

A korai emlőrák sugárkezelése: Több mint loko-regionálsdaganatkontroll

Összefoglaló közlemény

Polgár Csaba, Fodor János, Németh György

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály

A szerzők összefoglaló közleményükben a korai emlőrák sugárkezelésében az utóbbi három évtizedben elért eredményeket, a jelen tudományos evidenciáit és a klinikai kutatás lehetséges jövőbeli útjait tekintik át. Az utóbbi évtizedekben a korai emlőrák multidiszciplináris kezelésében a sugárkezelés szerepe jelentősen felértékelődött. Bebizonyosodott, hogy a konzervatív műtét besugárzással együtt mind az in situ, mind az invazív carcinomák kezelésében azonos daganatmentes és teljes túlélést eredményez, mint a mastectomia. A 90-es évek prospektív vizsgálatai igazolták azt is, hogy magas rizikójú betegeknél az adjuváns sugárkezelés nem csak a loko-regionális daganatkontrollt, hanem a túlélést is szignifikánsan javítja. A megfelelő indikációval és technikával végzett irradiációval elérhető „túlélési előny” nagyságrendje hasonló ahhoz, mint amit a szisztémás kezelésektől várhatunk. A korai emlőrák sugárkezelése az ezredfordulón az esetek túlnyomó többségében első szintű evidenciákon alapulhat. A még vitatott kérdések tisztázását a folyamatban lévő nemzetközi és hazai prospektív, randomizált vizsgálatok eredményeitől várhatjuk. *Magyar Onkológia* 45: 361–371, 2001

The authors review the value of radiotherapy in the multidisciplinary treatment of early (stage 0-II) breast cancer and describe past achievements, current scientific evidences and possible future prospects of clinical research. Results of randomized studies proved that conservative surgery with radiotherapy is equally effective to mastectomy for the treatment of in situ and invasive breast cancer, both in terms of local control and overall survival. In the nineties, findings of prospective clinical trials indicate that the use of irradiation in high-risk patients provides both a significant improvement in loco-regional control and survival rate. The magnitude of survival benefit with appropriate patient selection and radiotherapy technique is similar to that seen with adjuvant systemic therapy. Radiotherapy of early breast cancer is based on level I scientific evidences in the vast majority of cases. Remaining controversial issues are subjects of several ongoing international and Hungarian prospective randomized studies. *Polgár Cs, Fodor J, Németh Gy. Radiotherapy of early breast cancer: More than loco-regional tumor control. A review. Hungarian Oncology* 45: 361–371, 2001



A szerzők ezt a közleményt a Fővárosi Onkoradiológiai Központ 40 éves évfordulójára ajánlják,

Közlésre érkezett: 2000. szeptember 18.

Elfogadva: 2001. január 17.

Levelezési cím: dr. Polgár Csaba, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest, 1122, Ráth György u. 7-9.

Tel: 224-8600, fax: 224-8620, e-mail: polgar@oncol.hu

Bevezetés

Régóta ismert, hogy a korai (0-II. stádiumú) emlőrák multidiszclipinárius kezelésében a loko-regionális daganatmenetesség biztosításában a sebészi kezelés mellett a megfelelő indikációval és technikával végzett sugárterápia kiemelkedő fontosságú. Az utóbbi három évtizedben az emlőrák sebészete és gyógyszeres kezelése forradalmi változásokon ment át. Egyre inkább a kevésbé radikális műtéti megoldások (emlőmegtartó műtét, korlátozott hónaljhi disszekció, őrszem nyirokcsomó-biopszia) kerültek előtérbe (10, 45, 70, 83). Ezzel párhuzamosan a szisztémás kezelések indikációs köre folyamatosan szélesedett, számos új, hatékonyabb gyógyszerkombináció nyert létjogosultságot (13, 94). Mind a sebészi, mind a szisztémás kezeléseken végbement változások megalapozottságát randomizált, prospektív vizsgálatok eredményei támasztják alá (1, 3, 13, 16, 42, 82, 83). Mindeközben a sugárterápia bár kisebb feltűnést keltve, de ugyancsak folyamatos szemléletbeli és technikai fejlődésen ment át. A kilencvenes évek legújabb sugárterápiás eredményei pedig bizonyítják, hogy a besugárzás nem „csak” a loko-regionális daganatkontroll biztosítása, hanem a túlélés javítása révén is hozzájárul a sebészi és gyógyszeres kezelés sikeréhez (9, 43, 51, 59, 60, 67). A jelen közleményben a szerzők a korai emlőrák sugárkezelésében az utóbbi három évtizedben elért eredményeket, a jelen tudományos evidenciáit és a klinikai kutatás lehetséges jövőbeli útjait tekintik át.

1. táblázat. A lokális recidívák százalékos aránya a primer kezelés szerint DISC-ben*

Primer kezelés	%	(95% CI)
Mastectomia	1,4	(0,7-2,1)
Excisio + RT	8,9	(6,8-11,0)
Excisio egyedül	22,5	(16,9-28,2)

*Boyages és mtsai (4) meta-analízise alapján; DISC: ductalis in situ carcinoma; CI: konfidencia intervallum; RT: radioterápia

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

Vizsgálat (kezelési periódus)	Beteg- szám n	Lokális recidíva %		Túlélés %		Követési idő/év
		EM+RT	M	EM+RT	M	
Milánó (1973-80) ⁽⁸³⁾	701	7	4	65	65	18
NSABP-B-06 (1976-84) ⁽¹⁶⁾	1219	10	8	63	59	12
EORTC-10801 (1980-86) ⁽⁸²⁾	874	13	9	54	61	8
DBCG (1983-89) ⁽³⁾	904	5	6	79	82	6
IGR (1972-80) ⁽¹⁾	179	9	14	73	65	15
NCI (1979-87) ⁽⁴²⁾	237	16	6	77	75	10

EM+RT: emlőmegtartás+radioterápia; M: mastectomia; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; DBCG: Danish Breast Cancer Group; IGR: Institut Gustav-Roussy; NCI: National Cancer Institute

A ductalis in situ emlőrák (0. stádium) sugárkezelése

A szervezett mammographiás szűrések bevezetése előtt az összes primer emlőtumorok 1-2%-a volt ductalis in situ carcinoma (DISC) (78). Az USA-ban - a szervezett szűrővizsgálatoknak köszönhetően - 1999-ben az összes új emlőrákos eset 18%-a esett ebbe a kategóriába (48). A hatvanas-hetvenes években a DISC standard sebészi kezelése a mastectomia volt. A nyolcvanas évektől - a korai invazív emlőrákban sikerrel alkalmazott emlőmegtartó műtét és sugárkezelés eredményein felbuzdulva - egyre inkább előtérbe került a tumorexcisio alkalmazása DISC-ben is, a maradék emlő besugárzásával vagy anélkül. A rendelkezésre álló retrospektív és prospektív eredmények alapján a 3 kezelési mód (mastectomia, excisio, excisio + besugárzás) a túlélés szempontjából egyenértékű, az 5 éves túlélés 96-100%-os (77, 78). Boyages és mtsai (4) 4174 DISC miatt operált beteg meta-analízise során a háromféle kezelési módszerrel elérhető lokális daganatmenetesség vonatkozásában azonban szignifikáns különbségről számoltak be (1. táblázat).

Az emlőmegtartó műtét utáni besugárzás értékét eddig két randomizált, prospektív tanulmányban vizsgálták. Az NSABP-B-17 vizsgálat 8 éves eredményei szerint a maradék emlő 50 Gy dózisú besugárzása minden betegcsoportban csökkentette a helyi daganatkiújulás arányát (31% besugárzás nélkül vs. 13% besugárzással, $p = 0,0001$) (22). Az EORTC 10853 randomizált vizsgálatban 4,25 év medián követés után a sugárkezelés szintén szignifikánsan javította az eredményeket (16% vs. 9%, $p = 0,005$) (44). A megfelelő lokális daganatmenetesség biztosítása in situ carcinomában azért is rendkívül fontos, mivel az ipsilaterális emlőtumor-recidívák körülbelül fele mindkét tanulmányban invazív típusú volt (22, 44).

