

A tumorágy kiegészítő besugárzásának hatása a lokális daganatmentességre emlőmegtartó műtét után

Az Országos Onkológiai Intézet randomizált „boost”
vizsgálatának első eredményei

Polgár Csaba¹, Fodor János¹, Orosz Zsolt², Major Tibor¹, Mangel László¹,
Takácsi-Nagy Zoltán¹, Sulyok Zoltán³, Somogyi András¹, Tóth József², Köves István³,
Kásler Miklós⁴, Németh György¹

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás¹, Patológiai², Általános- és Mellkas-sebészeti³ Osztály,
Semmelweis Egyetem, Egészségtudományi Kar, Onkológiai Tanszék⁴, Budapest

Cél: A tumorágy „boost” besugárzás lokális tumorkontrollra (LTK) gyakorolt hatásának prospektív vizsgálata emlőmegtartó műtét után. **Módszerek:** 1995 és 1998 között 207 korai, invazív emlőrák miatt konzervatíván operált betegnél a maradék emlő 50 Gy dózisu besugárzása után a tumorágy „boost” kezelését randomizálás alapján végeztük el. 103 betegnél az alapdózist követően további sugárkezelés nem volt; 104 esetben 16 Gy elektron- (n=52) vagy 12–14,25 Gy HDR brachyterápiás (n=52) „boost” besugárzást végeztünk. **Eredmények:** A kiegészítő dózis 4,25 év medián követés után a lokális recidívák arányát felére (6,7% vs. 13,6%), a tumorágy-recidívák gyakoriságát harmadára (3,8% vs. 10,7%) csökkentette. A 4 éves LTK „boost”-tal 94,2%, „boost” nélkül 85,1% (p=0,1176), a relapszusmentes túlélés 82,3% és 67,2% (p=0,0438), az emlőrák-specifikus túlélés 90,9 és 84,8% (p=0,1111) volt, azonos sorrendben. A szisztémás kezelések nem befolyásolták a LTK-t (szisztémás kezeléssel 88,9% vs. anélkül: 89,6%, p=0,8858). **Következtetések:** A „boost” besugárzás a lokális relapszusok gyakoriságát 50%-kal, a tumorágy-recidívák incidenciáját 64%-kal csökkenti, a relapszusmentes túlélést pedig szignifikánsan javítja, az emlőrák-specifikus túlélés szempontjából azonban szerepének megítélése további vizsgálatokat igényel. Bár a kiegészítő dózis növeli a késői irradiációs mellékhatások arányát, a lokális recidiva szempontjából nagy rizikójú betegcsoportokban rutinszerűen javasolható. A „boost” dózis indikációs körének prognosztikai alcsoportok szerinti meghatározása az EORTC-tanulmány és más folyamatban lévő vizsgálatok végleges eredményeinek ismeretében lesz lehetséges. *Magyar Onkológia* 45:385–391, 2001

Purpose: To evaluate the effect of tumour bed boost on local tumour control (LTC) after breast conserving surgery in a prospective study. **Methods:** Between 1995 and 1998, 207 women with early invasive breast cancer who underwent conservative operation were treated by 50 Gy irradiation to the whole breast and then randomly assigned to receive either no further radiotherapy (n=103) or a boost to the tumour bed (n=104) with either 16 Gy electron (n=52) or 12–14.25 Gy high dose rate brachytherapy (n=52). **Results:** At a median follow-up of 4.25 years the crude rate of local recurrence was 6.7% with and 13.6% without boost. The respective rates of tumour bed relapse were 3.8% vs. 10.7%. The 4 year probability of LTC, relapse-free survival and breast cancer-specific survival was 94.2% vs. 85.1% (p=0.1176), 82.3% vs. 67.2% (p=0.0438) and 84.8% vs. 90.9% (p=0.1111), respectively, in favour of the boost group. Systemic treatments had no significant impact on LTC (88.9% with and 89.6% without systemic treatment, p=0.8858). **Conclusion:** Tumour bed boost decreased the incidence of local and tumor bed relapses with a reduction of 50% and 64%, respectively. Relapse-free survival was improved significantly with boost. However, the influence of boost treatment on breast cancer-specific survival should be tested in further studies. In spite of the higher incidence of late radiation side effects in the boost arm, boost dose is strongly recommended for patients at high risk for local recurrence. The final results of the EORTC trial and other ongoing studies will help to clarify the indication of boost dose according to prognostic subgroups. *Polgár Cs, Fodor J, Orosz Zs, Major T, Mangel L, Takácsi-Nagy Z, Sulyok Z, Somogyi A, Tóth J, Köves I, Kásler M, Németh Gy. The effect of tumour bed boost on local control after breast conserving surgery: First results of the randomized boost trial of the National Institute of Oncology. Hungarian Oncology* 45:385–391, 2001

Közlésre érkezett: 2001. február 9.

