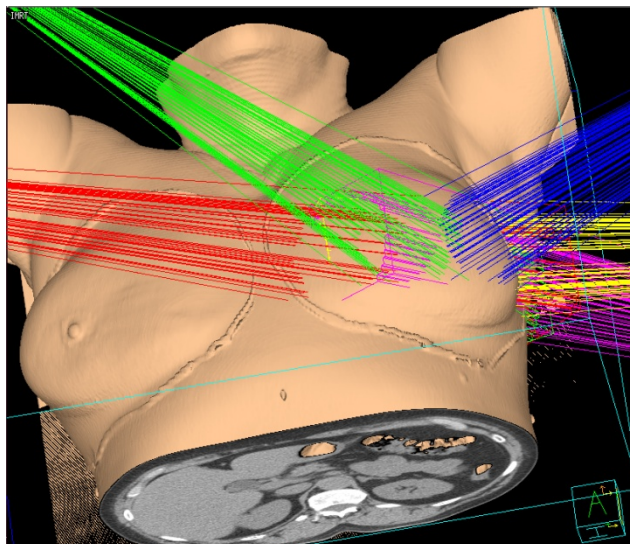
14. ábra: 3D-KRT-vel végzett APERT abszolút dóziseloszlása transzverzális és szagittális CT szeleten



Piros áttetsző („colour-washed”) terület: PTV; Piros vonal: referencia izodózis (36,9 Gy).

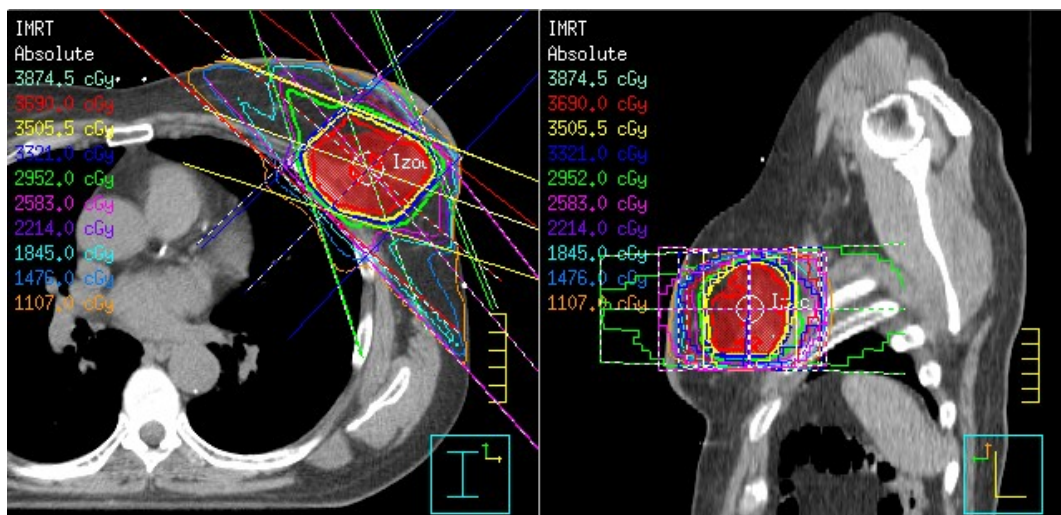
Képzérelt, intenzitás modulált sugárkezelés (IG-IMRT; n=60) során ún. „step-and-shoot” IMRT technikával, 4-5 koplanáris fotonmezővel és átlagosan 30 szegmensből végeztük a besugárzást (15. és 16. ábra).

15. ábra: Mezőelrendezés IG-IMRT-vel végzett APERT-hez



5 koplanáris fotonmező.

16. ábra: IG-IMRT-vel végzett APERT abszolút dóziseloszlása transzverzális és szagittális CT szeleten

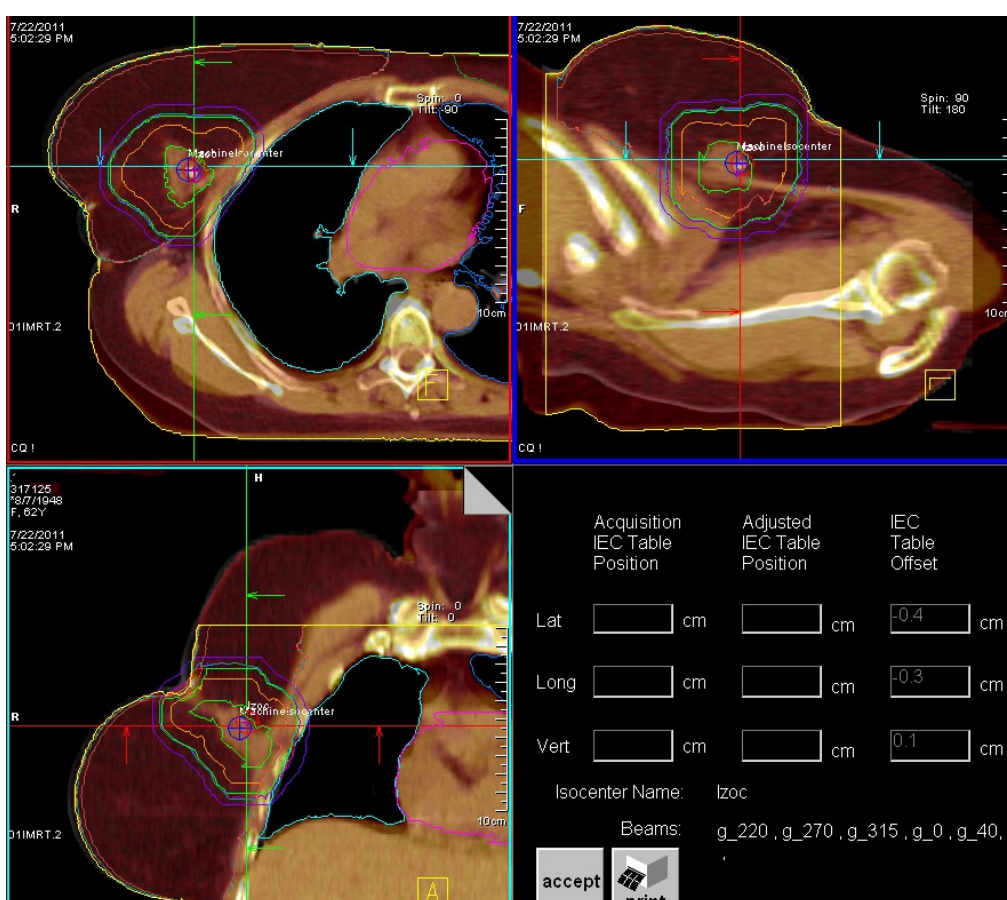


Piros áttetsző („colour-washed”) terület: PIV; Piros vonal: referencia izodózis (36,9 Gy).

A képzérelt kezelések előtt az oldal- és hosszirányú lézerekkel a betegre tetovált referencia bőrpontokra álltunk rá. A besugárzási terv alapján a referenciapont és a besugárzási középpont (izocentrum) laterális, longitudinális és vertikális irányú eltérése szerint a kezelőasztalt úgy mozgattuk el, hogy a lézerek az izocentrumra mutattak. A beteg a

beállított izocentrumot 3 db gömb alakú sugárfogó bőrmarkerrel megjelöltük, majd valamennyi frakció előtt az asztalt a beteggel együtt 180 fokkal elforgatva, a kezelőhelyiségben lévő, sínen mozgó kilovolts CT-vel sorozatképeket készítettünk a céltérfogat környékéről. Ezt követően képfúziós szoftver segítségével a lágyszövet- és csontos anatómia alapján automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT-képekre, majd három irányban (laterális, longitudinális és vertikális) meghatároztuk a betegbeállítás hibáját és a kezelőasztal ennek megfelelő automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk (17. ábra).

17. ábra: Tervezési és verifikációs CT-felvételek fúziója IG-IMRT-vel végzett APERT során a napi beállítási pontatlanságok javításához



Jobbra lent a tér 3 irányában regisztrált beállítási pontatlanság cm-ben (Lat: -0,4; Long: -0,3; Vert: 0,1)

A dózist mind a 3D-KRT, mind az IG-IMRT esetén az ICRU pontra (izocentrum; 100%) írtuk elő. A PTV-re leadott összdózis minden betegnél 36,9 Gy volt, 9 frakcióra elosztva (9 x 4,1 Gy). A besugárzást 5 egymást követő napon, az első nap kivételével napi két, minimum 6 órás különbséggel leadott frakcióval végeztük. 3D-KRT esetén az 1., 2., 5. és 8. kezelési frakciónál elektronikus mezőellenőrzést végeztünk. A betegek szisztémás kezelését az OOI kezelési protokollja alapján végeztük, amit a 14. táblázatban foglaltam össze.

14. táblázat: OOI fázis II vizsgálat – Adjuváns szisztémás kezelés

Kezelés	3D-KRT csoport (n=44)	IG-IMRT csoport (n=60)
HT	40 (90,9%)	58 (96,7%)
AI	32 (72,7%)	49 (81,7%)
TAM	6 (13,6%)	5 (8,3%)
TAM + GOS	2 (4,5%)	4 (6,7%)
KT	1 (2,3%)	1 (1,7%)
AC/EC	1 (2,3%)	1 (1,7%)
KT + HT	2 (4,5%)	0 (0%)
AC + TAM + GOS	2 (4,5%)	0 (0%)
Nem volt	1 (2,3%)	1 (1,7%)

3D-KRT = 3 dimenziós konformális radioterápia; IG-IMRT = képvezérelt („image-guided”), intenzitásmodulált radioterápia; HT = hormonterápia; AI = aromataz inhibitor; TAM = tamoxifen; GOS = gosereline acetát; KT = kemoterápia; AC/EC = anthracyclin vagy epirubicin és cyclophosphamid.

A betegek medián követési ideje a 3D-KRT csoportban 4,6 év (tartomány: 4-88 hónap), míg az IG-IMRT csoportban 2,75 év (tartomány: 21-53 hónap) volt. A betegek követése során feljegyeztük és az RTOG/EORTC rendszer szerint osztályoztuk az akut mellékhatásokat a sugárkezelés befejezését követő 7-14. nap között (103). A további ellenőrzések során fizikális vizsgálatot végeztünk a sugárkezelés után 2 évig 3 havonta, majd 6 havonta az 5. követési év végéig. Mammográfia és emlő ultrahang a sugárkezelés után 6, 12, 18, 24 hónappal, majd évente történt. A betegekkel a sugárkezelés megkezdése előtt, a sugárkezelés befejezés utáni 7-14. napon, 3. 6. és 12. hónapban, majd évente életminőségi kérdőíveket (EORTC QLQ-30 és BR-23) töltöttünk ki (106-107). A kozmetikai eredmény értékelése a betegek és a vizsgáló orvos által is megtörtént, a sugárkezelés megkezdése előtt, sugárkezelés utáni 3. 6. és 12. hónapban, majd évente. A kozmetikai eredményeket fényképfelvételekkel is dokumentáltuk és a Harvard-kritériumok alapján, 4 fokozatú skálán (kiváló-jó-megfelelő-rossz) osztályoztuk (102). A késői mellékhatásokat (fibrózis és bőr mellékhatások) ugyancsak az RTOG/EORTC osztályozási rendszer alapján értékeltük: az első 2 évben 3 havonta, majd félévente (103). A zsírnekrózis értékeléséhez a munkacsoportunk által korábban kidolgozott osztályozási rendszert használtuk (98).

A vizsgálat elsődleges végpontja a késői radiogén mellékhatások voltak, aminek első elemzését a 3D-KRT betegcsoport 5 éves követése után terveztük. A túlélési időt a műtét időpontjától számítottuk. A vizsgálat tudományos hipotézise szerint az emlőmegtartó műtét

után külső besugárzással végzett APERT kevesebb (vagy legrosszabb esetben is azonos) súlyos ($\geq G3$) fokú késői radiogén mellékhatással jár, mint a konvencionális teljesemlőbesugárzás. Mivel nem feltételeztük, hogy a súlyos korai mellékhatások arányát emelné a teleterápiával végzett APERT, így a besorolás korai leállítására vonatkozó szabályt (ún. „early stopping rule”) nem állapítottunk meg. A másodlagos végpontok a következők voltak: korai mellékhatások, életminőség, kozmetikai eredmény, helyi daganatkiújulás az azonos oldali emlőben, regionális recidíva, távoli áttét, ellenoldali emlőrák, emlőrák okozta elhalálozás, elhalálozás bármely okból. A túlélési görbéket Kaplan és Meier módszerével számítottuk (104). A kozmetikai eredmények, illetve a korai és késői mellékhatások különbségeit Fisher-exact teszttel elemeztük. Statisztikailag szignifikáns különbséget $p \leq 0,05$ érték esetén állapítottunk meg. Statisztikai elemzésre a SOLO szoftvert használtuk.

A vizsgálati protokollt mind az intézeti etikai bizottság, mind az ETT TUKÉB jóváhagyta. A betegek tájékoztatást követően önkéntesen vettek részt a vizsgálatban. A vizsgálatot a „ClinicalTrials.gov” honlapon NCT02003560 azonosítási számon regisztráltuk.

5.3. Gyorsított, részleges emlő besugárzás 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 megfogalmazásának elsődleges célja az volt, hogy iránymutatást adjon a prospektív, klinikai vizsgálatokon kívül, a rutin betegellátás keretében végzett APERT beteg beválasztási feltételeihez.

Az ajánlások megfogalmazásakor a 2009. július 31-ig rendelkezésre álló tudományos evidenciákra támaszkodtunk. Ehhez a PubMed adatbázisában szisztematikus irodalomkutatást végeztünk „partial breast irradiation” és „APBI” kulcsszavak használatával, amit a cikkek referencia listáiban és a témában fellelhető kongresszusi összefoglalókban és könyvfejezetekben történő kézi kereséssel egészítettünk ki. Az irodalomkutatás során 340 közleményt azonosítottunk, melyek közül 191 volt eredeti közlemény (kizárásra került 110 összefoglaló közlemény, 34 szerkesztőségi közlemény/levél és 5 esettanulmány). A 191 eredeti közleményből – 116 dozimetriai és technikai jellegű közlemény kizárásával – végül 75 közlemény maradt. 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.

6. Eredmények

6.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetségi brachyterápiával

6.1.1. Az Országos Onkológiai Intézet nem randomizált vizsgálata

Az egyedüli HDR BT-vel kezelt 45 betegből egy betegnél (2,2%) enyhe artériás vérzés, míg egy másikonál (2,2%) két héten belül spontán felszívódó hematóma alakult ki. Egyéb korai mellékhatást vagy szövődmenyt 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 (27, 108). Az emlőrákos események incidenciáját a kezelés függvényében a 15. táblázatban foglaltam össze. 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 (18. ábra). Ezen kívül sem a 12 éves daganatmentes túlélésben (75%, 70% és 68%, azonos sorrendben), sem az emlőrák-specifikus túlélésben (91%, 88% és 82%, azonos sorrendben) nem volt szignifikáns különbség a három különböző kezeléssel ellátott betegcsoport között.

Az APERT csoportban 4 helyi daganat kiújulásból 3 esetben második emlőmegtartó műtétet végeztünk, amit 46-50 Gy teljesemlő-besugárzással egészítettünk ki, míg a negyedik betegnél „salvage” masztektómiára kényszerültünk (28). Közülük az utolsó feldolgozáskor 2 beteg daganatmentesen élt a lokális recidíva után 14, illetve 117 hónappal. A másik 2 betegnél későbbiekben távoli áttét alakult ki, ami miatt szisztémás kezelésben részesültek. Egyikük elhalálozott, míg a másik beteg még él 53 hónappal a helyi daganatkiújulás után.

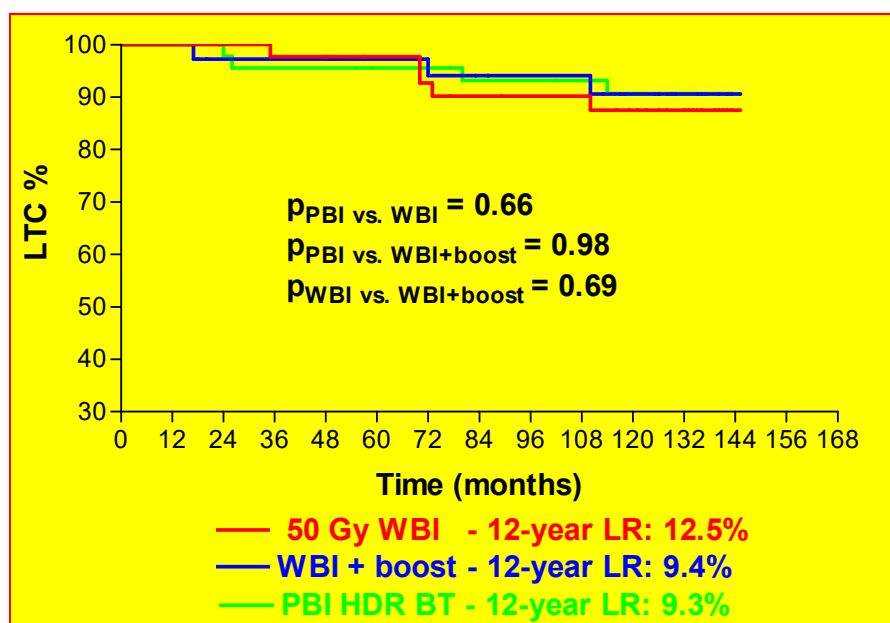
A TERT csoportban az 5 helyi daganatkiújulásból 1 esetben csak palliatív kemoterápiára volt lehetőség, mivel a lokális recidíva diffúz mastitis carcinomatosa képében jelentkezett és a beteg később távoli áttétek következtében elhunyt. Két betegnél „salvage” masztektómiát, 2 betegnél pedig második emlőmegtartó műtétet végeztünk. Az utóbbiak közül az egyiknél későbbiekben második lokális recidíva alakult ki és harmadik műtétként masztektómia történt (27, 108). Fenti „salvage” kezeléseket követően a masztektómia-mentes túlélés az APERT csoportban 97,8% (44/45), míg a TERT csoportban 96,3% (77/80) volt ($p=NS$).