DISC-ben emlőmegtartó műtét után a helyi daganatkiújulás legfontosabb prognosztikai faktora a nuclearis grade, a comedo necrosis foka, a primer tumor mérete és az excisiós szél tisztasága illetve szélessége (4, 20, 22, 77, 79). Silverstein és mtsai (79) ezen prognosztikai faktorok alapján az ún. Van Nuys Prognosztikai Index (VNPI) használatát javasolták. A VNPI alapján történő osztályozás helyességét azonban sem az NSABP-B-17, sem az Uppsala University Hospital vizsgálata nem erősítette meg (20, 22, 90). Mások elméleti és metodikai megfontolásokból kritizálták a VNPI-rendszert, hangsúlyozva, hogy validitását független, prospektív vizsgálatokkal kell alátámasztani általános elfogadása előtt (20, 76, 92).

További prospektív, randomizált tanulmányok eredményeitől várható számos új, eddig rutinszerűen nem alkalmazott biológiai prognosztikai faktor (c-erbB2, bcl-2, p53, IGF2R, Cyclin-D1, p21) szerepének tisztázása is (93).

Mindezek alapján DISC-ben a betegek többségénél, ahol az elváltozás ép széllel és megfelelő kozmetikai eredménnyel lokálisan kimetszhető, emlőmegtartó műtét és a maradék emlő 50 Gy dózisú posztoperatív besugárzása javasolható stan-

dard kezelésként (22, 77). Nagy kockázatú esetben (10 mm-nél kisebb ép sebészi szél, comedo necrosis, grade 3 tumor) további 10-16 Gy kiegészítő dózis javasolt a tumorágyra intersticiális brachyterápiával vagy elektronbesugárással. Kis rizikójú csoportokban (1 cm-nél kisebb, grade 1-2, comedo necrosis nélküli, 10 mm-es ép szélel eltávolított tumor) egyedi elbírálás alapján döntünk a sugárkezelésről (77). Diffúz, az emlő több mint egy kvadránsára kiterjedő in situ carcinomában továbbra is mastectomia indokolt, sugárkezelés nélkül. Ablatio után mellkasfali besugárzás (50 Gy elektron) csak bizonytalan vagy nem ép resectiók szél esetén indokolt.

DISC-ben az okkult, hónaljli metasztázisok aránya 1-2%, ezért sem axillaris disszekció, sem a nyirokrégiók besugárzása nem szükséges.

Tekintettel arra, hogy a DISC az előre lokalizált megbetegedés, szisztémás kemoterápia nem indokolt. Az NSABP-B-24 vizsgálat szerint irradiáció mellett a Tamoxifen 5 évig tartó szedése kis mértékben mind az azonos oldali emlőrecidívák arányát (6,0% vs. 9,3%, $p = 0,04$), mind a contralateralis emlőtumorok gyakoriságát (2,0% vs. 3,4%, $p = 0,01$) csökkentette (17). A hormonterápia azonban a túlélést nem javította, így rutinszerű adása nem invazív emlőrákban egyenlőre nem indokolt (77).

A korai invazív emlőrák (I-II. stádium) sugárkezelése

A maradék emlő sugárkezelése emlőmegtartó műtét után

Évtizedeken át a mastectomia valamilyen formája (ultrarakális, radikális, módosított radikális) volt az elfogadott sebészi kezelés operábilis emlőrákban, amit általában loko-regionális sugárkezelés egészített ki. A 70-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 (2. táblázat) eredményei igazolták, hogy az emlő megtartása mellett is azonos loko-regionális daganatmentességet és túlélést lehet elérni, mint radikális műtéttel (1, 3, 16, 42, 82, 83).

A randomizált tanulmányok második „generációja” a 80-as években már azt vizsgálta, hogy van-e olyan betegcsoport, ahol konzervatív műtét után a sugárkezelés biztonsággal elhagyható (6, 16, 29, 52, 84). Az 5 prospektív és a hazai retrospektív vizsgálatok (3. táblázat) eredményei igazolták, hogy a besugárzás negyedére csökkenti az ipsilateralis emlőtumor-recidívák arányát (6, 16, 24, 29, 52, 84). A relatív kockázatfokozódás még alacsony rizikójú betegcsoportban is közel kétszeres (11% vs. 6,1%), ha a sugárkezelést mellőzzük (52).

Bár az említett 5 prospektív vizsgálatból négyben 2-5%-kal jobb túlélési eredményt írtak le a sugárkezelést is kapott csoportban (3. táblázat), a túlélési „előny” nem bizonyult szignifikánsnak (6, 16, 29, 84). Levitt és mtsai (51) ún. „Bayesian” analízissel összevonva vizsgálva az Uppsala-Örebro,

Ontario és NSABP-B-06 tanulmányok eredményét az 5 éves túlélés kis mértékű (1,27%-os) javulását detektálta a besugárazott betegcsoport javára. Joslyn (43) a SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) program adatbázisában szereplő, 1983-1992 között emlőmegtartással kezelt 27399 nőbeteg kezelési eredményeit vizsgálta metaanalízissel. A besugárazás az évi mortalitási arányt szignifikánsan csökkentette a 35-84 éves betegek-nél. A hatást 5 éves korcsoportos bontásban is megvizsgálták és az szignifikáns volt az idősebb betegek-nél is.

A tumorágy kiegészítő ("boost") besugárázása

A fentiek alapján emlőmegtartó műtét után a maradék emlő 46-50 Gy dózisu homogén, nagy energiájú (telecobalt, 4-6 MV foton) sugárkezelése a primer ellátás része (57). További kérdés, hogy az eltávolított tumor helyére és közvetlen környezetére (tumorágy + biztonsági zóna) adott kiegészítő 10-25 Gy dózis szignifikánsan javítja-e a lokális daganatmentességet. Tekintettel arra, hogy irodalmi adatok szerint az ipsilateralis emlőtumor-recidí-

3. táblázat. A lokális recidívák és a túlélés százalékos aránya emlőmegtartás és sugárkezelés versus emlőmegtartás után

Vizsgálat (kezelési periódus)	Beteg- szám n	Lokális recidíva %		Túlélés %		Követési idő/év
		EM+RT	M	EM+RT	M	
NSABP-B-06 (1976-84) ⁽¹⁶⁾	1035	10,0	35,0	63,0	58,0	12
Milánó III (1987-89) ⁽⁸⁴⁾	567	2,0	19,0	87,0	85,0	4
Uppsala-Örebro (1981-88) ⁽⁵²⁾	381	8,5	24,0	77,5	78,0	10
Ontario (1984-89) ⁽⁶⁾	837	11,0	35,0	79,0	76,0	7,6
Skócia (1985-91) ⁽²⁹⁾	585	5,8	24,5	80,0	78,0	5,7
OOI (1983-87) ^{(24)*}	415	9,1	36,6	-	-	10

EM+RT: emlőmegtartás+radioterápia; EM: emlőmegtartási NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; OOI: Országos Onkológiai Intézet; *retrospektív vizsgálat

4. táblázat. Ipsilateralis emlőtumor-recidívák százalékos aránya a boost kezelés függvényében