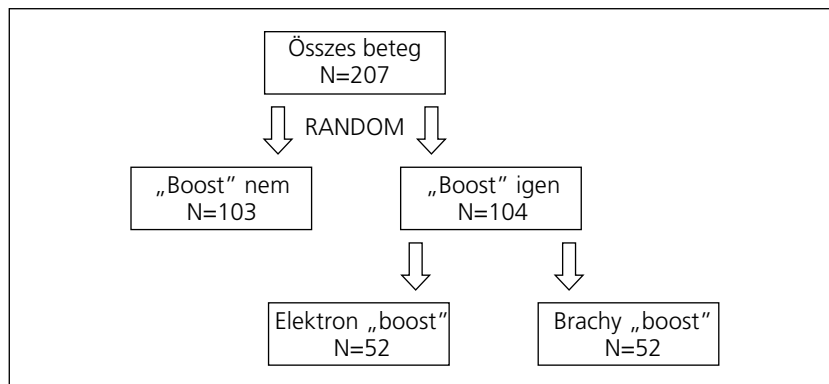
Elfogadva: 2001. április 2.

Levelező szerző: dr. Polgár Csaba, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály,
1122. Budapest, Ráth György u. 7–9., e-mail: polgar@oncol.hu, fax: 224-8620, tel: 224-8600

Bevezetés

A korai invazív (I-II. stádium) emlőrák kezelésében az emlőmegtartó műtét és posztoperatív sugárkezelés az utóbbi évtizedekben fokozatosan elfogadottá vált, mint a mastectomia alternatívája. Prospektív tanulmányok eredményei igazol-

1. táblázat.
A betegek megoszlása
sugárkezelés szerint



2. táblázat. Klinikopatológiai jellemzők sugárkezelés szerint

Jellemző	Alapdózis (N=103) n (%)	Alapdózis + boost (N=104) n (%)	p-érték
Átlagos életkor*	54 (36-79)	54 (34-75)	0,5730
Menopauzális státusz			0,5341
Premenopauza	47 (45,6)	43 (41,3)	
Posztmenopauza	56 (54,4)	61 (58,7)	
Tumorméret (mm)			0,4738
pT1a (≤ 5)	6 (5,8)	4 (3,8)	
pT1b ($> 5, \leq 10$)	11 (10,7)	6 (5,8)	
pT1c ($> 10, \leq 20$)	51 (49,5)	48 (46,2)	
pT2 (> 20)	35 (34,0)	46 (44,2)	
Axilláris státusz			0,7159
pN0	77 (74,8)	80 (76,9)	
pN1	26 (25,2)	24 (23,1)	
Sebészi szél			0,7358
Pozitív	10 (9,7)	7 (6,7)	
Negatív	93 (90,3)	97 (93,3)	
EIC			0,6103
Pozitív	30 (29,1)	27 (26,0)	
Negatív	73 (70,9)	77 (74,0)	
Szöveti típus			0,4829
Duktális	87 (84,5)	84 (80,8)	
Lobuláris	2 (1,9)	10 (9,6)	
Egyéb	14 (13,6)	10 (9,6)	
Hisztológiai grade			0,5512
1	16 (15,5)	17 (16,3)	
2	55 (53,4)	58 (55,8)	
3	32 (31,1)	29 (27,9)	
ER státusz			0,9561
Pozitív	55 (53,4)	57 (54,8)	
Negatív	39 (37,9)	39 (37,5)	
Ismeretlen	9 (8,7)	8 (7,7)	
Szisztémás kezelés			0,2225
Kemoterápia	21 (20,4)	16 (15,4)	
Hormonterápia	19 (18,5)	18 (17,3)	
Kemo- + hormonterápia	6 (5,8)	6 (5,8)	
Egyik sem	57 (55,3)	64 (61,5)	

* átlagos életkor években (tartomány); EIC: extenzív intraduktális komponens; ER: ösztrogénreceptor.

ták, hogy az emlő megtartásával és radioterápiával is azonos lokális daganatmentességet és túlélést lehet elérni, mint radikális műtéttel (8, 33). Bizonyítást nyert az is, hogy konzervatív műtét után a besugárzás körülbelül negyedére csökkenti az ipszilaterális emlőben a recidívák arányát (3, 8, 10, 18), így a maradék emlő 46–50 Gy dózisu homogén, nagy energiájú sugárkezelése a primer ellátás része (23). Továbbra is kérdés azonban, hogy az eltávolított tumor helyére és közvetlen környezetére (tumorágy + biztonsági zóna) adott kiegészítő („boost”) dózis szignifikánsan javítja-e a lokális daganatmentességet. Sok sugárterápiás központban az alapdózist követően a tumorágyra további kiegészítő dózist is adnak (12, 14, 20–22, 26, 31, 34), mivel a lokális recidívák jelentős része a tumorágyban és közvetlen környezetében alakul ki (9–10, 18). Mások szerint azonban a daganat ép sebészi széllel történő eltávolítása után kiegészítő dózis nem szükséges (27). Dolgozatunkban a fenti nyitott kérdés megválaszolására az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) 1995-ben indított prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményeit tárgyaljuk.