15. táblázat: Első események incidenciája a kezelés függvényében

Esemény	APERT (n=45)	TERT (n=44)	TERT + „boost” (n=36)
Azonos oldali emlő recidíva	4 (8,9%)	5 (11,4%)	3 (8,3%)
Tumorágy recidíva	0	4 (9,1%)	2 (5,6%)
Tumorágyon kívüli recidíva	4 (8,9%)	1 (2,3%)	1 (2,8%)
Regionális recidíva	2 (4,4%)	0 (0%)	1 (2,8%)
Távoli áttét	5 (11,0%)	8 (18,0%)	6 (17,0%)
Bármely első relapszus*	11 (24,0%)	13 (30,0%)	10 (28,0%)
Ellenoldali emlőrák	0 (0%)	3 (6,8%)	1 (2,8%)
Nem emlőrákos elhalálozás	1 (2,2%)	2 (4,5%)	4 (11,1%)

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia.

* Lokális, regionális vagy távoli relapszus – amelyik előbb alakult ki.

18. ábra: Lokális tumor kontroll a kezelés függvényében

LTC = lokális tumor kontroll („local tumor control”); PBI = parciális emlőbesugárzás („partial breast irradiation”); WBI = teljesemlő-besugárzás („whole breast irradiation”); LR = lokális recidíva; HDR BT = nagy dózisteljesítményű („high-dose-rate”) brachyterápia.

A kozmetikai eredményeket és a késői mellékhatásokat a 16. táblázatban foglaltam össze.

16. táblázat: Kozmetikai eredmények és késői radiogén mellékhatások

Változó	APERT (n=45)	TERT (n=35)*	TERT + „boost” (n=28)*
Kozmetikai eredmény			
Kiváló/jó	38 (84,4%)	25 (71,4%)	18 (64,3%)
Megfelelő/rossz	7 (15,6%)	10 (28,6%)	10 (35,7%)
Bőr mellékhatás			
G0	39 (86,7%)	30 (85,7%)	17 (60,7%)
G1	4 (8,9%)	2 (5,7%)	4 (14,3%)
G2	2 (4,4%)	2 (5,7%)	6 (21,4%)
G3	0 (0%)	1 (2,9%)	1 (3,6%)
Fibrózis			
G0	25 (55,6%)	25 (71,4%)	16 (57,1%)
G1	11 (24,4%)	8 (22,8%)	6 (21,4%)
G2	8 (17,8%)	1 (2,9%)	5 (17,9%)
G3	1 (2,2%)	1 (2,9%)	1 (3,6%)
Zsírnekrozis			
Aszimptomatikus	9 (20,0%)	6 (17,1%)	7 (25,0%)
Szimptomatikus	1 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)

APERT = akcelerált parciális emlő radioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia.

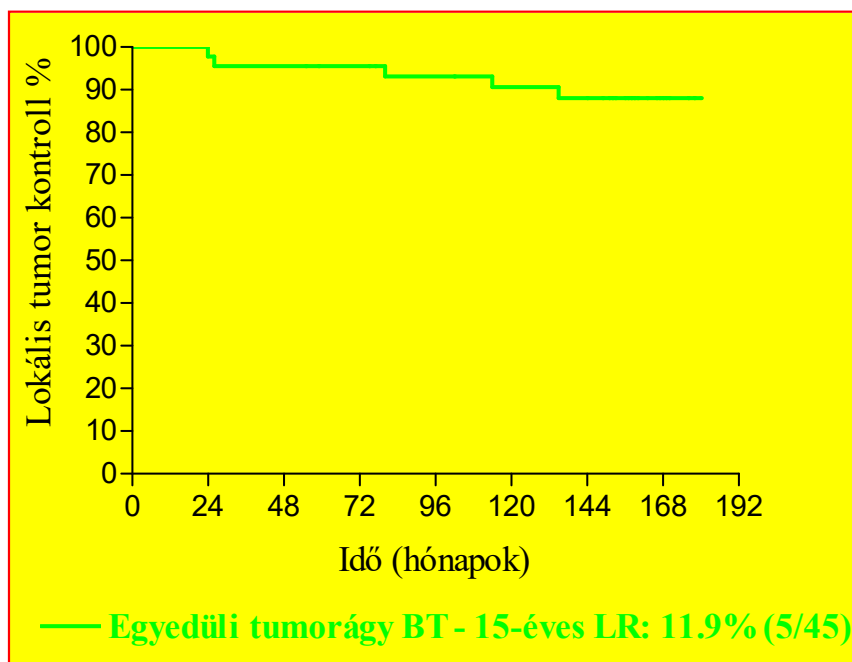
*A vizsgálat ezen részének retrospektív jellege miatt a TERT csoportban 44-ből 35 betegnél (79,5%), míg a TERT + „boost” csoportban 36-ből 28 betegnél (77,8%) állt rendelkezésre adat a kozmetikai eredményekről és a késői mellékhatásokról.

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 teleangiectázia 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 $p_{APERT \text{ vs } TERT+„boost”}=0,68$). Tünetet okozó, fájdalmas zsírnekrozis egyetlen (2,2%) APERT-tel kezelt betegnél alakult ki, ami miatt reexcíziót végeztünk. A tünetmentes zsírnekrozis arányában nem volt szignifikáns különbség az APERT és TERT csoport között (20,0% vs. 20,6%; $p=0,57$).

Az APERT csoport további követése során (medián 13,8 év követési idő után) további 1 késői lokális recidíva alakult ki, így a helyi daganatkiújulás (19. ábra), daganatmentes,

emlőrák-specifikus és teljes túlélés 15 éves valószínűsége a tumorágy egyedüli brachyterápiája után 11,9%, 75,4%, 86,2% és 82,0% volt, azonos sorrendben (29). A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya hosszabb követési idő után is 80,0%, a bőr mellékhatások és a fibrózis aránya pedig nem változott lényegesen (28-29).

19. ábra: Lokális tumor kontroll egyedüli brachyterápia után



BT = brachyterápia; LR = lokális recidíva.

6.1.2. Az Országos Onkológiai Intézet randomizált vizsgálata

A medián 10,2 éves követési idő alatt összesen 48 beteg (19%) halt meg és 2 beteg (0,8%) veszett el a követés számára (32, 109). Első eseményként jelentkező azonos oldali emlőrecidíva a PERT karon 7 (5,5%), míg a TERT karon 6 (4,6%) betegnél fordult elő. Az első események incidenciáját a kezelési kar függvényében a 17. táblázatban foglaltam össze. A túlélési arányok 5 és 10 éves valószínűségét a kezelési karok függvényében a 18. táblázat szemlélteti. Az azonos oldali emlőrecidíva kialakulásának 10 éves valószínűsége PERT után 5,9% (95%-os CI: 1,6-10,2%), míg TERT után 5,1% (95%-os CI: 1,1-9,1%) volt (20. ábra).

17. táblázat: Első események incidenciája a kezelés függvényében

Esemény	PERT (n=128)	TERT (n=130)
Azonos oldali emlő recidíva	7 (5,5%)	6 (4,6%)
Tumorágy recidíva	3 (2,4%)	4 (3,1%)
Tumorágyon kívüli recidíva	4 (3,1%)	2 (1,5%)
Regionális recidíva	3 (2,3%)	1 (0,8%)
Axilláris recidíva	2 (1,5%)	1 (0,8%)
Supraclavicularis recidíva	1 (0,8%)	0 (0%)
Távoli áttét	7 (5,5%)	11 (8,5%)
Bármely első relapszus*	17 (13,3%)	18 (13,8%)
Ellenoldali emlőrák	9 (7,0%)	8 (6,2%)
Második primer tumor	7 (5,5%)	6 (4,6%)
Nem emlőrákos elhalálozás	10 (7,8%)	10 (7,7%)

PERT = parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia.

* Lokális, regionális vagy távoli relapszus – amelyik előbb alakult ki.

A teljes túlélés (21. ábra), az emlőrák-specifikus túlélés (22. ábra) és a daganatmentes túlélés (23. ábra) 10 éves aránya a PERT karon 79,7% (95%-os CI: 72,5%-86,9%), 94,4% (95%-os CI: 89,9-98,9%) és 85,3% (95%-os CI: 79,0-91,6%) volt, azonos sorrendben, míg a TERT karon 82,1% (95%-os CI: 75,5-88,7%), 91,7% (95%-os CI: 86,8-96,6%) és 83,6% (95%-os CI: 77,0-90,2%) volt.

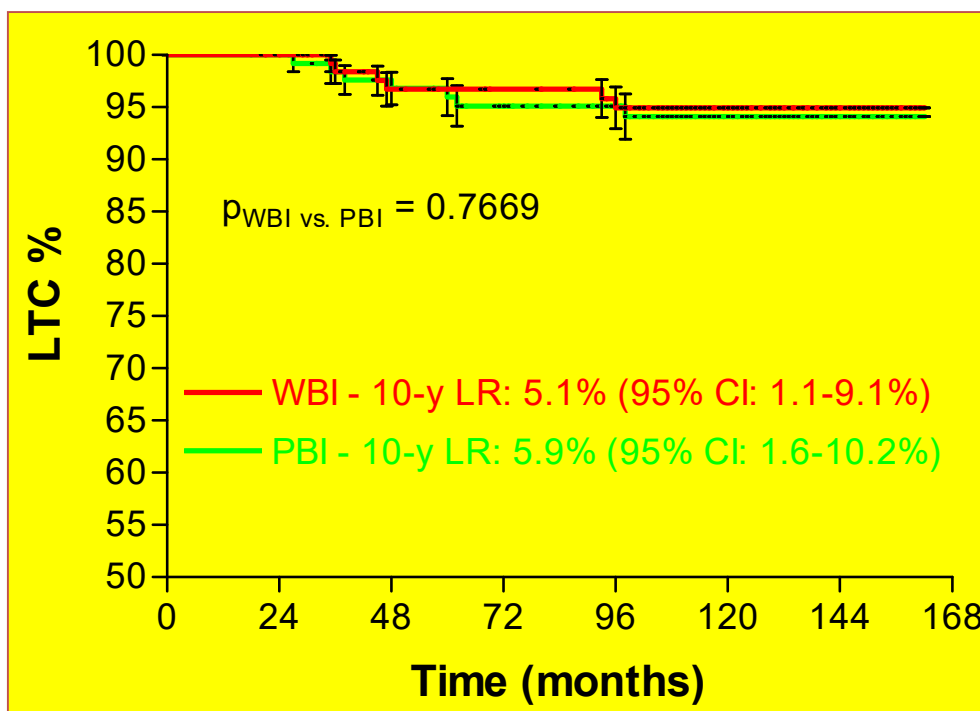
Mivel a PERT karon kétféle sugárkezelési módszert (HDR BT és elektronbesugárzás) alkalmaztunk, így a helyi daganatmentesség arányát az alkalmazott kezelés szerint külön is vizsgáltuk: HDR BT, illetve parciális elektron emlőbesugárzás után a lokális recidíva kialakulásának 10 éves valószínűsége 6,3%, illetve 5,0% volt ($p=0,87$), azonos sorrendben (24. ábra).

18. táblázat: 5 és 10 éves túlélési eredmények valószínűsége a kezelési kar függvényében

Esemény	PERT vs TERT	PERT vs TERT	p-érték†
	5 éves arány*	10 éves arány*	
Azonos oldali emlő recidíva	4,0% vs 3,3%	5,9% vs 5,1%	0,77
Tumorágy recidíva	1,6% vs 1,6%	2,4% vs 3,4%	0,72
Tumorágyon kívüli recidíva	2,4% vs 1,6%	3,5% vs 1,6%	0,41
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

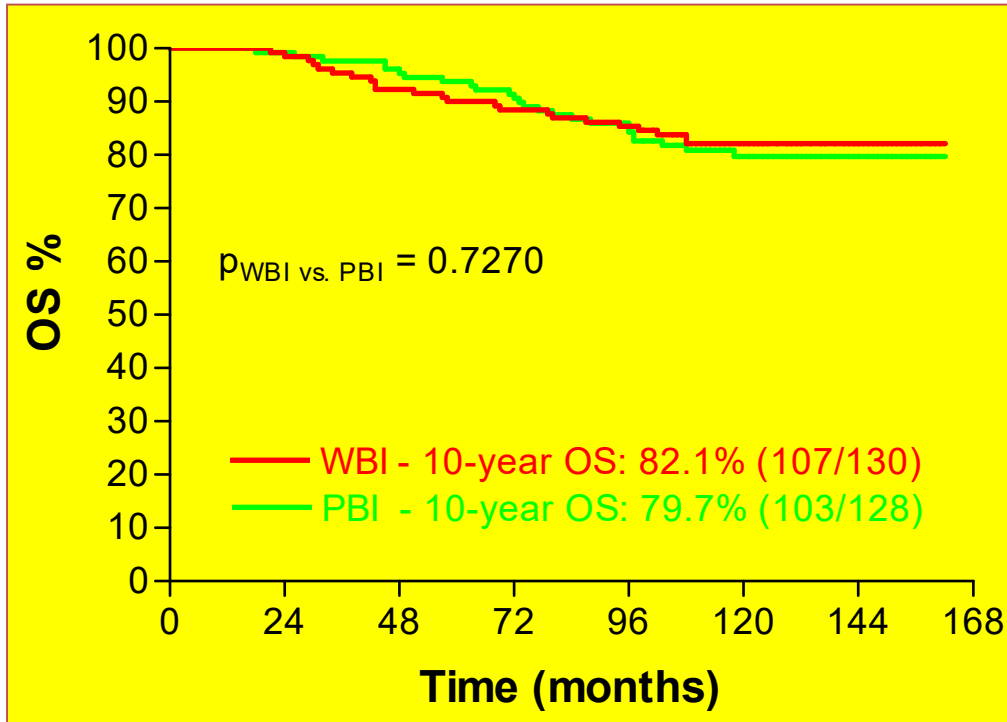
PERT = parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia.

*Túlélési arányok valószínűsége Kaplan-Meier módszerrel becsülve. †Log-rank p-érték.

20. ábra: Lokális tumor kontroll a kezelés függvényében

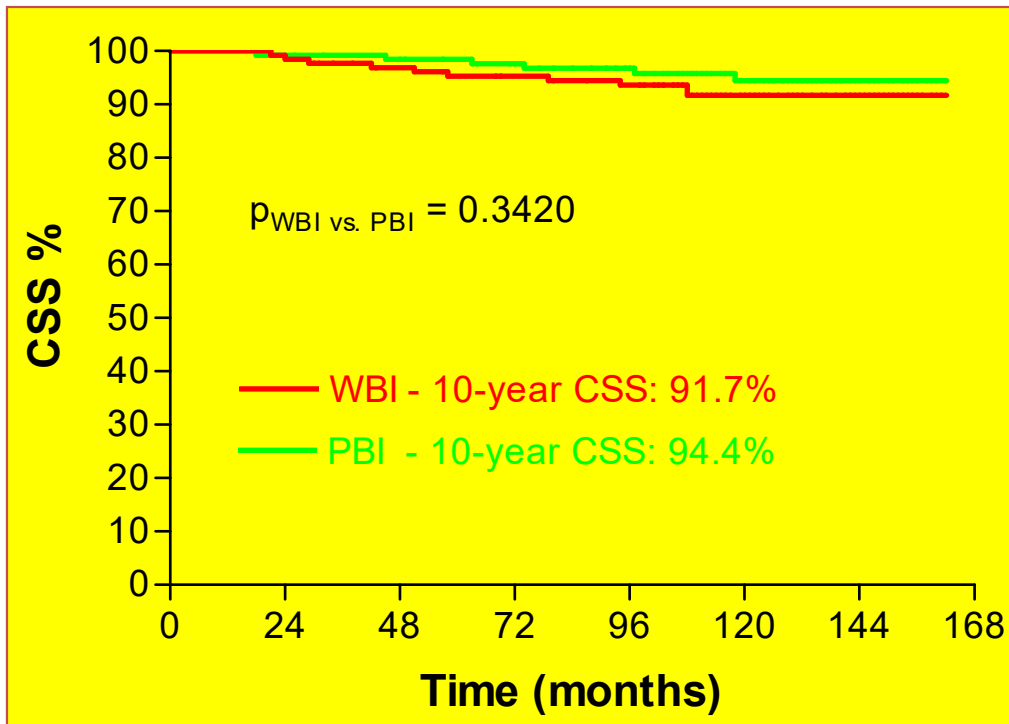
LTC = lokális tumor kontroll („local tumor control”); WBI = teljesemlő-irradiáció („whole breast irradiation”); PBI = parciális emlőirradiáció („partial breast irradiation”).