Szerző	Alap- dózis %	Alap- dózis+ boost%	Beteg- szám	p-érték	Követés év
Collette L ⁽⁸⁾	6,8	4,3	5318	<0,0001	5
Romestaing P ⁽⁷²⁾	4,5	3,6	1024	0,044	3,3
Lövey K ⁽⁵³⁾	10,7	5,4	111	-	3,8
Jacobs H ⁽⁴¹⁾	11,6	6,4	403	-	5
Hammer J ⁽³⁵⁾	-	3,5	644	-	5
Schmidt-Ullrich RK ⁽⁷⁵⁾	-	2,5	225	-	10
Vicini FA ⁽⁸⁷⁾	-	8,0	400	-	8
Fodor J ⁽²⁴⁾	9,1	-	415	-	10
Polgár Cs ⁽²⁶⁾	14,6	6,7	207	0,0790	5

vák 67-100%-a az eredeti tumorról azonos kvadránsban alakul ki, logikus a helyi kiújulás szempontjából „legveszélyeztettebb” terület emelt dózisu besugárzása (21, 23, 52, 75). A rendelkezésre álló - zömében retrospektív - vizsgálatok eredményei alapján a tumorágy boost kezelésétől a lokális tünetmentesség 2-5%-os javulását várhatjuk (4. táblázat), ami azonban a helyi kiújulások abszolút számának 20-50%-os csökkenését jelenti (26, 35, 41, 53, 72, 75, 87). Eddig két randomizált vizsgálat 5 éves eredményei ismertek. Romestaing és mtsai (72) anyagában 1024 randomizált betegnél az 50 Gy alapdózis után az eltávolított tumor helyére adott további 10 Gy elektron boost kis mértékben, de szignifikánsan csökkentette a lokális recidívák arányát (3,6% vs. 4,5%, $p=0,044$). Az EORTC 1989-ben multicentrikus, randomizált vizsgálatot indított (EORTC Trial 22881/10882) a boost dózis szerepének felmérésére emlőmegtartó műtét után (89). A tanulmányba 1996-ig 5500 beteget soroltak be. A kozmetikai eredményekről közölt 3 éves adatok szerint a boost besugárzás kismértékben, de szignifikánsan rontotta a kiváló-jó kozmetikai eredmény arányát (71% vs. 86%, $p = 0,0001$) (89). Az 5 éves lokális kontrollt negatív sebészi mellett is szignifikánsan javította a boost besugárzás (95,7% vs. 93,2%, $p < 0,0001$) (8).

A jelenleg rendelkezésre álló vizsgálatok adatai alapján emlőmegtartó műtét és a maradék emlő sugárkezelése után a lokális recidíva két legfontosabb rizikófaktora a tumorosan infiltrált sebészi szél és az extensív intraductalis componens- (EIC) pozitivitás (23, 24, 52, 53, 55, 91). Számos más - bár többek által vitatott - faktort ismerünk, melyek a lokális recidíva fokozott kockázatával járnak: fiatal kor (< 40 év), rosszul differenciált (G3) tumor, nyirokérbetörés, 2 cm-nél nagyobb (T2) daganat (6, 23, 52, 91). Makroszkóposan érintett sebészi szél esetén reexcíziót kell végezni. Mikroszkóposan pozitív sebészi szél, közeli kimetszés (ép szél < 5 mm), valamint EIC-pozitivitás a dóziskiegészítés abszolút javallata, mert emelt dózisu (15-20 Gy) boost jobb lokális daganatmentességet biztosíthat. Egyéb rizikófaktorok (40 év alatti kor, G3, nyirokérbetörés, T2 tumor) esetén a tumorágy dózisának 60 Gy-ig történő boost besugárzása mérlegelendő (relatív indikáció).

A boost kezelése technikája (külső elektronbesugárzás versus szövethközi brachyterápia) szintén vitatott. A kevés összehasonlító vizsgálat alapján a két kezelési módszerrel elért eredmények mind a helyi daganatmentesség, mind a kozmetikai eredmények vonatkozásában hasonlóak (41, 55, 81, 87, 91). A brachyterápia mellett a néhány (2-7%) százalékkal jobb lokális kontroll, az elektronbesugárzás mellett pedig egyszerű elvégezhetősége szólhat. Általánosságban nagy méretű emlőben, mélyen fekvő tumorágy esetén emlőtűzdelés javasolt, kis méretű emlő, illetve felszínes tumorágnál az elektron boost választandó.

Egyedüli tumorágy-besugárzás

Az emlőmegtartó műtétet követő kizárólagos tumorágy-besugárzás jelenleg a klinikai vizsgálat

stádiumában van, jogosultsága még vitatott. Javasolói hasonló megfontolásokból indulnak ki, mint amit a boost besugárzás indikációjánál emeltünk, tudniillik, hogy az ipsilaterális emlőtumor-recidívák túlnyomó többsége a tumorágyból indul ki (47, 62, 64-66, 74, 85, 88). Így a multicentricitásra-multifokálisra hajlamos szövettani típusok (lobularis carcinoma, EIC-pozitív tumork) kizárásával sikerülhet olyan betegcsoportot találni, ahol a tumor ép sebészi széllel történt eltávolítása után a tumorágy széles (2 cm-es) biztonsági zónával történő besugárzása a teljes emlő sugárkezelésével összemérhető daganatmentességet biztosíthat - kevesebb mellékhatás és jobb kozmetikai eredmények mellett. A 90-es évektől több centrumban próbálkoztak partialis mastectomia után a tumorágy kizárólagos sugárkezelésével teleterápia vagy intersticiális brachyterápia formájában (7, 14, 47, 54, 62, 64-66, 71, 74, 85, 88). A manchesteri Christie Hospital randomizált tanulmánya szerint - ahol a teljes emlő versus tumorágy külső sugárkezelését hasonlították össze - 8 éves követési idő után a kizárólagos tumorágy-besugárzásban részesült betegeknek csaknem kétszeres volt a helyi kiújulások aránya (25% versus 13%) (54). Ha azonban a lobularis rákokat és EIC-pozitív eseteket kizárták, akkor a különbség jelentősen csökkent (15% versus 11%) (71). A szerzők véleménye szerint gondos betegszelekció mellett a tumorágy egyedüli, posztoperatív irradiációja megfelelő kezelés lehet.

Más szerzők az emlőmegtartó műtét utáni egyedüli brachyterápia alkalmazhatóságát és hatékonyságát vizsgálták (7, 14, 47, 62, 64-66, 74, 85, 88). Ezen ún. „pilot study”-k eredményei is az óvatos betegkiválasztás és megfelelő minőségbiztosítás szükségességére hívták fel a figyelmet (5. táblázat). A Guy's Hospital anyagában a helyi kiújulások igen magas arányának (37%) oka a válogatás nélküli kezelés volt (14). Az egyedüli brachyterápiával kezelt betegek 55,5%-ánál a sebészi kimetszés nem az épbent történt, illetve 40,7%-ánál a tumor EIC-pozitív volt. Sem a T2, sem az N1 státuszú betegeket nem zárták ki a tanulmányból. A Royal Devon és Exeter Hospital betegeinél (7) rutinszerűen nem végeztek axillaris dissectiót, és sok esetben a részletes szövettani leírás is hiányzott. A helyi kiújulások aránya 18 hónap után 15,6% volt. A fenti szerzők egyike sem használt tumorágyjelölést, ultrahang- vagy CT-vizsgálatot a tumorágy képi megjelenítésére.

A tumorágy egyedüli brachyterápiájával foglalkozó másik 5 tanulmányban (5. táblázat) a betegek kezelését szigorú szelekció és megfelelő minőségbiztosítás mellett végezték (47, 62, 64-66, 74, 85, 88). Ilyen feltételek mellett az egyedüli brachyterápia a teljes emlő sugárkezeléséhez hasonló lokális daganatmentességet biztosított.

Legutóbb Kuske és mtsai (47) számoltak be egyedüli brachyterápiával elért eredményeikről. Hat és fél éves követési idő alatt 51 betegüknek nem észleltek helyi daganatkiújulást. Ezekre a tapasztalatokra támaszkodva a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 1997-ben 16 amerikai centrum részvételével multicentrikus, fázis II kli-

nikai vizsgálatot (RTOG 95-17) indított. A tanulmányba 2000 márciusáig 101 beteget soroltak be. A fázis III vizsgálat megkezdését 2002. elején tervezik.

Az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) 1995 novemberében - prospektív, fázis I-II klinikai tanulmány keretében - válogatott, lokális kiújulás szempontjából alacsony kockázatú betegeknél kezdtük el a tumorágy egyedüli, posztoperatív HDR brachyterápiáját - a teljes emlő külső sugárkezelése helyett. A szövetségi sugárkezelést minden esetben frakcionáltan végeztük, 8 betegnél 7 x 4,33 Gy, 37 betegnél 7 x 5,2 Gy dózisban. A 42 hónapos (33-60 hónap) medián követési idő alatt lokális recidíva 2 betegnél (4,4%) alakult ki a követés 24. illetve 26. hónapjában. A recidív daganatot mindkét esetben reexcisióval és a maradék emlő 50 Gy dózisu teleterápiájával kezeltük. A betegek jelenleg a követés 43. és 56. hónapjában daganatmentesek, második recidíva nem alakult ki (64-66).