Beteganyag és módszerek

A tanulmányba 1995 augusztusa és 1998 októbere között 604 nőbeteg soroltunk be, akiket az OOI Sebészeti Osztályán korai, invazív (I-II. stádium) emlőrák miatt konzervatív operáltak. Dolgozatunkban az első 207 – minimálisan 3 évig (tartomány: 36–65 hónap, medián: 51 hónap) követett – beteg eredményeit elemezzük.

Valamennyi betegnél parciális mastectomiát (quadrantectomia vagy széles kimetszés makroszkóposan minimálisan 1 cm-es biztonsági zónával) és axilláris disszekciót végeztünk – legalább az 1–2. szint nyirokcsomóinak eltávolításával.

A betegek sugárkezelését prospektív, fázis III klinikai vizsgálat keretében végeztük. A vizsgálat protokollját az OOI Etikai Bizottsága jóváhagyta. A betegeket a kezeléseik előtt részletesen tájékoztattuk a tervezett besugárzási módszerek várható előnyeiről, esetleges hátrányairól, mellékhatásairól. A betegek a felvilágosítás után a vizsgálatban való részvételhez önkéntes beleegyezésüket adták. A betegek véletlenszerű kiválasztását zárt, nem átlátszó borítékból történő húzással végeztük – húszas blokkokban.

A klinikai vizsgálat két karú volt, 1:1 arányban (1. táblázat). A vizsgálati protokoll az „A” karon (103 beteg) a maradék emlő 50 Gy dózisu nagy energiájú külső besugárzását írta elő „boost” nélkül. A „B” karra került betegeknél (104 beteg) az alapdózist a tumorágy kiegészítő sugárkezelése követte 16 Gy elektronbesugárzás (52 beteg), vagy 12–14,25 Gy frakcionált nagy dózisteljesítményű brachyterápia (HDR BT) (52 beteg) formájában. Emlőtűzdelésre alkalmas anatómiai viszonyok (megfelelő nagyságú emlő, 2 cm-nél mélyebben fekvő tumorágy) esetén BT-t, míg kis volumenű maradék emlő és/vagy bőrfelszínhez közelebb eső tumorágy esetén elektronbesugárzást végeztünk. Az alkalmazott sugárterápiás módszerek részleteit illetően utalunk

előző közleményeinkre (23, 29). A maradék emlőt telekobalt gamma- vagy 6-9 MV fotonugárral kezeltük két tangenciális mezőből, napi 2 Gy-s frakciókkal. Makroszkópos méretű (> 2 mm) axilláris metasztázis (pN1bi-ii-iii-iv) esetén (207-ből 50 betegnél; 24,2%) 44–50 Gy dózissal (medián: 50 Gy) regionális (supraclavium + axilla) sugárkezelést is kaptak a betegek. A tumorágy „boost” kezelését 52 betegnél lineáris gyorsítóval, 6–16 MeV energiájú elektronsugárral végeztük. Az alapdózis és a percutan „boost” besugárzás között szünetet nem tartottunk. A medián „boost” dózis 16 Gy volt (átlag: 15,2 Gy; tartomány: 8-16 Gy) – konvencionális frakcionálással (2 Gy/nap, 10 Gy/hét). Az emlőtűzdeléseket (52 beteg) az alapdózis befejezése után 2–3 héttel végeztük 1–3 síkban 3–7 db tüvel, majd a trokárok helyére flexibilis katétereket vezetünk (29). A brachyterápiás „boost” kezeléseket HDR afterloading (AL) készülékkel, ¹⁹²Ir izotóppal frakcionáltan végeztük – 19 betegnél 3 x 4 Gy (12 Gy), illetve 33 esetben 3 x 4,75 Gy (14,25 Gy) dózisban, 3 nap alatt.

Elsődleges végpontnak az azonos oldali emlőben keletkező (invazív és nem invazív) recidívát tekintettük. A másodlagos végpontok a következők voltak: regionális recidíva, távoli metasztázis, ellenoldali (invazív és nem invazív) emlőrák, emlőrák okozta elhalálozás, késői irradiációs mellékhatások.