21. ábra: Teljes túlélés a kezelés függvényében



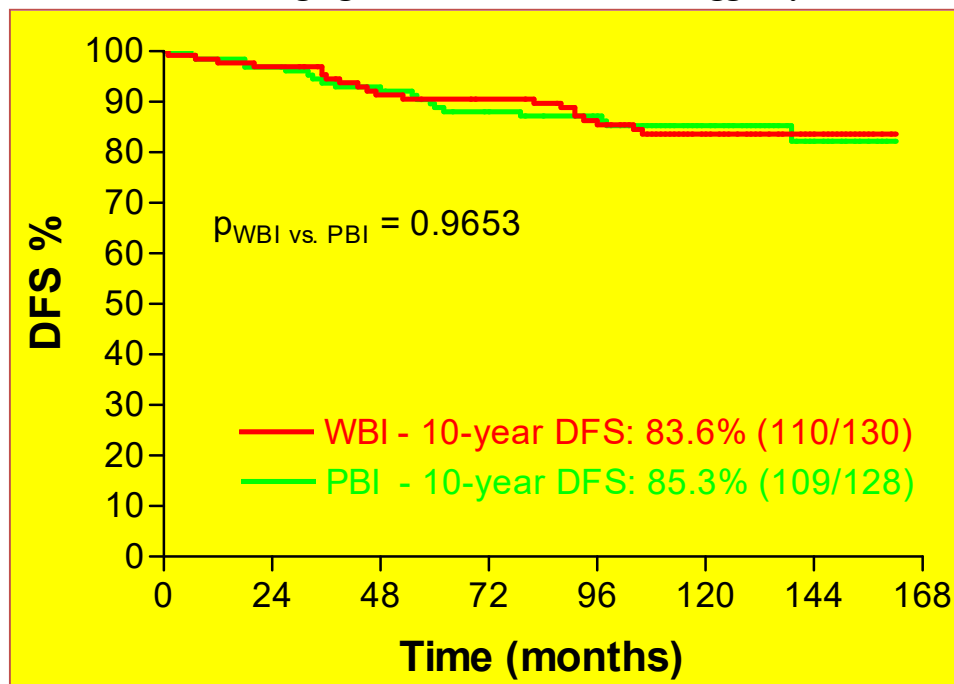
OS = teljes túlélés („overall survival”); WBI = teljesemlő-irradiáció („whole breast irradiation”);
PBI = parciális emlőirradiáció („partial breast irradiation”).

22. ábra: Emlőrák-specifikus túlélés a kezelés függvényében



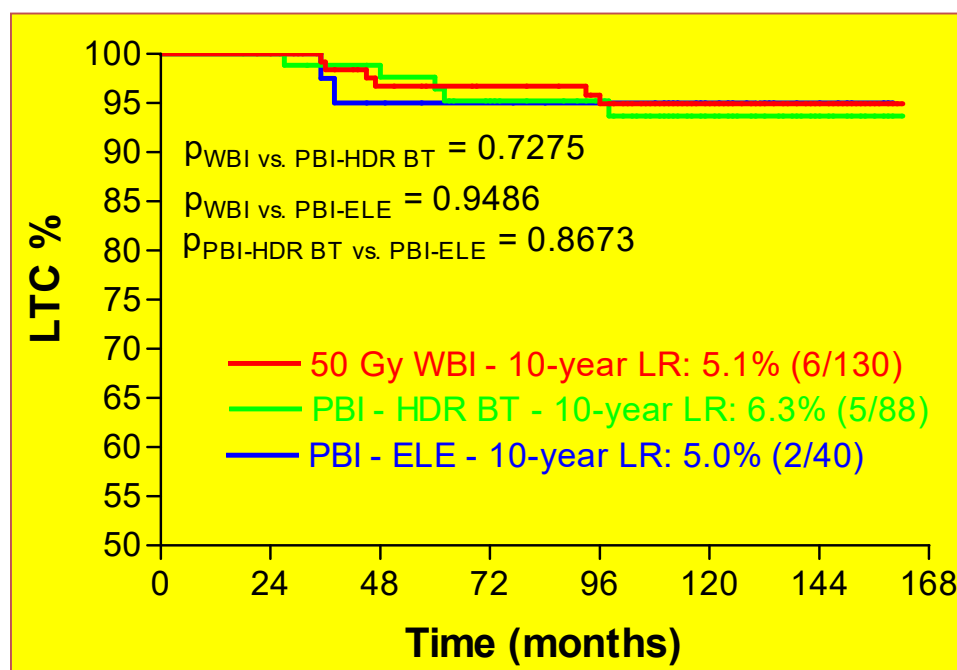
CSS = emlőrák-specifikus túlélés („cancer specific survival”); WBI = teljesemlő-irradiáció („whole breast irradiation”); PBI = parciális emlőirradiáció („partial breast irradiation”).

23. ábra: Betegségmentes túlélés a kezelés függvényében



DFS = betegségmentes túlélés („disease-free survival”); WBI = teljes emlő irradiáció („whole breast irradiation”); PBI = parciális emlő irradiáció („partial breast irradiation”).

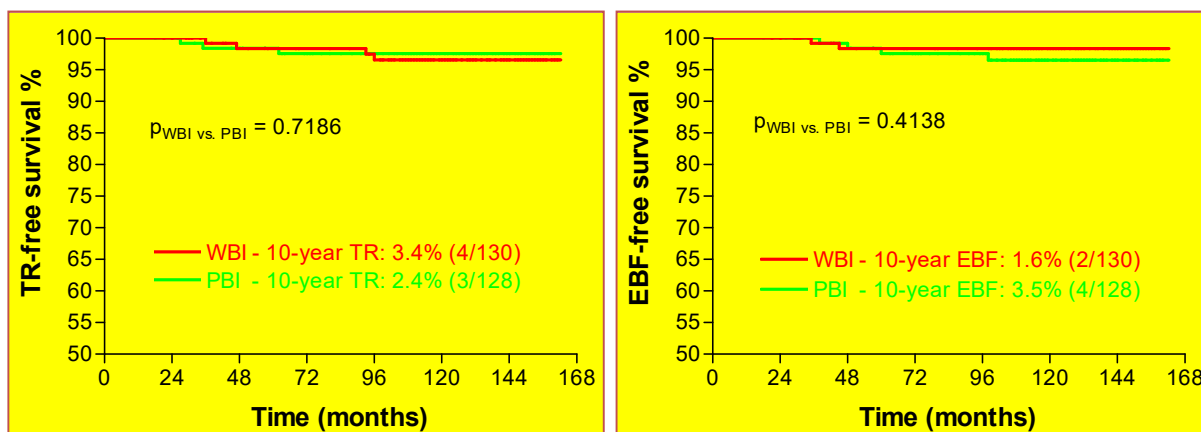
24. ábra: Lokális tumorkontroll az alkalmazott sugárkezelés függvényében



LTC = lokális tumorkontroll („local tumor control”); WBI = teljes emlő-irradiáció („whole breast irradiation”); PBI = parciális emlőirradiáció („partial breast irradiation”); HDR BT = nagy dózisteljesítményű („high-dose-rate”) brachyterápia; ELE = elektron.

Külön is vizsgáltuk a két kezelési karon a tumorágy recidívák és tumorágyon kívüli emlőkiújulások gyakoriságát, szignifikáns különbséget azonban ezekben sem találtunk (25/a. és b. ábra).

25. ábra: Tumorágyrecidíva-mentes túlélés (25/a.) és tumorágyon kívüli emlőrecidíva-mentes túlélés (25/b.) a kezelési kar függvényében



TR = tumorágy-recidíva; EBF = tumorágyon kívüli recidíva („elsewhere breast failure”);
 WBI = teljesemlő-irradiáció („whole breast irradiation”);
 PBI = parciális emlőirradiáció („partial breast irradiation”).

A PERT karon 7 helyi daganat kiújulásból 6 esetben második emlőmegtartó műtétet végeztünk, amit 45-50,4 Gy teljesemlő-besugárzással egészítettünk ki (32). Egy betegnél a későbbiekben tüdőáttét alakult ki, ami miatt hormonterápiában részesült és az utolsó adatfeldolgozás idején stabil betegség mellett még élt. Második lokális recidíva csak egy betegnél alakult ki, akinél kemoterápia és trastuzumab kezelés hatására parciális válasz alakult ki és a beteg később elhalálozott. A másik 4 beteg jelenleg is daganatmentesen él. A PERT karon egyetlen betegnél végeztünk sikeres „salvage” masztektómiát, így a masztektómiamentes túlélés parciális emlőbesugárzás után 99,2% (127/128) volt.

A TERT karon 6 helyi daganatkiújulásból 3-3 betegnél végeztünk második emlőmegtartó műtétet, illetve „salvage” masztektómiát, így a masztektómiamentes túlélés 97,7% (127/130) volt. Lokális recidívát követően, a későbbiekben egy beteg halt meg távoli metasztázis következtében.

A kozmetikai eredményeket és a késői mellékhatásokat a 19. táblázatban foglaltam össze (32, 109-110). A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya a PERT karon 80,8%, míg a TERT karon 62,9% volt ($p < 0,01$). Az APERT karon belül, HDR BT után 84,7%, parciális elektron irradiáció után pedig 72,5% ($p = 0,97$), míg a TERT karon belül 6-9 MV foton

besugárzás után 66,7%, telekobalt irradiáció után pedig csak 47,8% ($p=0,08$) volt a kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya.

19. táblázat: Kozmetikai eredmények és késői radiogén mellékhatások a kezelés szerint

Változó	PERT HDR BT (n=88)	PERT ELE (n=40)	TERT (n=130)
Kozmetikai eredmény	(n=85)*	(n=40)*	(n=116)*
Kiváló/jó	72 (84,7%)	29 (72,5%)	73 (62,9%)
Megfelelő/rossz	13 (15,3%)	11 (27,5%)	43 (37,1%)
Bőr mellékhatás	(n=85)*	(n=40)*	(n=117)*
G0	74 (87,1%)	24 (60,0%)	93 (79,5%)
G1	4 (4,7%)	6 (15,0%)	10 (8,5%)
G2	7 (8,2%)	7 (17,5%)	11 (9,4%)
G3	0 (0%)	3 (7,5%)	3 (2,6%)
Fibrózis	(n=85)*	(n=40)*	(n=117)*
G0	43 (50,6%)	31 (77,5%)	67 (57,3%)
G1	26 (30,6%)	7 (17,5%)	40 (34,2%)
G2	14 (16,5%)	2 (5,0%)	9 (7,7%)
G3	2 (2,4%)	0 (0%)	1 (0,9%)
Zsírnekrozis	(n=86)*	(n=40)*	(n=117)*
Aszimptomatikus	50 (58,1%)	12 (30,0%)	61 (52,1%)
Szimptomatikus	1 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)

PERT = parciális emlőradioterápia; HDR BT = nagy dózisteljesítményű („high-dose-rate”) brachyterápia; ELE = elektron; TERT = teljesemlő-radioterápia.

*Az adott változó vonatkozásában rendelkezésre álló adatok (betegek) száma.

A grade 2-3 bőr teleangiektázia aránya PERT HDR BT, PERT 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 ($p_{\text{HDR BT vs TERT}}=0,027$; $p_{\text{HDR BT vs ELE}}=0,031$; $p_{\text{ELE vs TERT}}=0,37$). Tünetet okozó, fájdalmas zsírnekrozis egyetlen (1,2%) HDR BT-vel kezelt betegnél alakult ki, ami miatt reexcíziót végeztünk. A tünetmentes zsírnekrozis arányában nem volt szignifikáns különbség a HDR BT és TERT csoport között (58,1% vs. 52,1%; $p_{\text{HDR BT vs TERT}}=0,24$), de a legalacsonyabb arányban (30,0%) a parciális elektronbesugárzás után alakult ki ($p_{\text{HDR BT vs ELE}}=0,003$; $p_{\text{ELE vs TERT}}=0,012$).

6.1.3. 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 (55). A különböző események gyakoriságát a 20. táblázatban foglaltam össze.

20. táblázat: Események incidenciája a kezelés függvényében

Esemény	APERT (n=551)	TERT (n=633)
Azonos oldali emlőrecidíva	9 (1,4%)	5 (0,9%)
Azonos oldali második emlőrák*	3 (0,5%)	4 (0,7%)
Regionális recidíva	3 (0,5%)	1 (0,2%)
Távoli áttét	5 (0,8%)	5 (0,9%)
Ellenoldali emlőrák	5 (0,8%)	5 (0,9%)
Emlőrák okozta elhalálozás	4 (0,6%)	4 (0,7%)
Nem emlőrákos elhalálozás	23 (4,2%)	28 (4,4%)

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia.

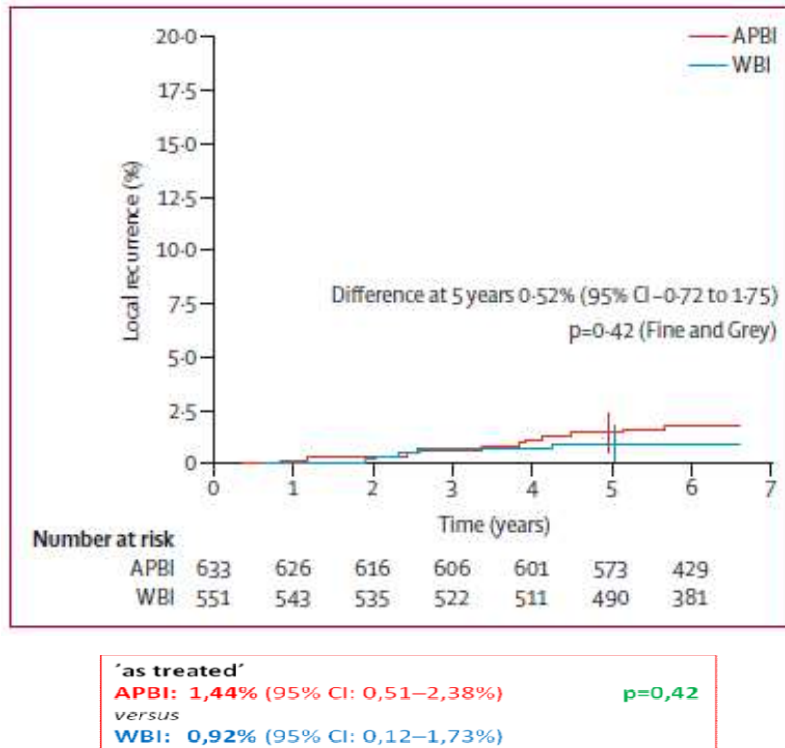
*Primer emlőráktól eltérő szövettani típus.

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. A két kezelés közötti LR arányban a különbség mindössze 0,52% (95%-os CI: -0,72 – 1,75%; $p=0,42$) volt (26. ábra). A kezelési karokra történt allokáció alapján végzett másodlagos elemzéssel („intent-to-treat” analízis) a helyi daganatkiújulás 5 éves valószínűsége 1,38% (95%-os CI: 0,43-2,33%) versus 0,97% (95%-os CI: 0,12-1,81%) volt. A két kar közötti különbség még kisebb, 0,41% (95%-os CI: -0,99 – 1,51%; $p=0,53$) volt. Ezzel a non-inferioritás az elsődleges végpont vonatkozásában mind az „as treated”, mind az „intent-to-treat” analízissel megerősítést nyert, mivel a különbség a két kar között alatta maradt az előzetesen meghatározott 3%-os küszöbértéknek.

Ebben a vizsgálatban külön elemeztük az azonos oldali emlőben kialakuló – a primer tumortól eltérő szövettani típusú – második primer emlődaganatok arányát, aminek 5 éves aránya az APERT csoportban 0,48% (95%-os CI: 0,00-1,20%), míg a TERT csoportban

0,74% (95%-os CI: 0,02-1,46%) volt (27. ábra). A különbség -0,26% (95%-os CI: -1,18 – 0,65%; $p=0,56$). Így az összes azonos oldali emlőben kialakuló emlőrákos relapszust (valódi recidívákat és második primer emlőtumorokat) együtt vizsgálva, azok 5 éves aránya 1,92% versus 1,66% volt. A különbség mindössze 0,26%, ami klinikai szempontból nem releváns.

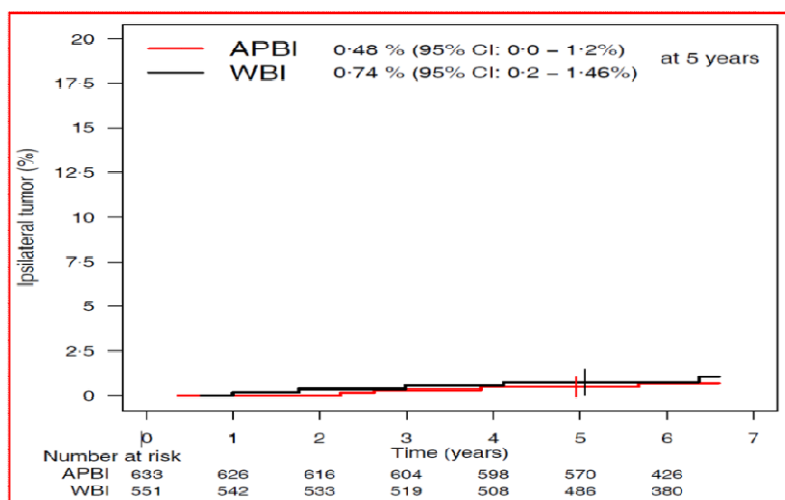
26. ábra: Helyi daganatkiújulás a kezelés függvényében („as treated” analízis)



APBI = akcelerált parciális emlőirradiáció („accelerated partial breast irradiation”);

WBI = teljesemlő-irradiáció („whole breast irradiation”).