A fenti eredményekre támaszkodva 1998-ban kezdtük meg az OOI-ben a prospektív, fázis III vizsgálatot. A besorolási feltételeknek megfelelő betegek randomizálás alapján (1:1 arányban) 50 Gy teleterápiát kapnak a maradék emlőre vagy 7 x 5,2 Gy egyedüli HDR brachyterápiában részesülnek. A tanulmány két karjára eddig összesen 158 beteget soroltunk be. Két éves medián követés után lokális daganatkiújulást nem észleltünk (64).

A részletezett korai eredmények alapján a tumorágy kizárólagos brachyterápiája megfelelő betegszelekció és minőségbiztosítás mellett a teljes maradék emlő külső sugárkezelésével összemérhető helyi daganatmentességet biztosíthat. Előfeltétele a részletes hisztológiai vizsgálat, a tumorágy intraoperatív jelölése és a flexibilis implantátumok segítségével frakcionáltan adható intersticiális brachyterápia. Az egyedüli brachyterápiára alkalmas betegcsoport pontos meghatározása természetesen csak a folyamatban levő randomizált vizsgálatok 5 éves eredményeinek ismeretében lesz lehetséges. Az indikációs kör egyelőre a bizonyítottan unifokális, 2-3 cm-nél nem nagyobb, lobularis komponens nem tartalmazó, EIC-negatív, lokális recidívára kevésbé hajlamos daganatokra terjedhet ki. Jelenleg - intézetünk anyagában - a korai emlőrák miatt operált betegek 20%-a felel meg ezen kritériumoknak. A szervezett mammographiás szűrési programok beindulásával azonban várható, hogy jelentősen növekedni fog azon korai stádiumú nőbetegek száma, akik egyedüli brachyterápiával is sikeresen kezelhetők.

A definitív tumorágybesugárzás előnye, hogy a kezelési idő 5-6 hétről 4 napra rövidül, továbbá a kezelés költsége is jelentősen csökken. Végül, de nem utolsónak a kisebb besugárzott térfogat, valamint a szövetségi besugárzás bőrkímélő hatása miatt a mellékhatások is jelentősen méréselhetők.

Sugárkezelés mastectomia után

Bár számos régebbi prospektív randomizált vizsgálat igazolta, hogy a mastectomia utáni adjuváns

besugárzás - kemoterápia nélkül - 14-45%-ról 6-15%-ra képes csökkenteni a loko-regionális recidívák arányát, túlélést javító hatást nem sikerült kimutatni (18, 40, 61, 73). Az „Oslo Vizsgálat” eredményeinek közlése a 80-as évek végétől különös óvatosságra intette a sugárterapeutákat (40). A besugárzás a loko-regionális kiújulások arányát ugyan felére csökkentette, de a daganatmentesség javulása mellett a myocardialis infarctus okozta halálozás 2,5-szeres volt a sugárkezelt betegeknél. A betegeket 1964 és 1972 között ortovoltos röntgenkészülékkel illetve telecobalt besugárzóval kezelték - direkt parasternalis mezőt is alkalmazva. Cuzick és mtsai (9) az 1975 előtt indított randomizált vizsgálatok meta-analízise során arra a következtetésre jutott, hogy a besugárzásnak köszönhető emlőrák-specifikus halálozás csökkenését a besugárzás okozta cardialis halálozás emelkedése mintegy „kikapcsolta”. Az utóbbi két évtizedben kezelt betegek eredményei alapján azonban úgy tűnik, hogy a megfelelő sugárkvalitással és technikával végzett besugárzás nemhogy nem rontja, hanem a loko-regionális recidívák csökkentése révén szignifikánsan javítja a betegek túlélését (6. táblázat) (2, 59, 60, 67). A túlélést javító hatás ugyan szignifikánsnak bizonyult mind a pN1bi (1-3 pozitív nyirokcsomó), mind a pN1bii (4 vagy több pozitív nyirokcsomó) státuszú betegeknél, ennek ellenére számos kérdés még megválaszolásra vár. Az 1999-es ASTRO konszenzus konferencia (36), illetve Recht és mtsai (69) összefoglaló közleménye alapján 4 vagy több pozitív nyirokcsomó esetén adjuváns mellkasfali sugárkezelés a primer tumor méretétől függetlenül javasolt. A besugárzás túlélést javító hatásának pontosabb megismerésére azonban 1-3 pozitív nyirokcsomó mellett további randomizált vizsgálatokat kell indítani. További kérdés, hogy a sugárkezelés túlélést javító hatása milyen arányban „köszönhető” a mellkasfal illetve a nyirokrégiók besugárzásának (69).

Az utóbbi tanulmányokból levonható lényeges következtetés az is, hogy a szisztémás kemo- és hormonterápia - sugárkezelés nélkül - nem képes megfelelő loko-regionális tünetmentességet biztosítani (6. táblázat).

5. táblázat. Lokális recidíva százalékos aránya egyedüli brachyterápia után

Szerző	Dózisteljesítmény	Dózis Gy	Követés*	Helyi kiújulás % (n)**
Fentiman IS ⁽¹⁴⁾	LDR	55	6 év	37 (10/27)
Rowland CG ⁽⁷⁾	HDR	20-32	18 hónap	15,6 (7/45)
Vicini FA ⁽⁸⁵⁾	HDR/LDR	32/50	3,2 év	0 (0/133)
Kuske RR ⁽⁴⁷⁾	HDR/LDR	32/45	6,5 év	2,0 (1/51)
Perera F ⁽⁶²⁾	HDR	37,2	20 hónap	2,5 (1/39)
Polgár Cs ⁽⁶⁴⁾	HDR	30,3-36,4	32 hónap	2,7 (2/73)
Samuel LM ⁽⁷⁴⁾	LDR	55	67 hónap	0 (0/11)

*medián érték; **recidívák/betegek száma; #megfelelő betegszelekció és minőségbiztosítás mellett végzett vizsgálat; LDR: kis dózisteljesítmény (low dose rate); HDR: nagy dózisteljesítmény (high dose rate)

A nyirokrégiók sugárkezelése

A nyirokrégiók sugárkezelésének értéke ellentmondásos. Az objektív véleményalkotást nehezíti, hogy jelenleg prospektív, randomizált vizsgálatok (első szintű evidencia) eredményeire nem támaszkodhatunk, csak retrospektív tanulmányok adatai állnak rendelkezésre (5, 11, 12, 19, 25, 28, 31, 32, 39, 50, 56, 58, 63, 68, 70, 87). A korrekt prospektív tanulmányok megtervezésének és kivitelezésének gátja, hogy a pT és pN kategóriák alapján számos prognosztikai szempontból különböző alcsoportot kell egymástól függetlenül vizsgálni, ami csak több ezer beteg bevonásával lehetséges. A szükséges betegszámot tovább emeli, hogy I-II. stádiumú emlőrákban a „regionális események” száma a besugárzástól függetlenül is alacsony (19, 25, 28, 70, 87). Az axilla vonatkozásában tovább bonyolítja a kérdést, hogy a primer hónalji műtét, illetve annak radikalitása a besugárzástól függetlenül is jelentősen befolyásolja a recidívák arányát (70). A regionális recidívák arányát és a besugárzás hatását kialakulásuk megelőzésében az egyes régiók vonatkozásában külön-külön célszerű vizsgálni.

Az axilla sugárkezelése

Az axillaris recidívák illetve a következményes karodéma százalékos arányát a primer kezelés függvényében a 7. táblázatban tüntettük fel (70). Kezelés nélkül, valamint nem megfelelő axillaris disszekció után a hónalji recidívák aránya - sugárkezelés nélkül - elfogadhatatlanul magas. Teljes (level I-II-III) lymphadenectomia után vagy megfelelő dózissal és technikával végzett egyedüli besugárzás után az eredmények mind a hónalji kiújulások, mind a mellékhatások szempontjából gyakorlatilag azonosak. A definitív sugárkezelés hátránya azonban, hogy a hónalji nyirokcsomók patológiai státuszáról nem kapunk információt, ami a további adjuváns kezelés szempontjából az esetek többségében továbbra is nélkülözhetetlen. Teljes axillaris disszekció után a sugárkezelés - függetlenül az eltávolított hónalji nyirokcsomók státuszától - csak a karodéma gyakoriságát emeli, az axillaris daganatkontrollt nem javítja.