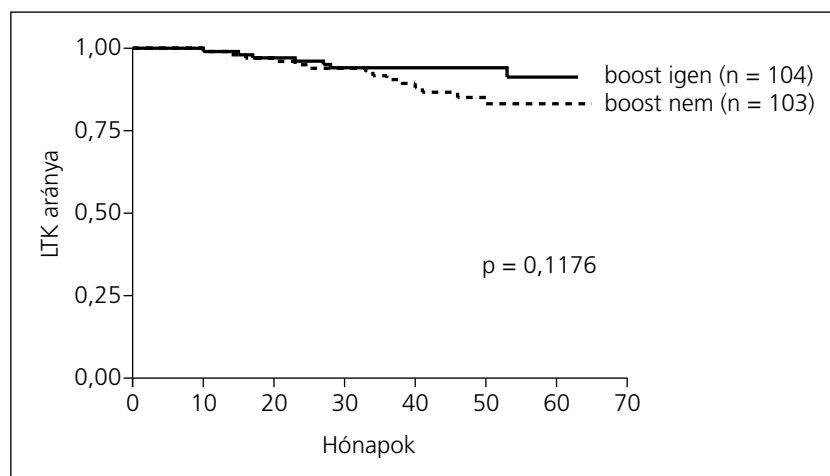
A betegek klinikopatológiai jellemzők szerinti megoszlását a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A szisztémás kezelések elvei a tanulmány ideje alatt változtak. Az 1998-as St. Gallen Konszenzus Konferencia (36) előtt negatív axilláris státusz esetén szisztémás kezelést nem végeztünk. Pozitív hónalji nyirokcsomók mellett a betegek premenopauzában 6 ciklus CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) vagy 4-6 ciklus CAF (Cyclophosphamid, Adriamycin, 5-Fluorouracil) illetve AC (Adriamycin, Cyclophosphamid) séma szerinti kezelést kaptak, általában ún. szendvics-kezelés formájában; posztmenopauzában receptorpozitivitás esetén 3 évig napi 2 x 10 mg Tamoxifen szedését javasoltuk. 1998-tól azok a negatív hónalji nyirokcsomó státuszú nőbetegek is szisztémás kezelést kaptak, akik a St. Gallen-i ajánlások alapján a közepes vagy magas rizikójú betegcsoportokba (35 év alatti életkor, pT > 10 mm, receptornegatív, rosszul differenciált tumor) tartoztak.

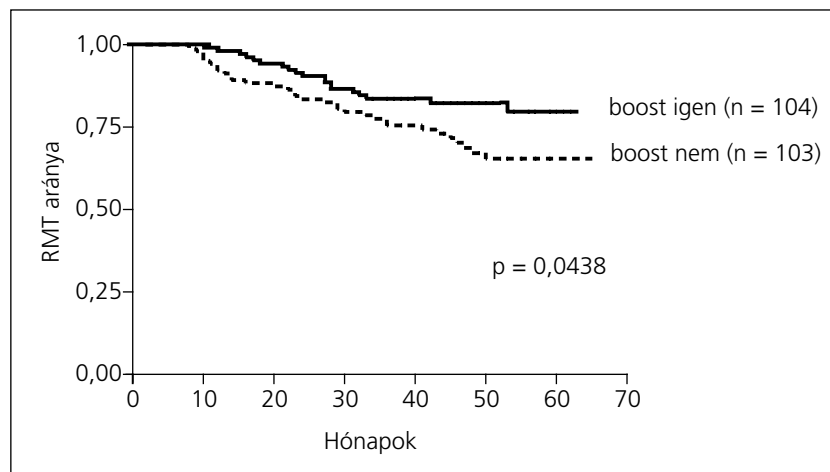
A betegeket a kezelés befejezését követő első két évben 3 havonta, majd 6 havonta ellenőriztük. Legalább évente egyszer mellkasröntgent, csontszcintigráfiát, hasi és emlő UH-ot, mammográfiát,

tumormarker- (CA-15-3 és CEA) és laboratóriumi (vérkép, máj- és vesefunkciós próbák) vizsgálatokat végeztünk. A követés során az első lokális-regionális recidíva és távoli áttét helyét és idejét, valamint a halál időpontját feljegyeztük. Az emlőrák-specifikus túlélés (végpont: emlőrákos elhalálozás) és a relapszusmentes túlélés (RMT; végpont: lokális-regionális vagy távoli relapszus, amelyik előbb alakult ki), valamint a helyi tünetmentesség (lokális tumorkontroll; LTK) tartamát a műtét napjától számítottuk. Lokális kiújulásnak az azonos oldali invazív vagy in situ emlőtumorrecidívát tekintettük. A tumorágy daganatmentességét (tumorágykontroll; TÁK) külön is értékeltük. Tumorágy-recidívának a tumorágyban és közvetlen (2 cm-es) környezetében kialakuló lokális kiújulást tekintettük.