27. ábra: Azonos oldali, második primer emlőrák a kezelés függvényében

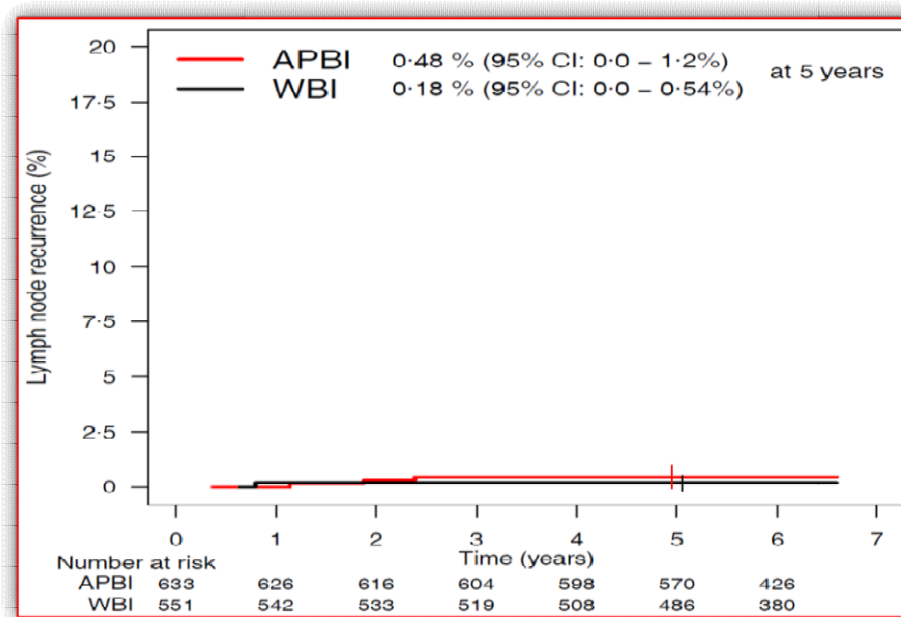


APBI = akcelerált parciális emlőirradiáció („accelerated partial breast irradiation”);

WBI = teljesemlő-irradiáció („whole breast irradiation”).

A regionális (nyirokcsomó) recidíva kialakulásának 5 éves valószínűsége APERT után 0,48% (95%-os CI: 0,00-1,20%), míg TERT után 0,18% (95%-os CI: 0,00-0,54%) volt (28. ábra). A különbség 0,30% (95%-os CI: -0,35 – 0,95%; $p=0,39$). A távoli áttétképződés 5 éves kumulatív incidenciája 0,80% (95%-os CI: 0,10-1,50%) versus 0,93% (95%-os CI: 0,12-1,74%) volt, azonos sorrendben.

28. ábra: Regionális daganatkiújulás a kezelés függvényében



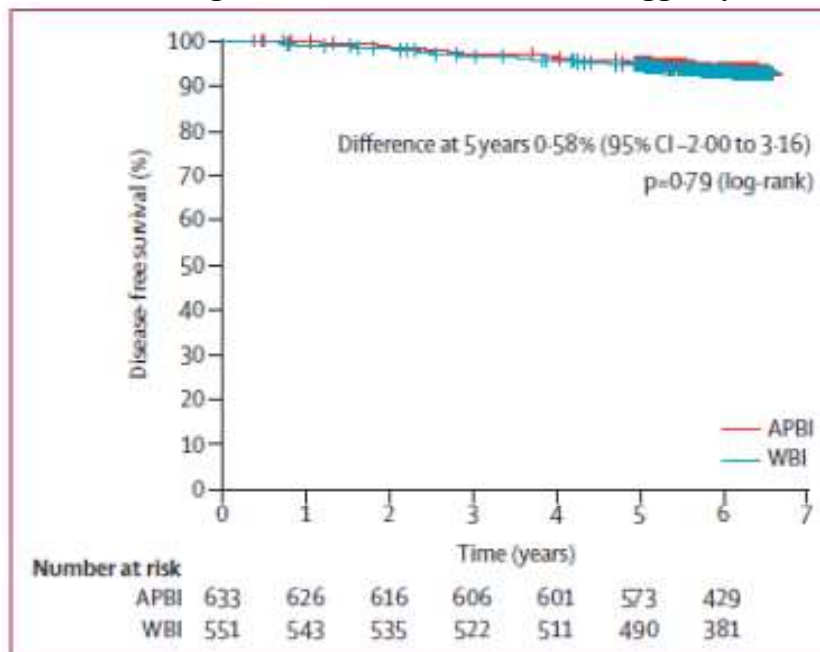
APBI = akcelerált parciális emlőirradiáció („accelerated partial breast irradiation”);

WBI = teljesemlő-irradiáció („whole breast irradiation”).

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 (29. 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 (30. ábra). A két csoport között az emlőrák-specifikus túlélésben sem volt különbség, mivel mindössze 4-4 emlőrák okozta haláleset fordult elő a két karon ($p=0,84$).

29. ábra: Daganatmentes túlélés a kezelés függvényében



APBI: 95,03% (95% CI: 93,34–96,75%)

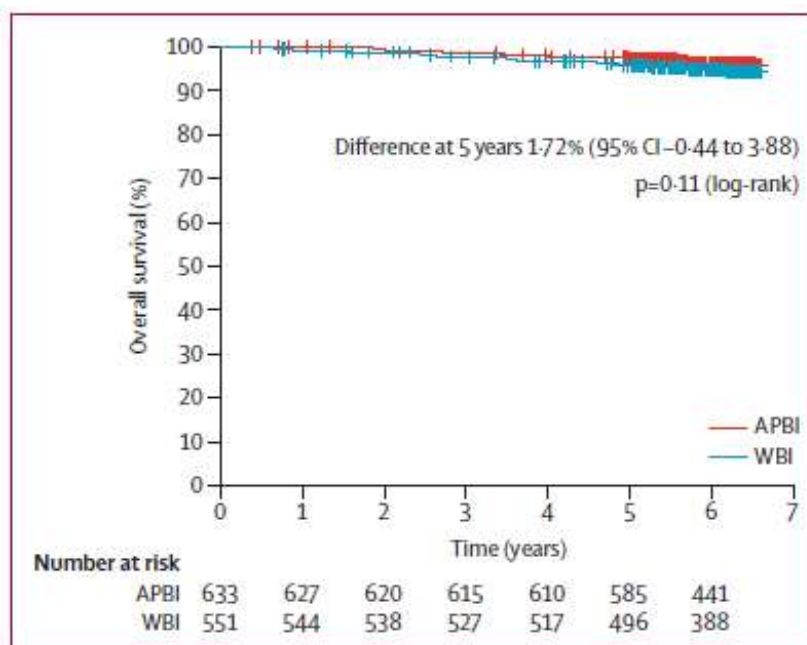
versus

WBI: 94,45% (95% CI: 92,54–96,40%)

p=0,79

APBI = akcelerált parciális emlőirradiáció („accelerated partial breast irradiation”);
WBI = teljesemlő-irradiáció („whole breast irradiation”).

30. ábra: Teljes túlélés a kezelés függvényében



APBI: 97,27% (95% CI: 96,00–98,56%)

versus

WBI: 95,55% (95% CI: 93,82–97,31%)

p=0,11

APBI = akcelerált parciális emlőirradiáció („accelerated partial breast irradiation”);
WBI = teljesemlő-irradiáció („whole breast irradiation”).

Az APERT karon a 12 azonos oldali emlő relapszus (9 lokális recidíva + 3 második primer emlőrák) miatt 1 esetben „salvage” masztektómiát, 2 betegnél második emlőmegtartó műtétet végeztünk, 4 esetben szisztémás kezelés történt, 5 betegnél pedig nem volt adat a további kezelésről. A TERT karon a 9 azonos oldali emlő relapszus (5 lokális recidíva + 4 második primer emlőrák) miatt 4 betegnél végeztünk második emlőmegtartó műtétet, illetve 4 esetben szisztémás kezelést, míg 1 beteg további kezeléséről nem volt adat. Az 5 éves masztektómiamentes túlélés APERT után 99,84% (95%-os CI: 99,53-100%), míg TERT után 100% (95%-os CI: 99,40-100%) volt ($p=0,35$).

A korai és késői mellékhatások, kozmetikai eredmények és életminőségi adatok elemzése még folyamatban van. Az előzetes feldolgozás idején a vizsgálatban szereplő 1184 betegből 969-nél (82%) állt rendelkezésre az 5 éves követési adat a kozmetikai eredményekről és késői mellékhatásokról (21. táblázat).

21. táblázat: Kozmetikai eredmények és késői radiogén mellékhatások a kezelés függvényében

Változó	APERT (n=527)*	TERT (n=442)*
Kozmetikai eredmény (a betegek szerint)		
Kiváló/jó	476 (90,3%)	385 (87,1%)
Megfelelő/rossz	51 (9,7%)	57 (12,9%)
Kozmetikai eredmény (a kezelőorvosok szerint)		
Kiváló/jó	465 (88,2%)	383 (86,7%)
Megfelelő/rossz	62 (11,8%)	59 (13,3%)
G2-3 bőr mellékhatás	17 (3,2%)	25 (5,7%)
G2-3 fibrózis	40 (7,6%)	28 (6,3%)
G2-3 emlőfájdalom	6 (1,1%)	14 (3,2%)

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia.

*A változók vonatkozásában rendelkezésre álló adatok (betegek) száma.

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 kezelő orvosok 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. A különbség -2,4% (95%-os CI: -5,0 – 0,2%; $p=0,08$) volt. A grade 2-3 subcutan kötőszöveti fibrózis 5 éves aránya 7,6% és 6,3% volt, azonos sorrendben. A különbség 1,3% (95%-os CI: -1,9 – 4,5%; $p=0,53$) volt. Öt év után a súlyos fokú (grade 3) fibrózis kialakulásának kockázata APERT után 0%, míg TERT után 0,2% volt. A különbség -0,2% (95%-os CI: -0,6 – 0,2%; $p=0,46$) volt. A grade 2-3 fokozatú emlőfájdalom kumulatív gyakorisága mindkét karon alacsony volt, az APERT csoportban 1,1%, míg a TERT csoportban 3,2%. A különbség -2,1% (95%-os CI: -3,9% – -0,2%; $p=0,04$) volt.

6.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált, képvezérelt külső besugárzással – az Országos Onkológiai Intézet szekvenciális fázis II vizsgálata

A 3D-KRT-vel kezelt betegeknél ($n=44$) minden esetben teljesültek a vizsgálati protokollban előírt dóziskövetelmények és minden beteg megkapta a tervezett 9 kezelési frakciót (43-44). A PTV_{EVAL} átlagos térfogata $150,9 \text{ cm}^3$ (tartomány: $42-461 \text{ cm}^3$) volt, ami az azonos oldali emlőtér fogat átlag 18%-ának (tartomány: 5-37%) felelt meg. A CTV és a PTV_{EVAL} 95%-os izodózis vonal általi lefedettsége ($V95_{CTV}$ és $V95_{PTV_{EVAL}}$) átlagosan 100% (tartomány: 96-100%) és 99% (tartomány: 95-100%) volt, azonos sorrendben. A PTV_{EVAL} legalább 90%-át lefedő átlagos dózis ($D90$) az előírt dózis 98%-a volt. Az azonos oldali emlő maximális dózisa (D_{max}) átlagosan 106% volt (tartomány: 102-112%). Az átlagos szív dózis (MHD; „mean heart dose”) bal oldali emlő kezelésekor 4,4% (tartomány: 0,5-15,3%), a $V5_{szív}$ pedig 17,1% (tartomány: 0-46%) volt. Az azonos oldali tüdő átlagos dózisa (MLD; „mean lung dose”), illetve a $V10_{tüdő}$ 7,7% (tartomány: 1,5-19%), illetve 19,7% (tartomány: 2-58%) volt, azonos sorrendben. Az ellenoldali emlő előírt dózis 5%-át megkapó átlagos térfogata 4,4% (tartomány: 0-30%) volt.

A 3D-KRT csoportban a medián 4,6 év követési idő alatt 1 betegnél (2,3%) alakult ki azonos oldali emlőrecidíva (44). A tumorágyhoz közel kialakult, mammográfián felfedezett, nem tapintható helyi daganatkiújulás miatt a felajánlott második emlőmegtartó műtétet a beteg negálta, így masztektómiát végeztünk. Sem regionális, sem távoli daganatkiújulás nem fordult elő. Az első események gyakoriságát a 22. táblázatban foglaltam össze. Egy beteg más belgyógyászati betegség miatt a követés 4. hónapjában elhunyt. Egy másik asszony 40 hónapos követés után halt meg mielodiszpláziás szindróma következtében. Az utolsó feldolgozáskor minden más beteg daganatmentesen élt. 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 (31. ábra).

22. táblázat: Események incidenciája a kezelés függvényében

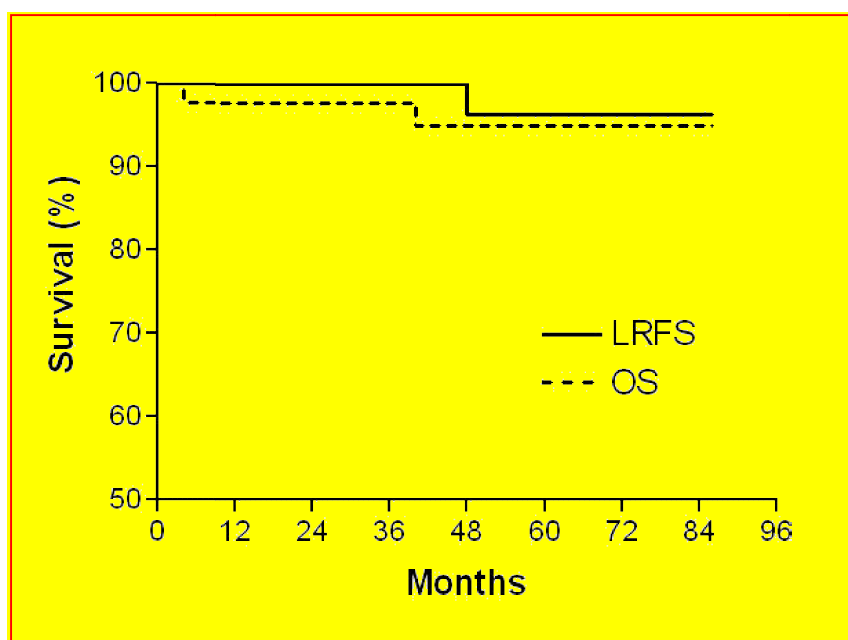
Esemény	3D-KRT (n=44)	IG-IMRT (n=60)
Azonos oldali emlőrecidíva	1 (2,3%)	0 (0%)
Tumorágyhoz közeli recidíva	1 (2,3%)	0 (0%)
Tumorágyon kívüli recidíva	0 (0%)	0 (0%)
Regionális recidíva	0 (0%)	0 (0%)
Távoli áttét	0 (0%)	0 (0%)
Bármely első recidíva*	1 (2,3%)	0 (0%)
Ellenoldali emlőrák	0 (0%)	1 (1,7%)
Második primer (nem emlő) tumor	2 (4,5%)	1 (1,7%)
Nem emlőrákos elhalálozás	2 (4,5%)	0 (0%)

3D-KRT = háromdimenziós konformális radioterápia;

IG-IMRT = képvezérelt („image-guided”) intenzitásmodulált radioterápia.

*Lokális, regionális vagy távoli relapszus (amelyik előbb jelentkezik).

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



5 éves lokális recidívamentes túlélés (LRFS; „local recurrence-free survival”): 96,3%;

5 éves teljes túlélés (OS; „overall survival”): 95,1%.

A korai és késői radiogén mellékhatások előfordulási gyakoriságát és a kozmetikai eredményeket a 23. táblázatban foglaltam össze. Grade 2 vagy súlyosabb korai mellékhatás nem fordult elő. Egyetlen betegnél (2,3%) alakult ki súlyos fokú késői mellékhatás (grade 3 fibrózis). Nem tapintható, tünetmentes zsírnekrozis 6 betegnél (14%) volt kimutatható a követési mammográfiás felvételeken. A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya a betegek szerint 86%, a kezelőorvosok szerint 83,7% volt.

**23. táblázat: Korai és késői mellékhatások és kozmetikai eredmények
3D-KRT és IG-IMRT után**

Változó	3D-KRT (n=44)	IG-IMRT (n=60)
<i>Korai mellékhatás</i>	<i>(n=44)*</i>	<i>(n=60)*</i>
Bőr mellékhatás		
G0	11 (25%)	37 (61,7%)
G1	33 (75%)	21 (35%)
G2	0 (0%)	2 (3,3%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
Emlő parenchyma		
G0	24 (54,5%)	37 (61,7%)
G1	20 (45,5%)	23 (38,3%)
G2	0 (0%)	0 (0%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
Emlőfájdalom		
G0	24 (54,5%)	52 (86,7%)
G1	20 (45,5%)	6 (10%)
G2	0 (0%)	2 (3,3%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
<i>Késői mellékhatások</i>	<i>(n=43)*</i>	<i>(n=60)*</i>
Bőr mellékhatás		
G0	38 (88,4%)	54 (90%)
G1	5 (11,6%)	6 (10%)
G2	0 (0%)	0 (0%)
G3	0 (0%)	0 (0%)

Fibrózis		
G0	20 (46,5%)	53 (88,3%)
G1	19 (44,2%)	7 (11,7%)
G2	3 (7%)	0 (0%)
G3	1 (2,3%)	0 (0%)
Zsírnekrozis		
Aszimptomatikus	6 (14%)	2 (3,3%)
Szimptomatikus	0 (0%)	0 (0%)
Emlőfájdalom		
G0	42 (97,7%)	53 (88,3%)
G1	1 (2,3%)	7 (11,7%)
G2	0 (0%)	0 (0%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
<i>Kozmetikai eredmény</i>	<i>(n=43)*</i>	<i>(n=60)*</i>
Betegek szerint		
Kiváló/jó	37 (86,0%)	59 (98,3%)
Megfelelő/rossz	6 (14,0%)	1 (1,7%)
Kezelő orvosok szerint		
Kiváló/jó	36 (83,7%)	59 (98,3%)
Megfelelő/rossz	7 (16,3%)	1 (1,7%)

3D-KRT = háromdimenziós konformális radioterápia;

IG-IMRT = képvezérelt („image-guided”) intenzitásmodulált radioterápia.