Fodor és mtsai (28) anyagában 1309 teljes axillaris disszekcióval kezelt betegnél a hónalji ki-

újulások 10 éves aktuáriális aránya 1,3% volt. A besugárzás hatása egyetlen pN alcsoportban - még négyenél több nyirokcsomó pozitivitása (pN1bii) vagy a nyirokcsomó tokját áttörő metasztázis (pN1biii) esetén - sem volt szignifikáns. Hatnál kevesebb nyirokcsomó eltávolítása és pozitív axillaris nyirokcsomók együttes jelenléte esetén azonban a besugárzás 8,3%-ról 0%-ra csökkentette a recidívák arányát (28).

Számos más retrospektív vizsgálat is igazolta, hogy megfelelő hónalji lymphadenectomia után a sugárkezelésnek nincs szignifikáns hatása az axillaris kiújulások számára (1, 11, 70, 87). Még a nyirokcsomóáttét extracapsularis terjedése (pN1biii) sem jelenti a recidívák gyakoriságának növekedését (12, 19, 50, 63, 87). Vicini és mtsai (87) anyagában azonban 4-nél több pozitív nyirokcsomó esetén a sugárkezelés csökkentette a kiújulások arányát (9% vs. 0%; p=0,09).

Az utóbbi években biztató klinikai vizsgálatok folynak az őrszem („sentinel”) nyirokcsomó klinikai vizsgálatával (10, 45, 68). Megfelelő indikációs körben és kellő gyakorlat után fellelhetősége (szenzitivitása) ún. kék festéssel és gammapróbával közel 100%-os, találati biztonsága (specifitása) 90% felett van (45, 68).

Mindezek alapján hogyan kezeljük a hónalji nyirokcsomókat? Invazív emlőrákban továbbra is az axillaris disszekció tekintendő a standard sebészeti kezelésnek. Teljes lymphadenectomia után négy vagy több infiltrált axillaris nyirokcsomó (pN1bii) vagy bizonytalan axillaris státusz (involtált axillaris nyirokcsomó vagy daganat depozit visszamaradásának gyanúja) indokolhatja az axilla csúcsának besugárzását, tehát nem tartható tovább az a konzervatív álláspont, ami szerint pozitív axilla mellett minden esetben hónalji besugárzást is kell végezni. Inadekvát disszekció (6-nál kevesebb eltávolított nyirokcsomó) vagy ún. „sampling” után, illetve ha valamilyen okból hónalji műtét egyáltalán nem történik, teljes dóziszú (46-50 Gy) sugárkezelést kell végezni.

Őrszem nyirokcsomó-biopszia után, negatív esetben mind a hónalji műtét kiterjesztésétől, mind az axilla sugárkezelésétől eltekinthetünk. Pozitív „sentinel” nyirokcsomó mellett a hónalji disszekció komplettálása vagy az axilla teljes dóziszú besugárzása között választhatunk. Termé-

6. táblázat. A lokális recidívák, a távoli metasztázisok és a teljes túlélés százalékos aránya mastectomia és sugárkezelés versus mastectomia után

Vizsgálat	Betegszám n	Kemoterápia/ Hormonterápia	Lokális recidíva %		Távoli metasztázis %		Teljes túlélés %		Követés év
			M+RT	M	M+RT	M	M+RT	M	
IGR(2)*	960	-	11	36	37	45	56	51	16
DBCG 82b(59)*	1708	CMF	9	32	-	-	54	45	10
DBCG 82c(60)*	1375	TMX	8	35	-	-	45	36	10
British Columbia(67)*	318	CMF	13	33	49	66	54	46	15

M+RT: mastectomia+radioterápia; M: mastectomia; IGR: Institut Gustav-Roussy; DBCG: Danish Breast Cancer Cooperative Group; CMF: cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil; TMX: tamoxifen

*Az IGR, DBCG 82b, DBCG 82c és British Columbia vizsgálatokban a III. stádiumú betegek aránya 5,7%, 13,7%, 11,7%, illetve 3,5%, azonos sorrendben.

szetesen a végleges véleményalkotással a témában jelenleg is folyamatban levő randomizált vizsgálatok eredményeit meg kell várnunk.

A supraclavicularis régió sugárkezelése

A supraclavicularis nyirokcsomókat sebészileg nem távolítják el, így a besugárzás az egyedüli lokális kezelés. Eddig két retrospektív tanulmányban vizsgálták részletesen a supraclavicularis régió elektív sugárkezelésének értékét (28, 87). Vicini és mtsai (87) anyagában a besugárzás szignifikánsan csökkentette a recidívák gyakoriságát, ha négy vagy több axillaris nyirokcsomóban volt áttét (20% vs 0%, $p = 0,04$). Az OOI Sugárterápiás Osztályának vizsgálati eredményeit a 8. táblázat összegzi (28). Az eredmények alapján megállapítható, hogy az axillaris nyirokcsomók daganatos involváltságának mértéke szignifikáns hatással van a supraclavicularis recidívák gyakoriságára, de a besugárzás egyik csoportban sem csökkentette szignifikánsan a supraclavicularis kiújulások arányát. A két nagy kockázatú csoportot (pN1bii és pN1biv) összevonva vizsgálva azonban a recidívák incidenciája 7,1 illetve 17,5% ($p = 0,0358$) volt (28). A szerzők ilyen esetekben javasolják a besugárzást, de hangsúlyozzák további vizsgálatok szükségességét a hatás pontosabb megismerésére (28, 87).

A parasternalis nyirokcsomók sugárkezelése

A parasternalis nyirokcsomók sugárkezelésének értéke ugyancsak ellentmondásos terület (5, 31, 32, 49, 58). Irodalmi adatok alapján operábilis emlőrákban a mamma interna menti nyirokcsomólánc érintettsége pozitív axillaris státusz mellett 29-52%, mediális-centrális tumoroknál azonban akár 65% is lehet, így elektív besugárzásuk régebben standard kezelésnek számított (32). Le és mtsai (49) 1195 beteg eredményeinek ret-

rospektív vizsgálatában a besugárzás szignifikánsan csökkentette a távoli metasztázisok arányát magas rizikójú (mediális-centrális tumor + pozitív axilla) betegcsoportban.

Az utóbbi években közölt tanulmányok azonban ellenkező eredményekről számoltak be (5, 18, 31, 32, 58). Az amerikai Fox Chase Cancer Center nagy betegszámú anyagon végzett retrospektív elemzése, illetve összefoglaló közleménye szerint a parasternalis régió sugárkezelése sem a távoli áttétek arányát nem csökkenti, sem a túlélést nem javítja, így I-II. stádiumú emlőrákban a besugárzást nem javasolják (31, 32). Obedian és mtsai (58) anyagában szintén nem tudtak túlélési „előnyt” kimutatni, még mediális elhelyezkedésű tumoroknál sem. A parasternalis nyirokcsomólánc és szív közelsége a besugárzás okozta cardiopulmonalis toxicitás esetleges emelkedése miatt ugyancsak óvatosságra inti a sugárterapeutákat (5, 9, 40, 58).