1. ábra. Lokális tumorkontroll a „boost” kezelés szerint. (LTK: lokális tumorkontroll)



2. ábra. Relapszusmentes túlélés a „boost” kezelés szerint. (RMT: relapszusmentes túlélés)

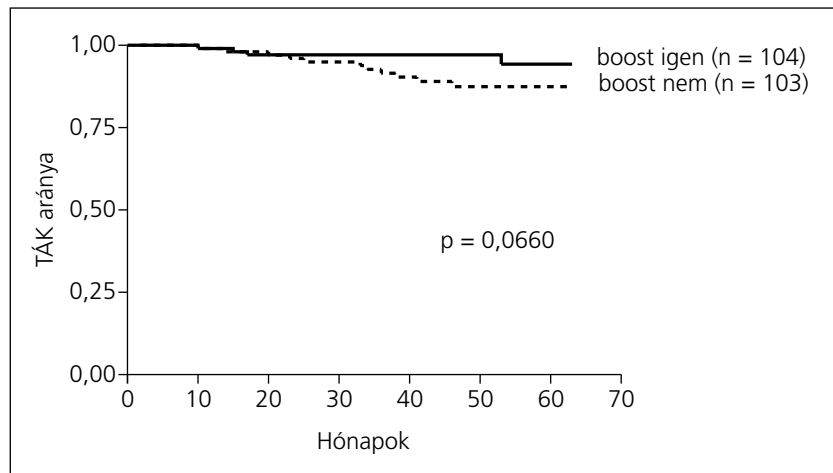


3. táblázat. Emlődaganattal összefüggő események gyakorisága a „boost” kezelés függvényében

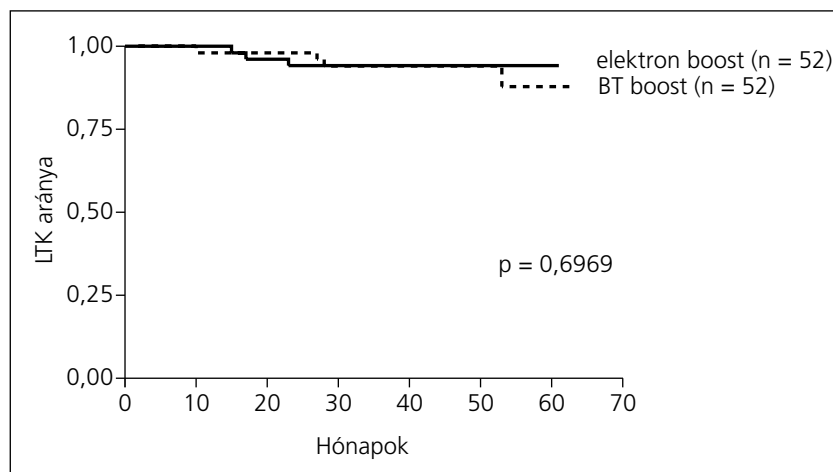
Sugárkezelés	Tumorágy-recidíva % (n)**	p-érték	Lokális recidíva % (n)**	p-érték	Összes első relapszus* % (n)**	p-érték	Emlődaganatos halál % (n)**	p-érték
Alapdózis	10,7 (11/103)	0,0500	13,6 (14/103)	0,0795	31,1 (32/103)	0,0238	16,5 (17/103)	0,1026
Alapdózis + boost	3,8 (4/104)		6,7 (7/104)		18,3 (19/104)		9,6 (10/104)	

* lokális-regionális vagy távoli relapszus (amelyik előbb alakult ki); ** n: események/kezelt betegek száma.

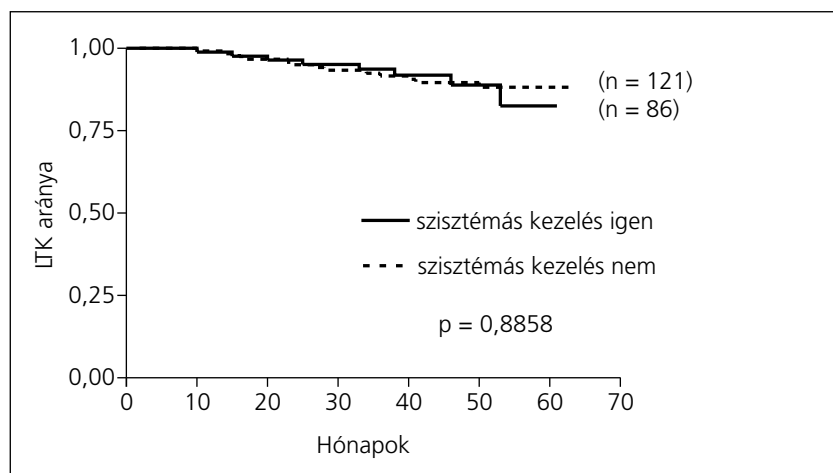
3. ábra.
Tumorágykontroll a „boost” kezelés szerint. (TÁK: tumorágykontroll)