*A változók vonatkozásában rendelkezésre álló adatok (betegek) száma.

Az IG-IMRT-vel kezelt betegeknél (n=60) a tervezett sugárkezelést minden betegnél sikeresen elvégeztük, és az előírt dóziskövetelmények és dóziskorlátok valamennyi esetben teljesültek (111). A CTV átlagosan 84,9 cm³ (tartomány: 18-188 cm³), a PTV 164,9 cm³ (tartomány: 72-322 cm³), a PTV_{EVAL} 155,9 cm³ (tartomány: 63-319 cm³) volt. A PTV az azonos oldali emlő térfogatának átlagosan 18%-ának felelt meg. A CTV és a PTV_{EVAL} 95%-os izodózis általi lefedettsége (V95_{CTV} és V95_{PTV_EVAL}) átlagosan 99,9% (tartomány: 99,4-100%) és 99,8% (tartomány: 99,1-100%) volt, azonos sorrendben. A PTV_{EVAL} legalább 90%-át lefedő dózis (D90) átlagosan a referencia dózis 99,9% volt. Bal oldali emlő kezelésekor az átlagos szív dózis (MHD; „mean heart dose”) 2,6% (tartomány: 0,4-7,6%), a V5_{szív} pedig 15,2% (tartománya: 0-64%) volt. Az azonos oldali tüdő átlagos dózisa (MLD; „mean lung dose”) 9,6% (tartomány: 3,9-13,4%), míg a V10_{tüdő} 33,4% (tartomány: 8,1-51,8%) volt.

Az IG-IMRT csoportban a medián 2,75 év követési idő alatt helyi vagy környéki daganatkiújulás, illetve távoli áttét egy betegnél sem alakult ki. Az egyéb első események gyakoriságát a 22. táblázatban foglaltam össze. Egy betegnél (1,7%) ellenoldali emlőrák miatt emlőmegtartó kezelést végeztünk posztoperatív külső sugárkezeléssel. Egy másik betegnél (1,7%) a sugárkezelést követő 12. hónapban szövettanilag igazolt végbélrák igazolódott, egyidejű többszörös májattétekkel, ami miatt a beteg palliatív szisztémás kezelést kapott. Jelenleg még minden beteg él.

A korai és késői radiogén mellékhatások előfordulási gyakoriságát és a kozmetikai eredményeket a 23. táblázatban foglaltam össze. Korai mellékhatásként 1 betegnél (1,7%) grade 2 bőr erythema, egy másikonál (1,7%) pedig átmeneti grade 2 emlőfájdalom jelentkezett, ennél súlyosabb (G3) 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. Nem tapintható, tünetmentes zsírnekrozis 2 betegnél (3,3%) volt kimutatható a követési mammográfias felvételeken. A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya mind a betegek, mind a kezelőorvosok szerint 98,3% volt.

6.3. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás európai betegszelekciós ajánlásai

A 2009-ben rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján a korai emlőrák miatt emlőmegtartó kezelésben részesült betegeket az APERT-re való alkalmasság megítéléséhez három kockázati csoportba javasoltuk besorolni (24. táblázat) (112).

Az alacsony kockázatú („low-risk – good candidate for APBI”) csoportba azokat a betegeket soroltuk, akiknél megfelelő tudományos bizonyíték állt rendelkezésre ahhoz, hogy az APERT prospektív, klinikai vizsgálaton kívül, a napi klinikai rutin kezelés részeként is biztonsággal elvégezhető legyen. Az ebbe a csoportba tartozó betegeknél az APERT a hagyományos TERT alternatívájaként javasolható kezelés emlőmegtartó műtét után.

A közepes kockázatú („intermediate-risk – possible candidate for APBI”) csoportba azokat a betegeket soroltuk, akik nem felelnek meg az alacsony kockázat minden feltételének, de nagy valószínűséggel alkalmasok lehetnek parciális emlő besugárzásra. Kezelésük APERT-tel a megfelelő szintű tudományos bizonyítékok hiányában, egyelőre csak prospektív, klinikai vizsgálat keretében javasolható.

A magas kockázatú („high-risk – contraindication for APBI”) csoportba azokat a betegeket soroltuk, akiknél egyértelmű tudományos bizonyítékok alapján az APERT

ellenjavallt. Ezeknél a betegeknél emlőmegtartó műtét után minden esetben teljeslőbesugárzást kell végezni a tumorágy kiegészítő („boost”) sugárkezelésével vagy anélkül.

Természetesen új tudományos bizonyítékok ismertté válása esetén, időről-időre frissíteni szükséges az APERT betegszelekciós ajánlásait, de addig iránymutatást adhatnak mind a betegeknak, mind a kezelőorvosoknak a parciális emlőbesugárzás klinikai vizsgálaton kívüli alkalmazásához, illetve támogatást nyújthatnak a korai emlőrák ellentmondásos kérdéseinek további klinikai kutatásához.

24. 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
Sebészi szél	Negatív (≥2 mm)	Negatív, de közeli (<2 mm)	Pozitív
Multicentricitás	Unicentrikus	Unicentrikus	Multicentrikus
Multifokálitás	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 pozitív nyirokcsomó)
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.

7. Megbeszélés

7.1. Saját eredmények értékelése a nemzetközi tapasztalatok tükrében

7.1.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetközi brachyterápiával

Az 1980-as évek elejére – Veronesi és Bernard Fisher eredményei alapján – általánosan elfogadottá vált a korai emlőrákok lokális kezelésére az emlőmegtartó műtét és a maradék emlő sugárkezelése [4, 7]. Számos randomizált vizsgálat és azok metaanalízise igazolta, hogy a sugárkezelés elhagyása nem csak a helyi daganatkiújulás arányát emeli jelentősen, hanem a betegek túlélését is rontja [4, 8-15]. Olyan betegcsoportot, ahol a sugárkezelés biztonsággal elhagyható, eddig nem sikerült azonosítani [56-62]. A hosszú ideig (5-7 hét) tartó, sok beteget megterhelő teljesemlő-besugárzás (TERT) helyett alkalmazott akcelerált parciális emlőbesugárzás (APERT) ötlete már az 1980-as évek második felében felvetődött, de ekkor még a válogatatlan betegeken, megfelelő minőségbiztosítás és besugárzási technika hiányában végzett korai klinikai vizsgálatok nem vezethettek sikerre (lásd 17. old., 5. táblázat) [17-23, 54]. A TERT klinikai alapja, hogy az emlőmegtartó műtét utáni besugárzás céltérfogatát a helyi daganatkiújulás szempontjából legveszélyeztetettebb területre, a tumorágyra és közvetlen környezetére szűkíti, így a kisebb céltérfogatra rövidebb idő (<1 hét) alatt is le lehet adni a lokális daganatmentesség biztosításához szükséges dózist.

Az 1990-es évek első felétől végzett modern APERT vizsgálatokat már megfelelő betegszelekcióval és technikával végezték, ennek megfelelően már az eredmények is biztatóak voltak (25. táblázat) [24-36]. Ezekben a tanulmányokban szövetközi BT-vel végezték a tumorágy egyedüli besugárzását. A BT előnye, hogy a sugárforrást közvetlenül a céltérfogatba helyezzük, így a külső besugárzási technikáknál a betegpozícionálás pontatlanságából és a légzőmozgásokból adódó elmozdulásokat nem kell figyelembe venni, ezáltal a tervezési céltérfogat nagysága kisebb. A 12 vizsgálat közül háromban (William Beaumont Hospital; Ochsner Clinic és OOI) illesztett kontrollokkal összehasonlítva is azonos hatékonyságúnak bizonyult a parciális emlő BT és a TERT [24, 25, 27]. A jelen doktori értekezésben is szereplő OOI és a GEC-ESTRO randomizált vizsgálatokban pedig a részleges vagy teljesemlő-sugárkezelés után a lokális recidíva gyakorisága között nem volt szignifikáns különbség [32, 55].

25. táblázat: Szövetközi brachyterápiával végzett APERT eredményei válogatott betegeknél.

Vizsgálat	Vizsgálati időszak	Első közlés éve	Betegek száma	Betegbeválasztás feltételei	Dózis-teljesítmény	Medián köv.(év)	LR% APERT	LR% TERT
William Beaumont Hosp.* [25]	1993-2001	1997	398	T1-2 (<3 cm) N0-1a; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor >40 év; ILC/DCIS/EIC: kizárva	LDR/HDR	12	5,0	3,8
OOI* [27]	1996-98	1999	125	T1 N0-1mi; ép seb.szél; HG 1-2; ILC/DCIS/EIC: kizárva	HDR	6,8	6,7	10
Ninewells Hosp. [33]	NA	1999	11	T1-2 ($\leq 3,5$ cm) N0-1a (1 poz. nycs.); ILC/EIC kizárva	LDR	5,6	0	-
Ochsner Clinic* [24]	1992-93	2000	145	Tis-1-2 (<4 cm) N0-1a; ép seb. szél	LDR	6,25	2	5
OOI Fázis III [32]	1998-2004	2002	258	T1 N0-1mi; ép seb. szél ≥ 2 mm; HG 1-2; kor >40 év; ILC, DCIS/EIC: kizárva	HDR	10,2	5,5	4,6
Harvard, Boston [31]	1997-2001	2003	50	T1 N0; ép seb. szél; LVI/EIC/DCIS kizárva	LDR	11,2	12	-
Német-Osztrák Fázis II [34]	2000-2005	2004	274	T1-2 (<3 cm) N0-1mi; ép seb. szél ≥ 2 mm; HG 1-2; kor >35 év; ER/PgR poz.; EIC/LVI: kizárva	HDR/PDR	5,25	2,9	-
RTOG 95-17 [30]	1997-2000	2006	99	T1-2 (≤ 3 cm) N0-1a; ép seb. szél; ILC/DCIS/EIC: kizárva	LDR/HDR	7	6,1	-
Örebro Med. Cent. [26]	1993-2003	2009	51	T1-2 N0-1a; ép seb. szél; kor ≥ 40 év; EIC: kizárva	PDR	7,2	5,9	-
Perugia Univ. [35]	2003-2008	2009	100	T1-2 ($\leq 2,5$ cm) N0; ép seb. szél; kor ≥ 40 év; ILC/EIC/LVI kizárva	HDR	5	3	-
PROMIS [36]	1992-2013	2015	1131	változó (multicentrikus retrospektív adatbázis)	LDR/HDR	6,9	5,2	-
GEC-ESTRO Fázis III [55]	2004-2009	2016	1184	T1-2 (≤ 3 cm) N0-1mi; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor >40 év; EIC/LVI: kizárva	HDR/PDR	6,6	1,4	0,9

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; TERT = teljesemlő-radioterápia; LR = lokális recidíva; OOI = Országos Onkológiai Intézet;
RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; PROMIS = Pooled Registry of Multicatheter Interstitial Sites; GEC-ESTRO = Groupe Européen de
Curiethérapie-European Society for Therapeutic; LDR = low-dose-rate (kis dózisteljesítményű); HDR = high-dose-rate (nagy dózisteljesítményű);

PDR = pulsed-dose-rate (pulzáló dózisteljesítményű); ILC = invazív lobuláris karcinóma; DCIS = ductális karcinóma in-situ; HG = hisztológiai grade; EIC = extenzív intraductalis componens; LVI = limfo-vaszkuláris invázió; ER = ösztrogén receptor; PgR = progeszteron receptor; NA = nincs adat; *Illesztett kontrollokkal végzett összehasonlító vizsgálatok.

26. táblázat: Üregi, ballon brachyterápiával (MammoSite®) végzett akcelerált részleges emlőbesugárzás eredményei.

Vizsgálat	Vizsgálati időszak	Első közlés éve	Betegek száma	Betegbeválasztás feltételei	Medián köv. (év)	LR %
FDA MammoSite® regisztrációs vizsgálat [48]	2000-2001	2003	43	T1 N0; ép seb. szél; kor ≥ 45 év; ILC/DCIS/EIC: kizárva	5,2	0
ASBS regisztrációs vizsgálat [49]	2002-2004	2005	1440	T1-2 N0, ép seb. szél; kor ≥ 40 év;	5,3	2,8
Kiel-OOI MammoSite® vizsgálat [50-51]	2002-2004	2006	11	T1 N0; ép seb. szél ≥ 5 mm; kor ≥ 60 év; HG 1-2; ILC/DCIS/EIC: kizárva	5	0
Pittsburgh University [52]	2002-2007	2009	157	T1-2 (≤ 3 cm) N0-1mi; ép seb. szél; kor ≥ 40 év; EIC: kizárva	5,5	2,5

FDA = Food and Drug Administration; ASBS = American Society of Breast Surgeons; OOI = Országos Onkológiai Intézet; LR = lokális recidíva; ILC = invazív lobuláris karcinóma; DCIS = ductális karcinóma in-situ; EIC = extenzív intraductalis componens; HG = hisztológiai grade.

Az OOI vizsgálata volt az első randomizált vizsgálat, ami igazolta, hogy a HDR BT-vel végzett APERT hosszú távú (10 éves) követés után is azonos lokális daganatmentességet biztosít, mint az öthetes TERT. A vizsgálatba sorolt betegek viszonylag alacsony száma (n=258) azonban nem volt elégséges ahhoz, hogy az APERT és TERT hatékonysága közötti esetleges különbséget megfelelő statisztikai erővel kimutathassuk (vagy kizárhassuk). Mindenesetre már ez a vizsgálat is bizonyította, hogy a HDR BT-vel végzett APERT biztonságos, nem emeli jelentősen a késői radiogén mellékhatások arányát, sőt a tumorágyra lokalizált sugárkezelés miatt a kozmetikai eredmények is szignifikánsan jobbak.

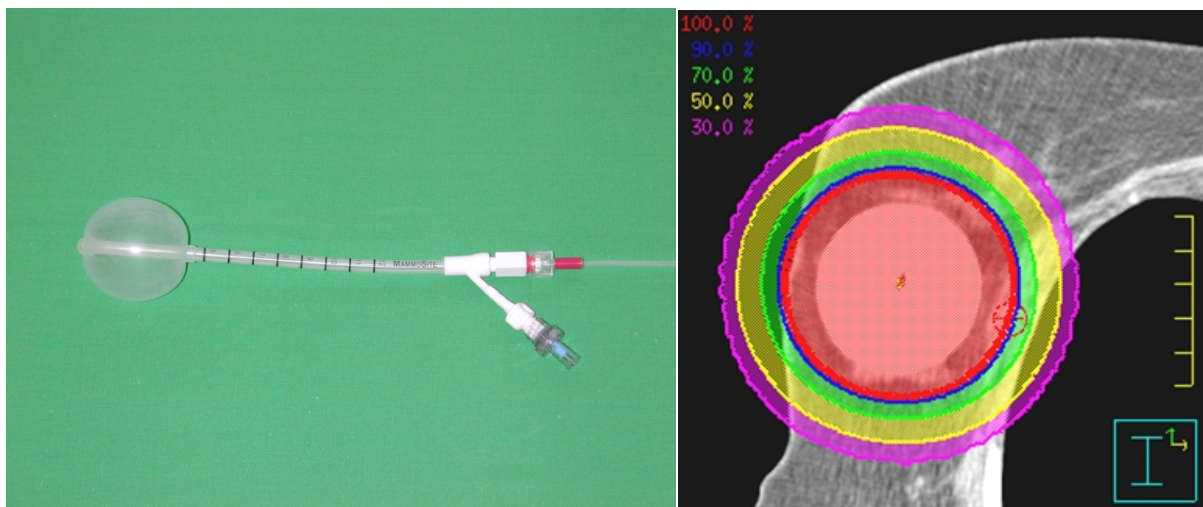
A BT-vel végzett APERT és TERT egyenértékűségének (ún. non-inferioritásának) bizonyítására egy nagy betegszámú (n=1184), multicentrikus, randomizált vizsgálatot szerveztünk 16 európai sugárterápiás központ bevonásával. Ez a vizsgálat az első olyan klinikai tanulmány, amely megfelelő követési idő (medián: 6,6 év) után és megfelelő statisztikai erővel bizonyította, hogy a HDR vagy PDR BT-vel végzett APERT mind a lokális daganatmentesség, mind a daganatmentes és teljes túlélés vonatkozásában egyenértékű a hagyományos TERT-tel. A GEC-ESTRO vizsgálata megerősítette azt is, hogy az egyedüli BT-vel végzett APERT késői mellékhatás profilja hasonló a TERT után tapasztaltakkal, és a kozmetikai eredmények is legalább ugyanolyan kedvezőek (ha nem jobbak).

Mindezek alapján a GEC-ESTRO vizsgálat besorolási feltételeinek megfelelő, alacsony és közepes rizikójú, korai emlőrákos betegek emlőmegtartó műtétje után a HDR vagy PDR BT-vel végzett APERT a rutin klinikai ellátás keretében is ajánlható kezelési lehetőséggé vált és a hagyományos TERT alternatívája lett.