Mind a fenti szerzők, mind az 1998-as ASTRO konszenzus konferencia arra a következtetésre jutott, hogy a besugárzás értéke e régió kezelésében bizonytalan és a folyamatban levő nagy európai randomizált vizsgálat (EORTC Trial) eredményeit meg kell várni (5, 31, 32, 36, 58). A para-

7. táblázat. Az axillaris recidívák és a karödéma százalékos aránya a primer kezelés függvényében*

Kezelés	Recidíva %	Karödéma %
Kezelés nélkül	19,0-37,0	0
RT**	0-6,8	2,0-5,0
Disszekció	0-3,0	2,0-27,0
„Sampling” ***	6,0-16,0	2,0-14,0
„Sampling” ***+RT	0-4,0	6,0-9,0
Disszekció+RT	0-1,0	6,0-44,0

*Recht A.(70) és Meek AG.(56) összefoglaló közleményei alapján; RT: radioterápia
 **≥44 Gy besugárzás megavoltos sugárforrással
 ***≤5 eltávolított nyirokcsomó

8. táblázat. Supraclavicularis recidívák 10 éves aktuariális aránya patológiai faktorok és sugárterápia szerint*

Faktorok	Összes beteg			Irradiáltak			Nem irradiáltak		
	%	(n)	p-érték	%	(n)	p-érték	%	(n)	p-érték
Patológia N									
N0	1,2	(8/732)	0,0000	1,1	(3/310)	0,0021	1,3	(5/422)	0,0001
N1	6,3	(27/577)		5,5	(16/402)		7,1	(11/175)	
Metasztázis kiterjedése									
N1a (metasztázis≤2 mm)	0,0	(0/29)	0,0031	0,0	(0/26)	0,0118	0,0	(0/3)	0,1794
N1bi (1-3 nyirokcsomó)	3,2	(5/191)		2,2	(2/134)		5,6	(3/57)	
N1bii(≥4 nyirokcsomó)	4,9	(3/78)		3,2	(1/56)		10,0	(2/22)	
N1biii (ETE**)	7,1	(15/255)		7,5	(11/170)		5,7	(4/85)	
N1biv (metasztázis≥2 cm)	27,9	(4/24)		18,2	(2/16)		37,5	(2/8)	
Összesen	3,2	(35/1309)		3,3	(19/712)		3,0	(16/597)	

*Fodor és mtsai(28) közleménye alapján; **ETE: Extracapsularis Tumor Extensio
 A besugárzás hatása egyik csoportban sem szignifikáns, de a két nagy kockázatú csoportot (N1bii és N1biv) összevonva a recidívák incidenciája 7,1 illetve 17,5% ($p=0,0358$)

sternalis nyirokcsomók igazolt érintettsége (pN3 státusz, III/B stádium) esetén természetesen teljes dózisu sugárkezelést kell végezni, de ilyenkor már nem beszélhetünk korai emlőrákról (57).

Az őrszem nyirokcsomók vizsgálatával foglalkozó tanulmányokból nyert információk alapján a jövőben esetleg a suspect nyirokcsomók célzott biopsziájával igazolt parasternalis nyirokcsomóérintettség esetén lehet majd a régió besugárzásának indikációs körét pontosan meghatározni (32, 45).

Sugárkezelés hatása a túlélésre - a Halsted-elmélet reneszánsza?

Az emlőrák kezelési elvei a XIX. század végétől az 1970-es évekig a Halsted-féle (33, 34) mechanikus szemléleten alapultak. Eszerint az emlődaganatot kezdetben lokális, majd a nyirokutakba törve loko-regionális megbetegedésnek tekintették, ami csak ezt követően válik szisztémás betegséggé. A Halsted-elmélet alapján tehát a fő cél a daganat és környéki nyirokcsomóinak lehető legradikálisabb kiirtása volt, amit általában posztoperatív sugárkezelés követett.

Bernard Fisher (15) több évtizedes laboratóriumi és klinikai kutatások eredményei alapján 1980-ban „hirdette meg” az ún. biológiai szemléletet, ami szerint az emlőrák természeténél fogva, eredendően szisztémás betegségnek tekintendő. A regionális nyirokcsomók érintettsége nem folytonos terjedés eredménye, hanem inkább csak a távoli disszemináció markere. A biológiai szemlélet alapján tehát a loko-regionális kezelések (műtét és sugárkezelés) a túlélési eredményeket jelentősen nem javíthatják (15).

A fisheri szemlélet általános elfogadása nyitotta meg az utat a konzervatív emlősebészet előtt és komoly elméleti háttérrel biztosított az egyre hatékonyabb kemoterápiás gyógyszerek intenzív kutatásának. A másik oldalon azonban a loko-regionális kezelés jelentőségének részleges „tagadása” a sugárkezelés viszonylagos háttérbe szorítását okozta, ami a sugárterapeutákat intenzív klinikai kutatásokra ösztönözte (46). Az 1990-es évek közleményei bizonyították, hogy a besugárzás emlőmegtartás (43, 51) és mastectomia (2, 59, 60) után is képes a túlélést szignifikánsan javítani invazív emlőrákban. Számos indirekt bizonyíték is igazolta, hogy a lokális recidíva nem-

csak markere, hanem forrása is lehet a másodlagos disszeminációnak (30, 38, 80).

Ezen tudományos evidenciák alapján az ezredfordulóra a sugárterápia tehát „visszaszerezte” az őt megillető helyet az emlőrák multidiszclipinális kezelésében (27). De mit jelent ez az emlőrák természetes lefolyását leírni próbáló elméletek szempontjából? Beszélhetünk-e a Halsted-elmélet reneszánszáról, esetleg a biológiai szemlélet alkonyáról? Nem! A kérdés ennél bonyolultabb, az igazság pedig valahol a két véglet között keresendő, amit Hellman (37) 1994-ben egy harmadik hipotézissel, az ún. spektrum-elmélettel magyarázott: az emlőrák heterogén betegség, ami különböző természetű és lefolyású betegségek széles spektrumát foglalja magában. A spektrum elején olyan korai daganatok állnak, amelyek még „lokálisak”, tehát sem limfogén, sem hematogén úton nem disszeminálódtak. A spektrum másik végén pedig olyan tumorok, amelyek már a diagnózis pillanatában távoli metasztázist okoztak. Az elmélet szerint leegyszerűsítve négyféle biológiai viselkedésű daganat lehet:

1. tumorok, amik lefolyásuk során mindvégig lokálisak maradnak, nem adnak metasztázist;
2. daganatok, amik a diagnózis idején lokálisak, de a primer tumor méretének és agresszivitásának függvényében előbb-utóbb disszeminálnak;
3. tumorok, amik a perzisztáló vagy rekurráló daganatsejtekből képezhetnek távoli metasztázisokat;
4. daganatok, amik már felfedezésük idején okkult mikrometasztázisokat adtak.

Az első három esetben értelemszerűen a megfelelő loko-regionális kezelés szükséges és túlélést javító hatása is van. A negyedik esetben természetesen csak a szisztémás kezelésektől várhatjuk a kezelési eredmények javulását.

A loko-regionális kezelések túlélést javító hatásának mértéke természetesen attól függ, hogy a négyféle „daganattípus” milyen arányban fordul elő az adott daganatlokalisációban. A sugárkezeléssel elérhető túlélési „előny” olyan daganatoknál lesz szignifikáns, amelyeknek metasztatizáló képessége viszonylag kisebb, tehát ahol az első három „daganattípus” aránya magasabb (80).

9. táblázat. A korai emlőrák sugárkezelésével foglalkozó prospektív randomizált vizsgálatok az OOI Sugárterápiás Osztályán

Vizsgálat (fázis)	Periódus	Státusz	n*	Beteganyag	Randomizálás
OOI Boost 1 (III)	1995-98	inaktív	604/604	T1-2 N0-1, EM	50 Gy RT vs. 50 Gy + 16 Gy boost
OOI Boost 2 (III)	1998-	aktív	580/1000	T1-2 N0-1, EM	50 Gy RT vs. 50 Gy + 16 Gy boost
OOI Egyedüli BT (I-II)	1995-98	inaktív	45/45	T1 N0-1a, EM	7 x 4,33 Gy, 7 x 5,2 Gy BT
OOI Egyedüli BT (III)	1998-	aktív	158/200	T1 N0-1a, EM	50 Gy teleterápia vs 7 x 5,2 Gy BT
OOI Regionális RT (III)	1998-	aktív	210/500	N1bi-ii-iii, EM	50 Gy regionális RT vs RT R
OOI DISC (III)	2000-	aktív	45/1250	Tis N0, EM	RT R vs. 50 Gy vs. 50 Gy + 16 Gy boost
OOI Mellkasfali RT (III)	2000-	aktív	12/500	T1-2 N1bi, M	RT R vs. 50 Gy lokális RT vs 50 Gy lokoreg. RT

*besorolt/tervezett betegek száma; OOI: Országos Onkológiai Intézet; EM: emlőmegtartás; M: mastectomia; BT: brachyterápia; RT: radioterápia; DISC: ductalis in situ carcinoma

A spektrum-elmélet tehát nem tagadja sem a halsted-i, sem a fisheri elméleteket, inkább azok szintézisének tekinthető. Természetesen, mint minden tudományos hipotézis csak a „tudományos igazságnak” a kor tudása szerinti lehető legjobb megközelítést adhatja, így dogmának nem szabad tekinteni. Mindenesetre a jelenleg rendelkezésre álló tudományos evidenciák és az ezekre támaszkodó spektrum-elmélet alapján kijelenthető, hogy az emlőrák multidiszclipinális kezelésében a sugárkezelés több, mint régebben hittük, több, mint „csak” loko-regionális daganatkontroll...