4. ábra. Lokális tumorkontroll a „boost” technikája szerint. (LTK: lokális tumorkontroll; BT: brachyterápia)



5. ábra. Lokális tumorkontroll a szisztémás kezelés szerint. (LTK: lokális tumorkontroll)



A késői irradiációs mellékhatásokat (bőrmelékhatás, fibrózis) az RTOG/ EORTC ajánlása szerint osztályoztuk (5). A kozmetikai eredményeket a Washington University által javasolt szubjektív skála alapján (kiváló-jó-megfelelő-rossz) értékeltük (26).

A statisztikai vizsgálatokhoz a BMDP programcsomagot (Department of Biometrics,

University of California, Los Angeles, USA) használtuk. A túlélések valószínűségét Kaplan és Meier (16) módszerrel számítottuk. Az események gyakoriságának különbségét Fisher-exact teszttel, a túlélési különbségeket log-rank teszttel hasonlítottuk össze. A relatív kockázatot (RR) és a 95%-os konfidencia-intervallumot (CI 95%) a regressziós koefficiensből számítottuk. Az irradiációs mellékhatások arányának különbségeit a betegcsoportok között Fisher-exact teszttel hasonlítottuk össze. Szignifikancia szintjeként a $p \leq 0,05$ értéket használtuk. Nem szignifikáns trendet akkor állapítottunk meg, ha a p-érték $> 0,05$ és $\leq 0,15$ között volt.

Eredmények

A túlélő betegek medián követési ideje 51 hónap (tartomány: 36-65). A követés alatt beteg nem tűnt el. Ellenoldali emlőrák 6 (2,9%), második primer tumor 5 (2,4%) betegnél alakult ki. Egy beteg második primer tumor (gyomor adenocarcinoma) miatt a követés 36. hónapjában elhalálozott. Nála az emlőrák kiújulását a követés során nem észleltük. Interkurrens betegség miatt egy beteget sem vesztettünk el. A primer emlődaganattal összefüggő események gyakoriságát („crude incidence”) a „boost” kezelés szerint a 3. táblázatban foglaltuk össze.

A 4,25 éves medián követési idő alatt összesen 21 (10,1%) lokális recidíva alakult ki, 14 az egyedül 50 Gy alapdózissal és 7 a kiegészítő dózissal is kezelt karon (13,6% vs. 6,7%; $p = 0,0795$). A helyi daganatkiújulás 11/14 (78,6%), illetve 6/7 (85,7%) esetben távoli metasztázis nélkül vagy az előtt (első eseményként) jelentkezett. A két betegcsoportban a Kaplan-Meier-módszerrel 4 évre számított LTK valószínűsége 85,1% illetve 94,2% ($p = 0,1176$; RR: 0,49; CI 95%: 0,20-1,22), a relapszusmentes túlélés pedig 67,2% illetve 82,3% ($p = 0,0438$; RR: 0,56; CI 95%: 0,32-0,99) volt a „boost”-kar javára (1. és 2. ábra). A 4 éves daganatspecifikus túlélés szintén jobb volt a „boost”-csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns (84,8% vs. 90,9%; $p = 0,1111$).

A tumorágy-recidívák gyakoriságát a „boost” kezelés függvényében külön is vizsgáltuk. A 21 lokális kiújulásból 15 (71,4%) a tumorágyból indult ki. A kiegészítő dózis a tumorágy-recidívák gyakoriságát 10,7%-ról (11/103) 3,8%-ra (4/104) csökkentette ($p = 0,0500$). A 4 éves TÁK valószínűsége a két betegcsoportban 87,5% illetve 97,1% volt ($p = 0,0660$; RR: 0,36; CI 95%: 0,11-1,12) (3. ábra).

A kiegészítő dózist is kapott betegeknél a „boost” besugárzás technikája szerint a LTK-ban különbség nem volt. Mind a BT-val, mind az elektronsugárral kezelt betegeknél a 4 éves lokális recidívamentes túlélés 94,2% volt ($p = 0,6969$) (4. ábra).