7.1.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás üregi (intracavitalis) brachyterápiával, ballon és hibrid applikátorokkal

A szövetközi BT egy műtétet követő, újabb invazív beavatkozást jelent, amikor általános vagy helyi érzéstelenítésben, 2-4 síkban 10-25 flexibilis műanyag katétert ültetnek ideiglenesen a tumorágyba és közvetlen közelébe. A betegek komfortérzetének fokozására és az invazivitás csökkentésére a 2000-es évek elején fejlesztettek ki egy olyan felfújható, egyutas, üregi brachyterápiás applikátort, ami egyetlen katéter implantációjával biztosítani tudja a tumorágy 1 cm-es környezetének posztoperatív besugárzását (32/a és b. ábra) [48-52]. A MammoSite® brachyterápiás applikátor az USA-ban rendkívüli népszerűsége tett szert mind a betegek, mind a sebészek körében, mivel az eszköz intraoperatív implantációját követően a sugárkezelés külön invazív beavatkozás nélkül is elvégezhető a perioperatív

**32. ábra: MammoSite® ballonapplikátor üregi emlő brachyterápiához (32/a.)
és CT alapú dóziseloszlása (32/b.).**

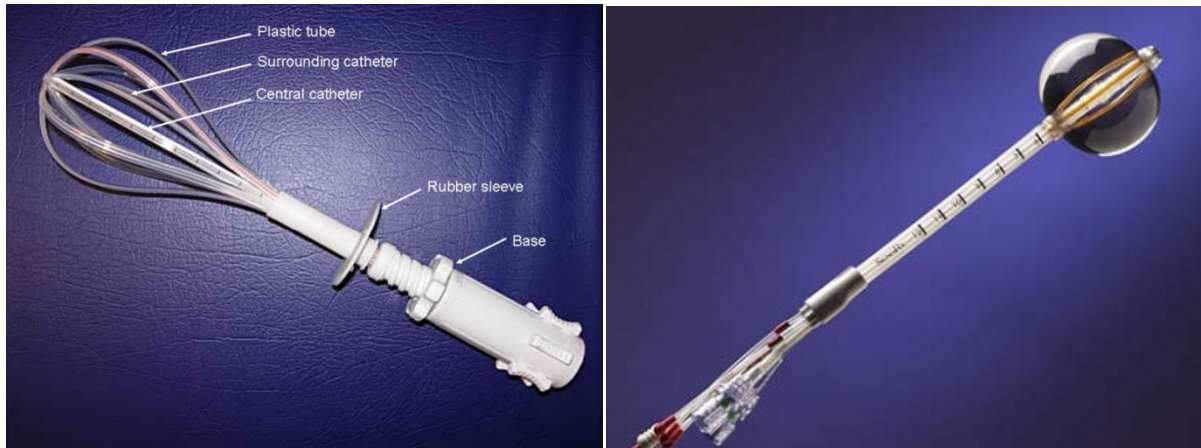


A bőrön és a mellkasfalán a dózis meghaladja az előírt dózist (100%-os izodózis = piros vonal).

időszakban. Az összdózis és a frakcionálás megegyezik a szövetközi BT-vel – leggyakrabban 10 x 3,4 Gy-t adnak 5 nap alatt. Az eddig publikált, 5 éves eredmények a helyi daganatmentesség szempontjából rendkívül biztatóak (26. táblázat), ugyanakkor a különböző vizsgálatokban 27-64% közötti arányban figyeltek meg késői mellékhatásként jelentkező bőr teleangiectáziát [48-52]. Három másik, nagy betegszámú, retrospektív, összehasonlító vizsgálat is igazolta, hogy a MammoSite® BT-vel végzett APERT esetén szignifikánsan magasabb mind az emlőállományt, mind a bőrt érintő toxicitás aránya, sőt az egyik vizsgálat szerint a masztektómia aránya is magasabb volt MammoSite® BT után, mint TERT-et követően [113-115].

Az egyutas ballon applikátor fő limitációja a sokkatéteres BT-vel szemben, hogy a dóziseloszlás térbeli alakítására nincs lehetőség. Az újabb generációs brachyterápiás applikátoroknál megpróbálták ötvözni a ballon BT előnyeit a tűzdeléses technika besugárzástervezési flexibilitásával, ezért ezeket az új eszközöket ún. hibrid brachyterápiás applikátoroknak is hívják (33/a. és b. ábra) [116-118]. A biztató korai eredmények ellenére azonban Európában és Magyarországon ezek a brachyterápiás eszközök – elsősorban az egyszer használatos applikátorok magas ára miatt – nem terjedtek el.

**33. ábra: ClearPath® (33/a.) és Contura® (33/b.) hibrid brachyterápiás applikátorok
üregi emlő brachyterápiához.**



**7.1.3. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós konformális és
intenzitásmodulált, képvezérelt külső besugárzással**

Az 1980-as években Angliában külső besugárzással, de CT-alapú besugárzástervezés nélkül és válogatatlan beteganyagon végzett randomizált APERT vizsgálatok eredményei nem voltak kielégítőek (lásd 17. old., 5. táblázat) [17, 19]. A későbbi brachyterápiás APERT vizsgálatok sikerén felbuzdulva azonban 2000-től kezdődően megindultak azok a válogatott beteganyagon és immár CT-alapú besugárzástervezéssel, 3D-KRT-vel végzett prospektív vizsgálatok, amiknek eredményei a lokális kontroll szempontjából már kielégítőek lettek (27. táblázat) [37-40, 42-44, 119-121]. A sikeres vizsgálatokban 5 nap alatt, 5-10 frakcióban, 30-38,5 Gy összdózist adtak a céltérfogatra. Magyarországon a jelen doktori értekezésben is szereplő szekvenciális, fázis II vizsgálatunkban a 9 x 4,1 Gy-es (összdózis: 36,9 Gy) frakcionálási sémát alkalmaztuk, 5 napos kezelési idővel. A tanulmány első felében, 44 betegnél 3D-KRT-vel végeztük a parciális emlőbesugárzást. A protokollban rögzített dóziselírásokat és dóziskorlátokat minden esetben tartani tudtuk. A helyi daganatkiújulás ötéves aránya alacsony (3,7%) volt, grade 3 késői mellékhatás mindössze 1 betegnél (2,3%) fordult elő és a kiváló-jó kozmetikai eredmények magas aránya (86,1%) is hasonló volt a szövetközi BT-vel elért eredményekhez, annak ellenére, hogy a 3D-KRT-nél a BT tervezési céltérfogatához képest minden irányban plusz 5 mm-es kiterjesztést alkalmaztunk.

27. táblázat: 3D konformális és intenzitás modulált radioterápiával végzett akcelerált részleges emlőbesugárzás eredményei.

Vizsgálat	Vizsgálati időszak	Első közlés éve	Betegek száma	Betegbeválasztás feltételei	APERT technika	Medián köv. (év)	LR %
William Beaumont Hosp. [38]	2000-2011	2003	192	Tis-1-2 (≤ 3 cm) N0; ép seb.szél; kor >40 év; EIC kizárva	3D-KRT	4,8	1,6
New York University [37]	2000-2005	2004	98	T1 N0; ép seb. szél ≥ 5 mm; postmenopausa; ER poz.	3D-KRT	5,3	1
RTOG 0319 [39]	2003-2004	2005	52	T1-2 (≤ 3 cm) N0-1a; ép seb. szél ≥ 2 mm; DCIS/ILC/EIC kizárva	3D-KRT	4,5	5,8
Dana Farber/Harvard [40]	2003-2005	2006	98	T1 N0; ép seb. szél ≥ 2 mm; ILC/EIC/LVI kizárva	3D-KRT	5,9	5,1
OOI [43-44]	2006-2011	2012	44	T1-2 (≤ 3 cm) N0; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor >40 év; DCIS/EIC/LVI kizárva	3D-KRT	4,9	2,3
Barcelona [42]	NA	2013	102	T1-2 (< 3 cm) N0; ép seb. szél ≥ 3 mm; HG 1-2; DCIS/ILC/EIC kizárva	3D-KRT	5	0
Rocky Mountain Cancer Cent. [41]	2004-2007	2007	136	Tis-1 N0; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor >40 év	IMRT	4,4	0,7
University Michigan [119]	2010	2014	34	Tis-1 N0; ép seb. szél >3mm; kor >40 év; DCIS/ILC/EIC kizárva	IMRT	5	2,9
University of Florence* [120]	2005-2013	2015	260	T1-2 ($\leq 2,5$ cm); N0-1; ép seb. szél ≥ 5 mm; kor >40 év; EIC kizárva	IMRT	5	1,5
IMPORT-LOW [121]	2006-2010	2016	670	T1-2 (≤ 3 cm); N0-1; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor ≥ 50 év; DCIS kizárva	IMRT	5,9	0,5
OOI [111]	2011	2015	60	T1-2 (≤ 3 cm); N0; ép seb. szél ≥ 2 mm; kor ≥ 50 év	IMRT	2,75	0

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; LR = lokális recidíva; 3D-KRT = háromdimenziós konformális radioterápia; IMRT = intenzitásmodulált radioterápia; ILC = invazív lobuláris carcinoma; DCIS = ductalis carcinoma in-situ; HG = hisztológiai grade; EIC = extenzív intraductalis componens; LVI = limfo-vaszkuláris invázió; ER = ösztrogén receptor; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; OOI = Országos Onkológiai Intézet.

28. táblázat: Randomizált APERT vizsgálatok eredményeinek összefoglalása.

Vizsgálat	APERT technika	Betegszám	Medián követés (év)	LR % APERT	LR % TERT	p-érték
OOI [32]	HDR BT	258	10,2	5,9*	5,1*	0,77
GEC-ESTRO [55]	HDR/PDR BT	1184	6,6	1,4	0,9	0,42
Firenze [120]	IMRT	520	5	1,5	1,4	0,86
IMPORT-LOW [121]	IMRT	2018	5,9	0,5	1,1	0,16
ELIOT [46]	IORT (elektron)	1305	5,8	4,4	0,4	0,0001
TARGIT-A [47]	IORT (50 kV foton)	3451	2,4	3,3	1,3	0,042

APERT = akcelerált parciális emlőradioterápia; LR = lokális recidíva; IMRT = intenzitásmodulált radioterápia; HDR = nagy dózisteljesítményű („high-dose-rate”); PDR = pulzáló dózisteljesítményű („pulsed-dose-rate”); BT = brachyterápia; IORT = intraoperatív radioterápia; OOI = Országos Onkológiai Intézet; GEC-ESTRO = Groupe Européen de Curietherapie-European Society for Therapeutic; IMPORT = Intensity Modulated POstoperative RadioTherapy; ELIOT = ELectron IntraOperative Therapy; TARGIT = TARgeted Intraoperative Therapy. *10 éves arány.

A 3D-KRT-vel végzett APERT előnye a szövethközi BT-vel szemben, hogy nem igényel további invazív beavatkozást, hátránya viszont, hogy a lehető legpontosabb betegfektetés és rögzítés ellenére a besugárzandó céltérfogatot a BT céltérfogathoz képest 5-10 mm-es plusz biztonsági zónával kell kiterjeszteni a teleterápiánál elkerülhetetlen beállítási pontatlanságok és a légzőmozgásokból adódó elmozdulások kompenzálására. A nagyobb besugárzott térfogat pedig emelheti a radiogén mellékhatások arányát is. Ugyan a 3D-KRT-vel végzett APERT vizsgálatok többségében kiváló kozmetikai eredményeket és kedvező mellékhatás profilt tapasztaltak, de az utóbbi időben megjelentek olyan közlemények is, amik ennek ellenkezőjéről számoltak be [45, 122-123]. Ebből az egyikben, a kanadai randomizált RAPID vizsgálatban 3 éves követési idő után a 3D-KRT karon szignifikánsan magasabb volt a grade 2-3 késői mellékhatások aránya és a kozmetikai eredmények is jelentősen rosszabbak voltak, mint a TERT karon [45]. Ennek feltételezhető oka az volt, hogy ebben a vizsgálatban 10 mm-es PTV-CTV kiterjesztést alkalmaztak, ami a besugárzott térfogat jelentős emelkedését okozta. Ezzel szemben saját vizsgálatunkban csak 5 mm-es céltérfogat kiterjesztést alkalmaztunk, amivel el tudtuk kerülni a súlyos mellékhatások kialakulását. Természetesen a különböző 3D-KRT-vel végzett vizsgálatok dózis-térfogat értékeit és a rizikószervek dózisterhelését külön-külön elemezve lesz majd lehetőség az eredmények végleges kiértékelésére és a 3D-KRT paramétereinek standardizálására. Eddig az APERT karon 3D-KRT-t alkalmazó két randomizált vizsgálat (RAPID és NSABP-B39) öt éves eredményeit még nem közölték.

A teleterápiás technológia gyors fejlődése lehetővé tette az intenzitás modulált radioterápia (IMRT) és a képvezérelt sugárkezelés („image-guided radiotherapy; IGRT) alkalmazását is az APERT kiszolgáltatására [41, 111, 119-121]. Az IMRT alkalmazásától elsősorban a céltérfogaton belüli dózishomogenitás további javulása várható, míg az IGRT jelentősége elsősorban abban rejlik, hogy a napi beállítási pontatlanságok kiküszöbölésével a céltérfogat biztos ellátásához szükséges biztonsági zóna csökkentésével a besugárzott térfogat is csökkenthető, aminek remélhető eredménye az egyes 3D-KRT-vel végzett APERT vizsgálatokban tapasztalt magas toxicitási ráta csökkenése lesz.

Az IMRT-vel végzett APERT vizsgálatok elindultak ugyan, de közülük eddig csak négy tanulmány eredményeit közölték megfelelő (> 4 év) követési idővel [41, 119-121]. Ezek eredményei is ellentmondásosak. Az egyik vizsgálatban megfelelő lokális daganatmentesség ellenére a betegek besorolását a tervezett betegszám elérése előtt leállították a kedvezőtlen kozmetikai eredmények miatt [119]. Egy másik vizsgálatban azonban 90% felett volt a kiváló és jó kozmetikai eredmény aránya [41]. A legutóbbi időben közölték a Firenzei Egyetem

randomizált vizsgálatának öt éves eredményeit, amiben az APERT karon 5 nap alatt 5 x 6 Gy dózist adtak IMRT-vel. Az IMRT karon azonos lokális daganatmentesség mellett szignifikánsan kevesebb késői bőr mellékhatást észleltek és jelentősen magasabb volt a kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya is, mint a TERT karon [120]. Az angol IMPORT-LOW vizsgálat öt éves eredményeit még csak kongresszusi beszámoló formájában közölték [121]. A lokális daganatmentességben itt sem volt érdemi különbség a két kezelési kar között, de az APERT karon szignifikánsan jobbak voltak a kozmetikai eredmények. Más vizsgálatokban ugyan rövidebb követési idővel, de mind a képvezérléssel, mind a képvezérlés nélkül végzett IMRT-vel rendkívül jó kozmetikai eredményeket értek el [124-125]. Az OOI-ben 2011 és 2014 között 60 betegnél végeztünk APERT kezelést képvezérelt IMRT-vel. Eddigi tapasztalataink alapján a képvezérlés nélkül végzett APERT esetén a klinikai céltér fogathoz adandó plusz biztonsági zóna legalább 10 mm, ami frakciónkénti képvezérléssel 5 mm-re csökkenthető [111]. Eddig, a közel 3 éves követési idő alatt lokális recidívát még nem észleltünk. A késői mellékhatások végleges megítéléséhez még rövid a követési idő, de grade 2-3 késői mellékhatás eddig még nem alakult ki egy betegnél sem és a kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya is igen magas, 98,3% volt.

7.1.4. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás intraoperatív radioterápiával

A más indikációkban régóta alkalmazott intaroperatív radioterápia (IORT) az APERT elvégzésére is rendkívül attraktív lehetőségnek tűnt, mivel a műtét közben, közvetlenül a daganat eltávolítása után, egy ülésben leadott egyszeri nagy dózis (20-21 Gy) a betegek számára nagyon kecsgetető lehetőség, mivel így a sebgyógyulást követően további sugárkezelésre már nincs szükség. A módszer súlyos hátránya azonban, hogy a műtét idején még az APERT indikációját alapvetően meghatározó patológiai faktorok (úgy mint szövettani típus, sebészi szél állapota, EIC jelenléte, érbetörés, nyirokcsomó státusz stb.) nem ismertek.

Az IORT-vel végzett APERT kivitelezésére két fő módszer ismert. Az egyikben egy speciális elektron gyorsítóval, a másikban pedig a tumorágyba helyezett gömb alakú applikátorral, kontakt lágy (50 kV) röntgensugárzással végzik az intraoperatív besugárzást [46-47]. Utóbbi technika súlyos hiányossága, hogy az applikátor felszínétől távolodva a lágy röntgensugárzás igen gyorsan elnyelődik és a tumorágytól 1 cm-es távolságban leadott összdózis már mindössze 5 Gy, ami nem elégséges még a mikroszkópikus reziduális daganatsejtek elpusztítására sem.

Mindkét IORT technikával rendelkezésre állnak már egy-egy randomizált vizsgálat eredményei. A Veronesi és mtsai. [46] által vezetett ELIOT (ELection IntraOperative

Therapy) vizsgálatban 5,8 év medián követési idő után a helyi daganat kiújulás kockázata IORT-vel 9,3-szoros (4,4% versus 0,4%; $p < 0,0001$) volt a hagyományos TERT-hez képest. A TARGIT (TARGeted Intraoperative Therapy) vizsgálatban pedig mindössze 2,4 év követési idő után is csaknem háromszoros (3,3 versus 1,3%; $p = 0,042$) volt a lokális recidívák aránya IORT-vel [47]. Tekintettel a két egyértelműen negatív eredménnyel zárult vizsgálatra, az IORT az eddig alkalmazott technikákkal nem javasolható az APERT elvégzésére.