Nyitott kérdések - randomizált vizsgálatok az Országos Onkológiai Intézetben

Bár a korai emlőrák sugárkezelése az ezredfordulón az esetek túlnyomó többségében első szintű evidenciákon alapulhat, azért a XXI. század is tartogat még nyitott kérdéseket a klinikai kutatás számára.

In situ ductalis emlőrákban eddig rutinszerűen még nem alkalmazott prognosztikai faktorok bevonásával végzett randomizált vizsgálatok segítségével határozhatjuk meg azon kis- illetve nagy rizikójú alcsoportokat, ahol az emlő megtartása után a sugárkezelés biztonsággal elhagyható, illetve ahol továbbra is mastectomia szükséges.

Korai invazív emlőrákban, emlőmegtartó műtét után a boost besugárzás indikációs körébe tartozó, lokális recidíva szempontjából magas rizikójú betegcsoport pontos meghatározása, valamint az egyedüli tumorágy-besugárzás értékének végleges megítélése ugyancsak a folyamatban levő fázis III tanulmányok eredményeinek ismeretében lehetséges.

Továbbra is nyitott kérdés az axillaris, supraclavicularis és parasternalis régiók sugárkezelésének valódi értéke magas rizikójú (elsősorban pN1bi és pN1bii) betegeknél. Az őrszem nyirokcsomó-biopsziával foglalkozó sebészeti stúdiók biztató eredményei szintén új kérdéseket vetnek fel a sugárterapeuták számára is.

A mastectomia utáni mellkasfali besugárzás túlélést javító hatásának megítélése 1-3 pozitív hónalj nyirokcsomó (pN1bi) mellett ugyancsak prospektív vizsgálatokat igényel.

A XXI. század követelménye, hogy az orvoslásnak, így a sugárkezelésnek is tudományos evidenciákon kell alapulnia. Az OOI Sugárterápiás Osztályán, a bizonyítékokon alapuló orvoslás jelentőségét felismerve a 90-es években a fenti nyitott kérdések megválaszolására számos prospektív randomizált vizsgálatot indítottunk (9. táblázat). Ezek egy része országos szintű összefogást igényel, csak ún. multicentrikus tanulmányok keretében lehet sikeres.

Következtetések

Az utóbbi évtizedekben a korai emlőrák multidiszclipinális kezelésében a sugárkezelés szerepe jelentősen felértékelődött. Bebizonyosodott, hogy a konzervatív műtét besugárzással együtt mind az in situ, mind az invazív carcinomák kezelésében

azonos daganatmentes és teljes túlélést eredményez, mint a mastectomia. A 90-es évek prospektív vizsgálatai igazolták azt is, hogy magas rizikójú betegeknél az adjuváns sugárkezelés nem csak a loko-regionális daganatkontrollt, hanem a túlélést is szignifikánsan javítja. A megfelelő indikációval és technikával végzett irradiációval elérhető „túlélési előny” nagyságrendje hasonló ahhoz, mint amit a szisztémás kezelésektől várhatunk. Mindezen tudományos evidenciák határozottan támogatják azt az újkeletű hipotézist, miszerint az emlőrák nem minden esetben tekinthető eredendően disszeminált rendszerbetegségnek. A folyamatban levő nemzetközi és hazai randomizált vizsgálatok sikerében reménykedve biztatunk benne, hogy a közeljövőben a még nyitott kérdések egy részét megválaszolhatjuk, és a tanulmányokból nyert evidenciák alapján talán egy lépéssel közelebb kerülhetünk az emlőrák „tudományos igazságához”.

Irodalom

1. Arriagada R, Le MG, Rochard F, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with fifteen years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 14:1558-1564, 1996
2. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattsson A, et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 13:2869-2878, 1995
3. Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: Six years of life table analysis. *J Natl Cancer Inst* 11:19-26, 1992
4. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: A meta-analysis. *Cancer* 85:616-628, 1999
5. Buchholz TA. Internal mammary lymph nodes: to treat or not to treat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:801-803, 2000
6. 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* 88:1659-1664, 1996
7. Clarke DH, Vicini FA, Jacobs H, et al. High dose rate brachytherapy for breast cancer. In: High Dose Rate Brachytherapy: a textbook. Ed: Nag S. Futura Publishing Company, New York 1994, pp 321-329
8. Collette L, Fourquet A, Horiot JC, et al. Impact of a boost dose of 16 Gy on local control in patients with early breast cancer: the EORTC „boost versus no boost” trial. *Radiother Oncol* 56(Suppl. 1):46, 2000
9. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 12:447-453, 1994
10. Cserni G, Boross G, Baltás B. Value of axillary sentinel nodal status in breast cancer. *World J Surg* 24:341-344, 2000
11. Dewar JA, Sarrazin D, Benhamou E, et al. Management of the axilla in conservatively treated breast cancer: 592 patients treated at Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 13:475-481, 1987
12. Donegan WL, Stine SB, Samter TG. Implications of extracapsular nodal metastases for treatment and prognosis of breast cancer. *Cancer* 72:778-782, 1993
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 352:930-942, 1998
14. Fentiman IS, Poole C, Tong D, et al. Inadequacy of iridium implant as a sole radiation treatment for operable breast cancer. *Eur J Cancer* 32A:608-611, 1996

15. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer - a personal adventure: The David A. Karnofsky Memorial Lecture. *Cancer Res* 40:3863-3874, 1980
16. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456-1461, 1995
17. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353:1993-2000, 1999
18. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 312:674-679, 1985
19. Fisher BJ, Perera FE, Cooke AL, et al. Extracapsular axillary node extension in patients receiving adjuvant systemic therapy: an indication for radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38:551-559, 1997
20. Fisher ER. Pathobiological considerations relating to the treatment of intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. *CA - Cancer J Clin* 47:52-64, 1996
21. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP Protocol B-06. *Semin Surg Oncol* 8:161-166, 1992
22. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17. *Cancer* 86:429-438, 1999
23. Fodor J, Major T, Polgár Cs, et al. Az emlőrák lokális kiújulása előmegtartó műtét után: a sugárterápia értékelése. *Magyar Onkol* 42:225-228, 1998
24. Fodor J, Major T, Polgár Cs, 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* 47:181-186, 2000
25. Fodor J, Molnár L, Tóth J, et al. Az axilla kezelése korai emlőrákban: a biztonságos elhagyás kérdése. *Magy Seb* 52:7-10, 1999
26. Fodor J, Polgár Cs, Major T. Besugárzás az emlőrák kezelésében: eredmények és vitás kérdések. In: *Az emlőrák aktuális kérdései*, szerk. Tóth J, Péter I. Springer, Budapest, 2001, In press
27. Fodor J, Polgár Cs, Németh Gy. Az operábilis emlőrák bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: az 1990-es évek eredményeinek elemzése. *Orv Hetil* 141:1551-1555, 2000
28. Fodor J, Tóth J, Major T, et al. Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: Value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:281-287, 1999
29. Forrest P, Stewart H, Everington D, et al. Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer: 6-year analysis of the Scottish trial. *Lancet* 348:708-713, 1996
30. Fortin A, Laroche M, Leverdière J, et al. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 17:101-109, 1999
31. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al. Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:883-894, 2000
32. Freedman GM, Fowble BL, Nicolaou N, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:805-814, 2000
33. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Johns Hopkins Bull* 4:297-305, 1895
34. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 46:1-9, 1907
35. Hammer J, Track C, Seewald DH, et al. 192-iridium HDR boost in breast cancer treatment - experience from 644 patients (1984-1995). *Radiother Oncol* 55(Suppl.1):32, 2000
36. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:989-990, 1999
37. Hellman S. Karnofsky memorial lecture: Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 12:2229-2234, 1994
38. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 337:996-997, 1997
39. Hoebbers FJP, Borger JH, Hart AAM, et al. Primary axillary radiotherapy as axillary treatment in breast-conserving therapy for patients with breast carcinoma and clinically negative axillary lymph nodes. *Cancer* 88:1633-1642, 2000.
40. Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer - long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12:727-732, 1986
41. Jacobs H. HDR afterloading experience in breast conservation therapy. *Selectron Brachytherapy J* 6:14-17, 1992
42. 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* 332:907-911, 1995
43. Joslyn SA. Radiation therapy and patient age in the survival from early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:821-826, 1999
44. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 355:528-533, 2000
45. Kiricuta IO. Sentinel node concept in breast cancer. *Strahlenther Onkol* 176:307-314, 2000
46. Kurtz JM. Radiotherapy in the curative treatment of breast cancer: current status and future trends. An opinion sample of radiation oncologist active in breast cancer research. *Radiother Oncol* 32:21-28, 1994
47. Kuske RR, Bolton JS, McKinnon WMP, et al. 6.5 year results of a prospective Phase II trial of wide-volume brachytherapy as the sole method of breast irradiation in Tis, T1, T2, N0-1 breast cancer. *Radiother Oncol* 55(Suppl.1):39, 2000
48. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. *Cancer Statistics* 1999. *CA-Cancer J Clin* 49:8-31, 1999
49. Le MG, Arriagada R, de Vathaire F, et al. Can internal mammary chain treatment decrease the risk of death for patients with medial breast cancers and positive lymph nodes? *Cancer* 66:2313-2318, 1990
50. Leonard C, Corkill M, Tompkin J, et al. Are axillary recurrence and overall survival affected by axillary extranodal tumor extension in breast cancer? Implications for radiation therapy. *J Clin Oncol* 13:47-53, 1995
51. Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME. The impact of radiation on early breast carcinoma survival: a Bayesian analysis. *Cancer* 78:1035-1042, 1996
52. 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* 17:2326-2333, 1999
53. Lövey K, Nemeskéri Cs, Mayer Á. Szervmegtartó műtétben részesült emlőtumoros beteganyagunk lokálrecidíva analízise. *Magyar Onkol* 38:179-183, 1994
54. Magee B, Swindell R, Harris M, Banerjee SS. Prognostic factors for breast recurrence after conservative breast surgery and radiotherapy: results from a randomised trial. *Radiother Oncol* 39:223-227, 1996
55. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, et al. Ten-year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 75:2328-2336, 1995
56. Meek AG. Breast radiotherapy and lymphoedema. *Cancer* 83:2788-2797, 1998
57. Németh Gy, Fodor J, Polgár Cs. Sugárterápiás irányelvek: Az Első Magyar Nemzeti Emlőrák Konszenzus Konferencián elfogadott irányelvek. *Magyar Onkol* 44:24-28, 2000
58. Obedian E, Haffty BG. Internal mammary nodal irradiation in conservatively-managed breast cancer patients: Is there a benefit? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:997-1003, 1999

59. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337:949-955, 1997
60. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353:1641-1648, 1999
61. Palmer M, Ribeiro G. Thirty-four year follow up of patients with breast cancer in clinical trial of post-operative radiotherapy. *Br Med J Clin Res Ed* 291:1088-1091, 1985
62. Perera F, Engel J, Holliday R, et al. Local resection and brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer: a pilot study. *J Surg Oncol* 65:263-268, 1997
63. Pierce LJ, Oberman HA, Strawderman MH, et al. Microscopic extracapsular extension in the axilla: Is this an indication for axillary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:253-259, 1995
64. Polgár Cs, Major T, Mangel LC, et al. Sole HDR-brachytherapy after breast conserving surgery: 4 year results of a pilot study and initial findings of a randomized Phase III trial. *Radiother Oncol* 55(Suppl.1):31, 2000
65. Polgár Cs, Major T, Somogyi A, et al. A tumorágy egyedüli brachyterápiája emlőmegtartó műtét után: új sugárterápiás lehetőség a korai emlőrák kezelésében. *Orv Hetil* 140:1461-1466, 1999
66. Polgár Cs, Major T, Somogyi A, et al. Sole brachytherapy of the tumour bed after breast conserving surgery: a new radiotherapeutic strategy for patients at low risk of local relapse. *Neoplasma* 43:182-189, 1999
67. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337:956-962, 1997
68. Recht A. Should irradiation replace dissection for patients with breast cancer with clinically negative axillary lymph nodes. *J Surg Oncol* 72:184-192, 1999
69. Recht A, Bartelink H, Fourquet A, et al. Postmastectomy radiotherapy: Questions for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 16:2886-2889, 1998
70. Recht A, Houlihan MJ. Axillary lymph nodes and breast cancer: A review. *Cancer* 76:1491-1512, 1995
71. Ribeiro G, Magee B, Swindell R, et al. The Christie Hospital breast conservation trial: An update at 8 years from inception. *Clin Oncol R Coll Radiol* 5:278-283, 1993.
72. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15:963-968, 1997
73. Rutqvist L, Petterson D, Johansson H. Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 26:104-110, 1993
74. 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. *The Breast* 8:95-97, 1999
75. Schmidt-Ullrich RK, Wazer DE, DiPetrillo T, et al. Breast conservation therapy for early stage breast carcinoma with outstanding 10-year locoregional control rates: a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27:545-552, 1993
76. Schnitt SJ, Harris JR, Smith BL. Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast: Are we there yet? *Cancer* 77:2189-2192, 1996
77. Schwartz GF, Solin LJ, Olivetto IA, et al. Consensus Conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. *Cancer* 88:946-954, 1999
78. Silverstein MJ. Ductal carcinoma in situ of the breast: a surgeon's disease. *Ann Surg Oncol* 6:802-810, 1999
79. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PM, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77:2267-2274, 1996
80. Suit HD. Local control and patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:653-660, 1992
81. Touboul E, Belkacemi Y, Lefranc JP, et al. Early breast cancer: influence of type of boost (electron vs. iridium-192 implant) on local control and cosmesis after conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 34:105-113, 1995
82. Van Dongen J, Bartelink H, Fentiman I, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 11:15-18, 1992
83. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer. *Eur J Cancer* 26:668-670, 1990
84. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: Long-term results of three randomised trials of 1973 patients. *Eur J Cancer* 31A:1574-1581, 1995
85. Vicini FA, Baglan K, Kestin L, et al. Accelerated treatment of breast cancer: the William Beumont Hospital experience. *Radiother Oncol* 55(Suppl.1):39, 2000
86. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerda MD, et al. Long-term outcome with interstitial brachytherapy in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:845-852, 1997
87. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerda MD, et al. The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:1069-1076, 1997
88. Vicini FA, Kini VR, Chen P, et al. Irradiation of the tumor bed alone after lumpectomy in selected patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *J Surg Oncol* 70:33-40, 1999
89. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. The influence of patient, tumor and treatment factors on the cosmetic results after breast-conserving therapy in the EORTC "boost vs. no boost" trial. *Radiother Oncol* 55:219-232, 2000
90. Wärnberg F, Nordgren H, Bergh J, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast from a population-defined cohort: an evaluation of new histopathological classification systems. *Eur J Cancer* 35:714-720, 1999
91. Wazer DE, Schmidt-Ullrich RK, Ruthazer R, et al. Factors determining outcome for breast-conserving irradiation with margin-directed dose escalation to the tumor bed. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:851-858, 1998
92. Wells WA, Carney PA, Eliassen MS, et al. Pathologists' agreement with experts and reproducibility of breast ductal carcinoma-in-situ classification schemes. *Am J Surg Pathol* 24:651-659, 2000
93. Zaugg K, Bodis S. Is there a role for molecular prognostic factors in the clinical management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Radiother Oncol* 55:95-99, 2000
94. Zujewski J, Liu ET. The 1998 St. Gallen's Consensus Conference: an assessment. *J Natl Cancer Inst* 90:1587-1589, 1998