A szisztémás kezeléseket (hormon- és/vagy kemoterápia) a lokális recidívák gyakoriságát nem befolyásolták lényegesen. A helyi kiújulások aránya szisztémás kezelés nélkül 10,7% (13/121), hormon- és/vagy kemoterápia után 9,3% (8/86, $p = 0,4626$) volt. A 4 évre számított LTK valószínűsége

nűsége szisztémás kezeléssel illetve anélkül 88,9% és 89,6% volt ($p=0,8858$) (5. ábra).

A késői irradiációs mellékhatások megoszlását a „boost” besugárzás függvényében a 4. táblázatban foglaltuk össze. Bár a kiegészítő dózis mind a bőrmellékhatások, mind a fibrózis, mind a tünetmentes zsírnekrozisok gyakoriságát emelte, a két betegcsoport közötti különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A kifejezett mellékhatások arányát összevonva elemezve azonban a „boost”-ot is kapott betegeknek a G2-3 fokú mellékhatások gyakorisága 17,3% (18/104), míg a csak alapdózissal kezelteknél 7,8% (8/103) volt ($p=0,0305$). A kiváló-jó kozmetikai eredmény aránya a két betegcsoportban 85,6% (89/104) és 91,3% (94/103) volt ($p=0,1445$).

Az elektron- és brachyterápiás „boost” besugárzás összehasonlításakor teleangiectasia mindkét betegcsoportban 4 betegnél (7,7%) alakult ki, de az egyetlen G3 bőrmellékhatást egy elektron-sugárzással kezelt betegnél figyeltük meg. A közepes és kifejezett fibrózis gyakorisága szignifikánsan nagyobb volt BT után, mint elektron „boost” után (9/52, 17,3% vs. 1/52, 1,9%; $p=0,0079$), de a kiváló-jó kozmetikai eredmény nem különbözött a két betegcsoportban (BT: 46/52, 88,5% vs. elektron: 43/52, 82,7%, $p=0,2890$).

Megbeszélés

Emlőmegtartó műtét után a maradék emlő 46–50 Gy dózissal megavoltos besugárzása standard kezelés (23). Sok sugárterápiás központban az alapdózist követően a tumorágyra további kiegészítő dózist is adnak rutinszerűen (12, 14, 20–22, 26, 31, 34), mivel a lokális recidívák 67–100%-a a tumorágyban és közvetlen környezetében alakul ki (9–10, 18). Mások azonban a daganat ép sebészi széllel történő eltávolítása után az 50 Gy alapdózist „boost” nélkül is megfelelő kezelésnek tartják (27). Egyes vizsgálatok szerint a „boost” kb. 5%-kal javítja a LTK-t (14, 19, 22). A Fővárosi Onkoradiológiai Központ (FOK) prospektív tanulmányában 10 Gy HDR-AL „boost” 46 hónapos átlagos követési idő után 10,7%-ról 5,4%-ra csökkentette a lokális recidívák arányát, de a szerzők az események kis száma miatt statisztikai analízist nem végeztek (19, 22). Eddig két nemzetközi prospektív tanulmány előzetes eredményeit ismerjük (4, 30). Romestaing és mtsai (30) 1024

randomizált betegénél – 3,3 év medián követési idő után – a tumorágyra adott 10 Gy elektron „boost” az 5 évre számított LTK valószínűségét kismértékben (0,9%-kal), de szignifikánsan javította. Az EORTC multicentrikus vizsgálatának első eredményeit még csak absztrakt formájában közölték (4). 15-16 Gy elektron vagy LDR brachyterápiás „boost” szövettanilag negatív sebészi szél mellett is 2,5%-kal csökkentette a lokális recidívák 5 éves arányát ($p < 0,0001$).

Vizsgálatunkban 16 Gy elektron vagy 12-14,25 Gy HDR AL „boost” 4,25 év medián követési idő után a lokális recidívák arányát felére, a tumorágy-recidívák gyakoriságát harmadára csökkentette (3. táblázat). Ez a 4 éves LTK és TÁK vonatkozásában a két betegcsoport között erős, nem szignifikáns trendet jelent (LTK: $p=0,1176$; TÁK: $p=0,0660$). A kiegészítő dózis a relapszusmentes túlélést azonban jelentősen javította ($p=0,0438$). A vizsgálat indításakor végzett számításaink szerint a két kar lokális kontrolljának feltételezett 5%-os különbségének megfelelő (80%-os) statisztikai erővel való kimutatásához 547 beteg szükséges. A protokoll tervezésekor az előzetes (ún. „interim”) eredmények feldolgozását a negyedik követési év után terveztük. Mindezek figyelembevételével időközi eredményeink biztatóak és igazolni látszanak a „boost” dózis kedvező hatását a lokális daganatmentességre.