Az eddig közölt APERT vizsgálatok eredményeit a 28. táblázatban foglaltam össze. Ezek alapján megállapítható, hogy megfelelő betegszelekció mellett mind a szövetségi BT-vel, mind az külső, intenzitásmodulált radioterápiával végzett APERT hasonló lokális daganatmentességet biztosít, mint a TERT. Ezzel szemben az IORT nem javasolható a korai emlődaganatok egyedüli posztoperatív sugárkezelésére.

7.1.5. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás protonterápiával

Végül, de nem utolsó sorban a legmodernebb (és legköltségesebb) teleterápiás technika, a protonterápia is alkalmas az APERT kivitelezésére [53, 126]. A kevés számú klinikai vizsgálatból hosszú távú eredményeket még csak elvétve közöltek. Egy dél-koreai munkacsoport fázis II vizsgálatában 30 beteget kezeltek protonnal. Öt éves követési idő után lokális recidívát nem észleltek és kétmezős technikával a kozmetikai eredmények is kiválóak voltak [53]. Egy másik, amerikai vizsgálatban azonban proton terápiával szignifikánsan magasabb volt a bőr mellékhatások hároméves aránya, mint kombinált foton-elektron besugárzással [126]. Természetesen a protonterápia a magas költségei és a tudományos evidenciák hiánya miatt jelenleg még klinikai vizsgálaton kívül parciális emlő besugárzásra nem javasolható.

7.2. A gyorsított, részleges emlőbesugárzás európai és amerikai betegszelekciós ajánlásainak értékelése

A kezdeti heves szakmai viták ellenére az egyre növekvő számú és egyre hosszabb követési idő után is megfelelő eredményeket hozó APERT vizsgálat hatására az utóbbi években megszülettek azok a nemzetközi ajánlások, amik az APERT elvégzését válogatott betegcsoportokban már rutin kezelési alternatívaként is elfogadják [112, 127-129]. Az APERT indikációjára vonatkozó különböző ajánlásokat a 29. táblázatban foglaltam össze. Az amerikai és európai irányelvek között apró különbségek vannak ugyan, de az alacsony kockázatú betegeknél mindegyik ajánlás elfogadható kezelésnek tartja az APERT-et.

A 2. Magyar Emlőrák Konszenzus Konferencia sugárterápiás irányelveiben az európai (GEC-ESTRO) ajánlásokat fogadtuk el [130].

29. táblázat: Nemzetközi irányelvek az APERT indikációjához – klinikai vizsgálaton kívüli APERT elvégzésének feltételei

Változó	ASTRO [127]	GEC-ESTRO [112]	ABS [128]	DEGRO [129]
Életkor	≥60 év	>50 év	≥50 év	>70 év
Szöveti típus	invazív duktális vagy egyéb kedvező prognózisú szubtypus. Kontraindikáció: DCIS	invazív duktális, mucinózus, tubuláris, medulláris és koloid cc. Kontraindikáció: ILC és DCIS	minden invazív szubtypus; ILC és DCIS megengedett	invazív duktális cc. Kontraindikáció: ILC és DCIS
Tumorméret	pT1 (≤20 mm)	pT1-2 (≤30 mm)	pT1-2 (≤30 mm)	pT1 (≤20 mm)
Sebési szél	≥2 mm	≥2 mm	negatív	negatív
Grade	bármely	bármely	bármely	1-2
LVI	nem megengedett	nem megengedett	nem megengedett	NA
EIC	nem megengedett	nem megengedett	NA	nem megengedett
Multicentricitás/fokális	nem megengedett	nem megengedett	NA	nem megengedett
Nyirokcsomó státusz	pN0 (AD vagy SLNB)	pN0 (AD vagy SLNB)	pN0 (AD vagy SLNB)	pN0 (AD vagy SLNB)
ER státusz	pozitív	bármely	bármely	pozitív (luminal-A típus)
Neoadjuváns kezelés	nem megengedett	nem megengedett	NA	NA

ASTRO = American Society for Radiation Oncology; GEC-ESTRO = Groupé Européen de Curietherapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; ABS = American Brachytherapy Society; DEGRO = Deutsche Gesellschaft für Radio-Onkologie; DCIS = ductalis carcinoma in situ; ILC = invazív lobuláris karcinóma; LVI = limfo-vaszkuláris invasio; EIC = extenzív intraductalis componens; ER = ösztrogén-receptor; AD = axilláris disszekció; SLNB = sentinelnyirokcsomó-biopszia; NA = nincs ajánlás (az adott változóra).

8. Következtetések

- Egymásra épülő, három prospektív, klinikai vizsgálattal igazoltuk, hogy a szövetközi HDR (vagy PDR) brachyterápiával végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzás biztonságos és hatékony kezelési módszer a megfelelően válogatott, korai emlőrák miatt emlőmegtartó kezelésben részesülő betegek posztoperatív sugárkezelésére [27-29, 32, 55, 90-93, 97-98, 108-110]. A kezelés 5-6 hétről 4-5 napra rövidíti a sugárkezelés időtartamát, azonos helyi daganatmentességet biztosít, mint a teljesemlő külső sugárkezelése, nem emeli a késői, radiogén mellékhatások arányát és nem rontja a kozmetikai eredményeket sem. Eredményeink alapján az akcelerált, parciális emlő brachyterápia alacsony kockázatú betegeknél klinikai vizsgálaton kívül, a rutin betegellátás keretében is választható alternatívája a hagyományos teljesemlőbesugárzásnak.
- Egymásra épülő vizsgálataink során kidolgoztuk a CT-alapú, konformális besugárzás-tervezésen alapuló szövetközi emlő brachyterápia módszerét [28, 32, 55, 105]. Nemzetközi együttműködésben kidolgoztuk az APERT céltérfogat-meghatározásra vonatkozó európai (GEC-ESTRO) ajánlásait [131].
- Szekvenciális, fázis II klinikai vizsgálat keretében bevezettük a klinikai gyakorlatba a háromdimenziós konformális, valamint a képvezérelt, intenzitásmodulált külső besugárzással végzett gyorsított, részleges emlőbesugárzást [43-44, 111]. Igazoltuk annak az emlő brachyterápiával összemérhető hatékonyságát és biztonságosságát, illetve kidolgoztuk a besugárzástervezésben használható dózis-térfogat előírási paramétereket és dóziskorlátokat. 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 teljesemlőbesugárzásnak és a szövetközi brachyterápiával végzett APERT-nek.
- Saját eredmények, illetve nemzetközi tapasztalatok alapján meghatároztuk a gyorsított, részleges emlőbesugárzás beteg beválogatási feltételeit, illetve kidolgoztuk az erre vonatkozó európai (GEC-ESTRO) ajánlásokat [112]. A megfogalmazott európai ajánlásokon alapulnak a hazánkban is elfogadott, jelenleg is érvényben lévő szakmai konszenzus APERT-re vonatkozó sugárterápiás irányelvei is [16, 83, 130].

9. Tézisek alapjául szolgáló dolgozatok jegyzéke

A tézisek alapjául szolgáló dolgozatok összesített impakt faktora **95,825**;
független citációja: **1030**.

9.1. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás szövetségi brachyterápiával

1. **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)
2. **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* *Független citáció: 34*
3. **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* *Független citáció: 19*
4. **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* *Független citáció: 179*
5. **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* *Független citáció: 40*

6. **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 *Független citáció: 152*
7. **Polgár C**, Strnad V, Major T: Brachytherapy for partial breast irradiation: The European experience.
Semin Radiat Oncol 15:116-122 (2005) *IF: 3,675* *Független citáció: 54*
8. **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 *Független citáció: 209*
9. 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 *Független citáció: 45*
10. **Polgár C**, Major T: Current status and perspectives of brachytherapy for breast cancer.
Int J Clin Oncol 14:7-24 (2009) *IF: 1,508* *Független citáció: 26*
11. **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* *Független citáció: 63*
12. **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)
13. **Polgár C**, Major T, Fodor J: Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után.
Orv Hetil 153:45-55 (2012)

14. **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 Független citáció: 44
15. 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
16. 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

9.2. Gyorsított, részleges emlőbesugárzás háromdimenziós, konformális és képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával

17. Mózsa E, **Polgár C**, Fröhlich G, Major T, Jánváry L, Lövey K, Sulyok Z, Takácsi Nagy L, Fodor J, Kásler M: Akcelerált parciális konformális külső emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után – fázis II prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 56:235-241 (2012)
18. Mózsa 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 Független citáció: 2
19. Mészáros N, Major T, Stelczer G, Zaka Z, Mózsa 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)

20. Mészáros N, Takácsi-Nagy Z, Major T, Stelczer G, Sulyok Z, Fodor J, **Polgár C**:

Early clinical experience with image-guided intensity modulated accelerated partial breast irradiation.

Absztrakt: *Radiother Oncol 111 (Supplement 1):478 (2014)*

9.3. Gyorsított részleges emlőbesugárzás nemzetközi és hazai betegszelekciós ajánlásai

21. Vicini F, Arthur D, **Polgár C**, Kuske R: Defining the efficacy of accelerated partial breast irradiation: The importance of proper patient selection, adequate quality assurance and common sense.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:1210-1213 (2003)

IF: 4,285 Független citáció: 44

22. **Polgár 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 Független citáció: 117

23. **Polgár C**, Csejtej 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)

Független citáció: 2

24. **Polgár C**, Major T, Fodor J: Gyorsított részleges emlőbesugárzás helye a korai emlőrák kezelésében.

Onkológia 3:143-152 (2014)

10. A tézisek alapjául szolgáló könyvfejezetek jegyzéke

1. **Polgár C.** Major T, Strnad V, Niehoff P, Ott OJ, Kovács G: An overview of European clinical trials of accelerated partial breast irradiation. In: Accelerated partial breast irradiation: Techniques and clinical implementation (Szerk.: Wazer DE, Vicini FA, Arthur DW) Springer, USA, pp 227-245 (2006)
2. **Polgár C.** Major T: Target volume definition after open-cavity surgery: clinical considerations. In: Partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy. (Szerk.: Strnad V, Ott OJ) W. Zuckschwerdt Verlag, Germany, pp 47-52 (2006)
3. **Polgár C.** Clinical results: European experience. In: Partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy. (Szerk.: Strnad V, Ott OJ) W. Zuckschwerdt Verlag, Germany, pp 125-132 (2006)
4. van Limbergen E, **Polgár C.** Strnad V: Target delineation in breast cancer 3D image-based brachytherapy. In: Choices in advanced radiotherapy. (Szerk.: Mould RF) Nucletron B. V., Veenendaal, The Netherlands, pp. 133-140 (2007)
5. **Polgár C.** Major T, Strnad V, Niehoff P, Ott OJ, Lövey K, Kovács G: An overview of European clinical trials of APBI. In: Accelerated partial breast irradiation: Techniques and clinical implementation. 2nd edition (Szerk.: Wazer DE, Arthur DW, Vicini FA) Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 151-172 (2009)
6. **Polgár C.** Radiotherapy – A new approach to risk-adapted selective radiotherapy. Breast cancer, a heterogenous disease entity – The very early stages. (Szerk.: Kahán Z., Tot. T.) Springer Science+Business Media B.V., pp. 211-240 (2011)
7. **Polgár C.** Major T: Breast brachytherapy: Interstitial breast brachytherapy. In: Brachytherapy: An International Perspective. Springer International Publishing, Cham 10. fejezet (2016)

11. Irodalomjegyzék

1. Nemzeti Rákregiszter: www.oncol.hu/rakreg/stat3/index.html (2014)
2. Arriagada R, Lé MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558-64.
3. Blichert-Toft M, Nielsen M, Düring M, et al Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008; 47: 672-81.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Engl J Med* 2002; 347: 1233-41.
5. Jacobson JA, Danforth DN, Cowan KH, et al. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and II breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 907-11.
6. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 412-19.
7. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
8. 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 10,081 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2012; 378, 1707-16.
9. Clark RM, Whelan T, Levine M et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.
10. Ford HT, Coombes RC, Gazet JC et al. Long-term follow-up of a randomised trial designed to determine the need for irradiation following conservative surgery for the treatment of invasive breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 401-8.
11. Forrest AP, Stewart HJ, Everington D et al. Randomised controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 1996; 348: 708-13.
12. Wickberg A, Holmberg L, Adami H-O, et al. Sector resection with or without postoperative radiotherapy for Stage I breast cancer: 20-year results of a randomized trial.

- J Clin Oncol 2014; 32: 791-7.
13. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-91.
 14. Veronesi U, Marubini E, Mariani L et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12: 997-1003.
 15. Fodor J, Major T, Polgár C et al. The impact of radiotherapy on the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast conserving therapy. *Neoplasma* 2001; 47: 181-86.
 16. Polgár Cs, Major T, Fodor J. Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után. *Orv Hetil* 2012; 153: 45-55.
 17. Magee B, Swindell R, Harris M, et al. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results of a randomised trial. *Radiother Oncol* 1996; 39: 223-7.
 18. Fentiman IS, Poole C, Tong D, et al. Inadequacy of iridium implant as sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 608-11.
 19. Dodwell DJ, Dyker K, Brown J, et al. A randomized study of whole-breast vs tumour-bed irradiation after local excision and axillary dissection for early breast cancer. *Clin Oncol* 2005; 17: 618-22.
 20. Fentiman IS, Deshmane V, Tong D, et al. Caesium¹³⁷ implant as sole radiation therapy for operable breast cancer: a phase II trial. *Radiother Oncol* 2004; 71: 281-5.
 21. Mayer Á, Nemeskéri Cs. A korai emlőrák csökkentett radikalitású műtétjét kiegészítő sugárkezelés formái (prospektív klinikai kutatás). *Magyar Sebészet* 1993; 46: 65-8.
 22. Póti Z, Nemeskéri C, Fekésházy A, et al. Partial breast irradiation with interstitial ⁶⁰Co brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity: evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1022-33.
 23. Perera F, Yu E, Engel J, et al. Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six years' minimum follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1239-46.
 24. King TA, Bolton JS, Kuske RR, et al. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for Tis,1,2 breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 299-304.

25. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, et al. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: Results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 2011; 100: 210-4.
26. Johansson B, Karlsson L, Liljegren G et al Pulsed dose rate brachytherapy as the sole adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery of T1-T2 breast cancer: First long
27. Radiat time results from a clinical study. *Radiother Oncol* 2009; 90: 30-5.
28. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost: Seven-year results of a comparative study. *Int J Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1173-81.
29. Polgar C, Major T, Fodor J et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010; 94: 274-9.
30. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy: 15-year results of a phase II clinical trial. *Acta Medica Marisiensis* 2011; 57: 717-20.
31. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, et al. A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: Tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 467-73.
32. Hattangadi JA, Powell SN, MacDonald SM, et al. Accelerated partial breast irradiation with low-dose-rate interstitial implant brachytherapy after wide local excision. 12-year outcomes from a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 791-800.
33. Polgar C, Fodor J, Major T et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013; 108: 197-202.
34. Samuel LM, Dewar JA, Preece PE, et al. A pilot study of radical radiotherapy using a perioperative implant following wide local excision for carcinoma of the breast. *Breast* 1999; 8: 95-7.
35. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R et al. Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 10: 1016-20.
36. Aristei C, Palumbo I, Capezzali G, et al. Outcome of a phase II prospective study on partial breast irradiation with interstitial multi-catheter high-dose-rate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2013; 108: 236-41.

37. Kamrava M, Kuske RR, Anderson B, et al. Outcomes of breast cancer patients treated with accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy: The pooled registry of multicatheter interstitial sites (PROMIS) Experience. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl 3): 404-11.
38. Formenti SC, Hsu H, Fenton-Kerimian M et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: Five-year results of 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 606-11.
39. Shah C, Wilkinson JB, Lanni T et al. Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 206-11.
40. Vicini F, Winter K, Wong J et al. Initial efficacy results of RTOG 0319: three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1120-7.
41. Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M et al. External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e-271-7.
42. Lei RY, Leonard CE, Howell CE et al. Four-year clinical update from a prospective trial of accelerated breast intensity-modulated radiotherapy (APBIMRT). *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140: 119-33.
43. Rodríguez N, Sanz X, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 1051-7.
44. Mózsai E, Polgár Cs, Fröhlich G, et al. Akcelerált parciális konformális külső emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után – fázis II prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 2012; 56: 235-41.
45. Mózsai E, Mészáros N, Major T, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy: 5-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 444-50.
46. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4038-45.

47. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1269-77.
48. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603-13.
49. Benitez PR, Keisch ME, Vicini F, et al. Five-year results: the initial clinical trial of Mammosite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg* 2007; 194: 456-462.
50. Shah C, Badiyan S, Wilkinson JB, et al. Treatment efficacy with accelerated partial breast irradiation (APBI): Final analysis of the American Society of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy registry trial. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3279-85.
51. Niehoff P, Polgár C, Ostertag H, et al. Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: Results from an international phase II trial. *Radiother Oncol* 2006; 79: 316-20.
52. Niehoff P, Ballardini B, Polgár C, et al. Early European experience with the MammoSite Radiation Therapy System for partial breast brachytherapy following breast conservation operation at low risk breast cancer. *Breast* 2006; 15: 319-25.
53. Vargo JA, Verma V, Kim H, et al. Extended (5-year) outcomes of accelerated partial breast irradiation using MammoSite balloon brachytherapy: Patterns of failure, patient selection, and dosimetric correlates for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 285-91.
54. Chang JH, Lee NK, Kim JY, et al. Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol* 2013; 108: 209-14.
55. Nemeskéri Cs., Mayer Á., Nagykálnai T. Csökkentett radikalitású emlőműtétek kiegészítő sugárkezelési formái (prospektív klinikai kutatás). In: Uzsoki utcai Kórház – Évkönyv, Budapest, 1998, 201-3.
56. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 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* 2016; 387: 229-38.
57. Fisher ER, Constantino JP, Leon ME, et al. Pathobiology of small invasive breast cancers without metastases (T1a/b, N0, M0) – National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Protocol B-21. *Cancer* 2007; 110: 1929-36.

58. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963-70.
59. Holli K, Saaristo R, Isola J, et al. Lumpectomy with or without postoperative radiotherapy for breast cancer with favourable prognostic features: results of a randomized study. *Br J Cancer* 2001; 84: 164-9.
60. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2382-87.
61. Malmström P, Holmberg L, Anderson H et al. Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1690-97.
62. Pötter R, Gnant M, Kwasny W, et al. Lumpectomy plus tamoxifen or anastrozole with or without whole breast irradiation in women with favorable early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 334-40.
63. Winzer KJ, Sauer R, Sauerbrei W, et al. Radiation therapy after breast-conserving surgery: first results of a randomised clinical trial in patients with low risk of recurrence. *Eur J Cancer* 2004; 40: 998-1005.
64. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implication for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 1985; 56: 979-90.
65. Holland R, Conolly JL, Gelman R, et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 113-8.
66. Gump FA. Multicentricity in early breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 117-21.
67. Faverly D, Holland R, Burgers L. An original stereomicroscopic analysis of the mammary glandular tree. *Virchow Arch* 1992; 421- 115-9.
68. Faverly D, Burgers L, Bult P. Three dimensional imaging of mammary ductal carcinoma in situ: clinical implications. *Sem Diagn Pathol* 1994; 11: 193-8.
69. Imamura H, Haga S, Shimizu T, et al. Relationship between the morphological and biological characteristics of intraductal components accompanying invasive ductal breast carcinoma and patient age. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 177-84.

70. Ohtake T, Abe R, Kimijima I, et al. Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast-conserving surgery. *Cancer* 1995; 76: 32-45.
71. Faverly D, Hendricks JHLC, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001; 91: 647-59.
72. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer treated with lumpectomy and accelerated partial breast irradiation: a pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 722-30.
73. Clark RM, McCulloch PB, Levine, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 683-8.
74. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2326-33.
75. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathologic findings from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 161-6.
76. Fisher B, Anderson S. Conservative surgery for the management of invasive and non-invasive carcinoma of the breast. NSABP trials. *World J Surg* 1994; 18: 63-9.
77. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-91.
78. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy: frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912-7.
79. Smith TE, Lee D, Turner BC, et al. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1281-9.
80. McGrath S, Antonucci V, Goldstein N, et al. Long-term patterns of in-breast failure in patients with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy: a molecular based clonality evaluation. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 17-22.
81. Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, et al. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol* 1990; 19: 219-35.
82. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 513-20.

83. Haviland JS, Owen JG, Dewar JA, et al. 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: 1086-94.
84. Polgár Cs., Major T., Fodor J.: Gyorsított részleges emlőbesugárzás helye a korai emlőrák kezelésében. *Onkológia* 2014; 3: 143-52.
85. Bovi J, Qi XS, White J, et al. Comparison of three accelerated partial breast irradiation techniques: treatment effectiveness based upon biological models. *Radiother Oncol* 2007; 84: 226-32.
86. Keynes G. The radium treatment of carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1932; 19: 415-80.
87. Kisfaludy P. Az emlőrák sugárgyógymódja. In: *A rák felismerése és kezelése 1940*; pp. 170-81.
88. Vicini F, Arthur D, Polgár C, et al. Defining the efficacy of accelerated partial breast irradiation: The importance of proper patient selection, adequate quality assurance and common sense. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1210-3.
89. Polgár C, Major T, Strnad V, et al. What can we conclude from the results of an out-of-date breast-brachytherapy study? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 342-3.
90. Bartelink H. Partial breast irradiation: Is it a valid option? *Breast* 2006; 15: 297-9.
91. Polgár Cs, Major T, Somogyi A, et al. A tumorágy egyedüli brachyterápiája emlőmegtartó műtét után: új sugárterápiás lehetőség a korai emlőrák kezelésében. *Orv Hetil* 1999; 26: 1461-66.
92. Polgár Cs, Major T, Somogyi A, et al. Sole brachytherapy of the tumour bed after breast conserving surgery: a new radio-therapeutic strategy for patients at low risk of local relapse. *Neoplasma* 1999; 46: 182-9.
93. Polgár Cs, Sulyok Z, Fodor J, et al. 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* 2002; 80: 121-8.
94. Polgár Cs, Sulyok Z, Somogyi A, et al. Az intraoperatív tumorágyjelölés jelentősége az emlőmegtartó műtét utáni sugárkezelésben. Új irányzatok az intersticiális brachyterápiában. *Magy Onkol* 1998; 42: 25-9.
95. W.H.O.: *Histological typing of breast tumors*. 2nd. ed. Geneva, W.H.O.: 1981.
96. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403-11.

97. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high dose rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer: First results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 615-23.
98. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. 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* 2007; 69: 694-702.
99. Lövey K, Fodor J, Major T, et al. 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* 2007; 69: 724-31.
100. GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group APBI study protocol:
http://www.apbi.uni-erlangen.de/outline/EUROPEAN_BRACHYTHERAPY_PHASE_III_Trial_final_Edition_2004.pdf
101. Pierquin B, Dutreix A, Paine CH, et al. The Paris system in interstitial radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1978; 17: 33-8.
102. Zulewski J, Liu ET. The 1998 St. Gallen's Consensus Conference: An assessment. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1587-9.
103. Harris J, Levine M, Svensson G, et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 257-61.
104. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-6.
105. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-81.
106. Major T, Fodor J, Takácsi-Nagy Z, et al. Evaluation of HDR interstitial breast implants planned by conventional and optimized CT-based dosimetry systems with respects to dose homogeneity and conformality. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 89-96.
107. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76.
108. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd ed.); Brussels, 2001.

109. Polgár C, Major T, Lövey K, et al. Hungarian experience on partial breast irradiation (PBI) versus whole breast irradiation (WBI): 12-year results of a Phase II trial and updated results of a randomized study. (Absztrakt) *Brachytherapy* 2008; 7: 91-2.
110. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast RT: 10-year results of the Budapest randomized trial. (Absztrakt) *Radiother Oncol* 2012; 103: S35.
111. Polgár C, Major T, Sulyok Z, et al. Long-term toxicity and cosmetic results of partial vs whole breast irradiation – 10-year results of a randomized trial. (Absztrakt) *Radiother Oncol* 2014; 111 (Suppl. 1): 72.
112. Mészáros N, Major T, Stelczer G, et al. Gyorsított, részleges külső emlő besugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 2015; 59: 111-8.
113. Polgár Cs., Van Limbergen E., Pötter R., et al. 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* 2010; 94: 264-73.
114. Rosenkranz KM, Tsui E, McCabe EB, et al Increased rates of long-term complications after MammoSite brachytherapy compared to whole breast radiation therapy. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 497-502.
115. Presley CJ, Soulos, PR, Herrin J, et al Patterns of use and short-term complications of breast brachytherapy in the national Medicare population from 2008-2009. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4302-7.
116. Smith GL, Xu Y, Buchholz TA, et al. Association between treatment with brachytherapy vs whole-breast irradiation and subsequent mastectomy, complications, and survival among older women with invasive breast cancer. *JAMA* 2012; 307: 1827-37.
117. Skowronek J, Bielęda G, Laski P, et al. Can we improve the dose distribution for single or multi-lumen breast balloons used for accelerated partial breast irradiation? *J Contemp Brachytherapy* 2013; 5: 134-8.
118. Arthur DW, Vicini FA, Todor DA, et al. Contura multi-lumen balloon breast brachytherapy catheter: comparative dosimetric findings of a phase 4 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 264-9.

119. Fisher B, Daugherty L, Shaikh T, et al. Tumor bed-to-skin distance using accelerated partial-breast irradiation with the strut-adjusted volume implant device. *Brachytherapy* 2012; 11: 387-91.
120. Liss AL, Ben-David MA, Jagsi R, et al. Decline of cosmetic outcomes following accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiation therapy: results of a single-institution prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 96-102.
121. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015; 51:451-63.
122. Coles C, Agrawal R, Ah-See ML, et al. Intensity modulated partial breast radiotherapy (IMPORT) for women with early breast cancer: First analysis of local relapse (CRUK/06/003). Late breaking abstract: European Breast Cancer Conference 10; 2016. márc. 09.
123. Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1290-6.
124. Leonard KL, Hepel JT, Hiatt JR, et al. The effect of dose-volume parameters and interfraction interval on cosmetic outcome and toxicity after 3-dimensional conformal accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 623-9.
125. Lewin AA, Derhagopian R, Saigal K, et al. Accelerated partial breast irradiation is safe and effective using intensity-modulated radiation therapy in selected early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 2104-10.
126. Bergom C, Prior P, Kainz K, et al. A phase I/II study piloting accelerated partial breast irradiation using CT-guided intensity modulated radiation therapy in the prone position. *Radiother Oncol* 2013; 108: 215-9.
127. Galland-Girodet S, Pashtan I, MacDonald SM, et al. Long-term cosmetic outcomes and toxicities of proton beam therapy compared with photon-based 3-dimensional conformal accelerated partial-breast irradiation: a phase 1 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90: 493-500.
128. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987-1001.
129. Shah S, Vicini F, Wazer DE, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2013; 12: 267-77.

130. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I. *Strahlenther Onkol* 2013; 189: 825-33.
131. Polgár Cs, Csejtei A, Gábor G, et al. Sugárterápiás irányelvek – A 2. Emlőrák Konszenzus Konferencia szakmai ajánlásai (2009. november 8-9., Kecskemét). *Magy Onkol* 2010; 54: 257-65.
132. Major T, Gutiérrez C, Guix B, et al. 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* 2016; 118: 199-204.

12. Rövidítések jegyzéke

ABCSG: Austrian Breast Cancer Study Group

ABS: American Brachytherapy Society

AC: anthracyclin, cyclophosphamid

AD: axilláris disszekció

AI: aromatáz inhibitor

AL: afterloading

APBI: accelerated partial breast irradiation (gyorsított részleges emlőbesugárzás)

APERT: akcelerált parciális emlőradioterápia

ASBS: American Society of Breast Surgeons

ASTRO: American Society for Radiation Oncology

BT: brachyterápia

CALGB: Cancer and Leukemia Group B

Ci: Curie

CI: konfidencia intervallum vagy coverage index (lefedettségi index)

CMF: cyclophosphamid, methotrexate, fluorouracil

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

CSS: cancer specific survival (emlőrák-specifikus túlélés)

CT: computer tomograph

CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Events

CTV: clinical target volume (klinikai céltérfogat)

DBCG: Danish Breast Cancer Group

DCIS: duktális karcinóma in situ

DEGRO: Deutsche Gesellschaft für Radio-Onkologie

DFS: disease-free survival (betegségmentes túlélés)

D_{max} : maximális dózis

DNR: dose non-uniformity ratio (dózisegyenetlenségi hányados)

DVH: dose-volume histogram (dózis-térfogat hisztogram)

EBF: elsewhere breast failure (tumorágyon kívüli recidíva)

EC: epirubicin és cyclophosphamid

EIC: extenzív intraduktális komponens

ELE: elektron

ELIOT: ELectron IntraOperative Therapy

EM: emlőmegtartás

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER: ösztrogén receptor
ETT TUKEB: Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásetikai Bizottsága
FDA: Food and Drug Administration
G: grade
GBCSG: German Breast Cancer Study Group
GEC-ESTRO: Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
GOS: gosereline acetát
Gy: Gray
HDR: high-dose-rate (nagy dózisteljesítményű)
HG: hisztológiai grade
HR: hormonreceptor
HT: hormonterápia
ICRU: International Commission of Radiation Units and Measurements
IG: image-guided (képezérelt)
IGR: Institut Gustav-Roussy
ILC: invazív lobuláris karcinóma
IMPORT = Intensity Modulated POstoperative RadioTherapy
IMRT: intenzitásmodulált radioterápia
IORT: intraoperatív radioterápia
IQR: inter-quartile range
KT: kemoterápia
KV: kilovolt
LCIS: lobuláris karcinóma in situ
LDR: low-dose-rate (kis dózisteljesítményű)
LR: lokális recidíva
LRFS: local recurrence-free survival (lokális recidívamentes túlélés)
LTC: local tumor control
LVI: limfo-vaszkuláris invázió
M: mastectomia
MAI: mitotikus aktivitás index
MCD: mean central dose (átlagos középponti dózis)
MDR: medium-dose-rate (közepes dózisteljesítményű)

MeV: megaelektronvolt
MHD: mean heart dose (átlagos szívdózis)
MLD: mean lung dose (átlagos tüdődózis)
MRI: magnetic resonance imaging (mágneses rezonancia vizsgálat)
MV: megavolt
NA: nem alkalmazható vagy nincs adat vagy nincs ajánlás
NCI: National Cancer Institute
NS: nem szignifikáns
NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NTCP: normal tissue complication probability
OCOG: Ontario Clinical Oncology Group
OOI: Országos Onkológiai Intézet
OS: overall survival (teljes túlélés)
PBI: partial breast irradiation (részleges emlőbesugárzás)
PDR: pulsed-dose-rate (pulzáló dózisteljesítményű)
PERT: parciális emlő radioterápia
PR: progesteron receptor
PROMIS: Pooled Registry of Multicatheter Interstitial Sites
PTV: planning target volume (tervezési céltérfogat)
Q: kvadráns
RT: radioterápia
RTOG: Radiation Therapy Oncology Group
SLNB: sentinel lymph node biopsy (őrszem-nyirokcsomó biopszia)
SweBCG: Swedish Breast Cancer Group
TAM: tamoxifen
TARGIT: TARgeted Intraoperative Therapy
TCP: tumor control probability
TELE: teleterápia
TERT: teljesemlő-radioterápia
TR: tumorágy-recidíva
UH: ultrahang
WBI: whole breast irradiation (teljesemlő-besugárzás)
WHO: World Health Organization
3D-KRT: háromdimenziós konformális radioterápia

13. Köszönetnyilvánítás

A tudományos munka kidolgozásakor központunk és intézetünk más osztályainak kollégáival is együttműködtem. Mindannyiuknak köszönetet mondok közreműködésükért és segítségükért. Külön is köszönettel tartozom:

Fodor János tanár úrnak, mentoromnak, aki a kezdetektől atyai szeretettel segítette klinikai és tudományos munkámat, és akitől az igényes és becsületes klinikai kutatómunka alapjait és fontosságát tanultam. A vizsgálatok megtervezésétől az eredmények kiértékelésén át, a közlemények elkészítéséig végig önzetlenül segített;

Major Tibor klinikai orvos-fizikus tanár úrnak, a konformális és képzérelt brachyterápiás és teleterápiás módszerek kidolgozásában végzett, fáradtságot nem ismerő közös munkáért és folyamatos együttgondolkodásért;

Néhai **Német György professzor úrnak**, akinek köszönhetem, hogy a sugárterápiás pályát választottam, és aki több mint 10 évig irányította klinikai és tudományos munkámat.

Támogatásával nyílt lehetőség a korszerű sugárterápiás módszerek bevezetésére;

Kásler Miklós professzor úrnak, intézetünk főigazgatójának, a prospektív tanulmányok támogatásáért és a tudományos munka végzéséhez elengedhetetlen szakmai, infrastrukturális és személyi feltételek több évtizeden át tartó biztosításáért;

Néhai **Somogyi András főorvos úrnak**, akitől a sugárterápia szeretetét, alapjait és a szövetségi brachyterápia műtéti technikáit sajátíthattam el;

Takácsi Nagy Zoltán és Mangel László tanár uraknak és Ágoston Péter főorvos úrnak, a brachyterápiás vizsgálatok gyakorlati kivitelezésében és a betegek követésében való közreműködésükért;

Lövey Katalinnak, Jánváry Leventének, Mészáros Norbertnek és Stelczer Gábornak, a teleterápiás vizsgálatok gyakorlati kivitelezésében, a betegkövetésben, besugárzás-tervezésben és adatgyűjtésben való aktív részvételért;

Sulyok Zoltán főorvos úrnak, a tumorágy-jelölések használatának bevezetéséért és a klinikai vizsgálatokban a sebészeti együttműködés biztosításáért;

Orosz Zsolt főorvos úrnak, a vizsgálatok kezdetekor a magas színvonalú szövettani diagnózisokért és a patológiai prognosztikai faktorok meghatározásáért;

Besznyák István, Eckhardt Sándor akadémikus uraknak és Oláh Edit akadémikus asszonynak, akiknek jóindulatú támogatása mindenkor biztatást adott munkámhoz;

Végül **Édesanyámnak és Édesapámnak**, akik példát, hitet és utat mutattak és mindenben támogattak, gyermekeimnek, **Csengének, Lucának és Csongornak** és feleségemnek,

Eszternek, megértő szeretetükért és türelmükért.