A négy randomizált „boost”-vizsgálat számos szempontból különbözött egymástól (4, 19, 22, 29). Ezen különbségeket az 5. táblázatban foglal-

4. táblázat.
Irradiációs mellékhatások megoszlása sugárkezelés szerint

Mellékhatás*	Alapdózis (N=103) n (%)	Alapdózis + boost (N=104) n (%)	p-érték
Bőr			0,3177
Grade 0	92 (89,3)	85 (81,7)	
Grade 1	8 (7,8)	11 (10,6)	
Grade 2	2 (1,9)	7 (6,7)	
Grade 3	1 (1,0)	1 (1,0)	
Fibrózis			0,3188
Grade 0	82 (79,6)	72 (69,2)	
Grade 1	16 (15,5)	22 (21,2)	
Grade 2	4 (3,9)	9 (8,7)	
Grade 3	1 (1,0)	1 (1,0)	
Zsírnekrozis			0,6586
Tünetmentes	1 (1,0)	3 (2,9)	
Szimptomás	0 (0)	0 (0)	

* az RTOG/EORTC osztályozási rendszer alapján (5).

5. táblázat. A négy randomizált „boost”-vizsgálat összehasonlítása

Vizsgálat	Betegszám n	Követés év	„Boost” dózis Gy (technika)	Lokális recidíva % „boost” igen vs. nem	LTK* % (p-érték) „boost” igen vs. nem	RMT* % (p-érték) „boost” igen vs. nem
Lyon ^[29]	1024	3,3	10 (E)	1,9 vs. 4,0	96,4 vs. 95,5 (0,044)	86,0 vs. 82,2 (0,011)
EORTC ^[4]	5318	5,1	15-16 (E vagy BT)	4,1 vs. 6,8	95,7 vs. 93,2 (< 0,0001)	NA
FOK ^[19]	111	3,8	10 (BT)	5,4 vs. 10,7	NA	NA
Jelen tanulmány	207	4,25	12-16 (E vagy BT)	6,7 vs. 13,6	94,2 vs. 85,1 (0,1176)	82,3 vs. 67,2 (0,0438)

LTK: lokális tumorkontroll; RMT: relapszusmentes túlélés; FOK: Fővárosi Onkoradiológiai Központ; E: elektron; BT: brachyterápia; NA: nincs adat
*A jelen tanulmányban 4 éves, a másik két tanulmányban 5 éves valószínűség.

tuk össze. A francia és az EORTC vizsgálatban is jelentősen kisebb volt a lokális recidívák és az összes emlődaganatos relapszusok gyakorisága. Ennek fő oka a vizsgálatok besorolási feltételeinek különbsége. A Lyon-i tanulmányba csak szövettanilag negatív szél esetén és maximálisan 3 cm-es tumorméretig sorolták be a betegeket. Az EORTC is csak a tumormentes sebészi széllel rendelkező esetek eredményeit dolgozta fel. Saját anyagunkban a betegek 8,2%-ánál a sebészi szél tumorosan érintett volt, illetve a francia és az EORTC vizsgálatához képest jóval nagyobb volt mind a rosszul differenciált daganatok, mind a T2 tumorok, mind az N1 axilláris státuszú betegek aránya (30, 35). A lokális recidíva szempontjából alacsony rizikójú betegeket a „boost”-vizsgálatunkkal párhuzamosan futó fázis I-II egyedüli BT vizsgálatba soroltuk be (28). A FOK beteganyagában is kisebb volt a T2 nagyságú és extenzív intraduktális komponens- (EIC) pozitív tumorok, illetve a szövettanilag nem ép széllel eltávolított daganatok aránya (19, 22).

A késői irradiációs mellékhatások gyakoriságát a „boost” dózis emelte és a G2-3 parenchimas és bőrmellékhatásokat együtt elemezve a különbség szignifikáns volt. A kozmetikai eredményeket azonban a kiegészítő dózis csak kismértékben rontotta. A francia tanulmányban alkalmazott 10 Gy elektron „boost” a teleangiectasia arányát 5,9%-ról 12,4%-ra emelte ($p=0,003$), de a jó-kiváló kozmetikai eredmény mindkét betegcsoportban 85% volt (30). Az EORTC 3 éves medián követési idő után 1141 betegnél végezte el a kozmetikai eredmények objektív értékelését (35). A jó-kiváló eredmények arányát a kiegészítő dózis jelentősen rontotta (86% vs. 71%, $p=0,0001$), de multivariációs analízisben a legszignifikánsabb faktornak a műtét során kimetszett anyag térfogata bizonyult.

Bár vizsgálatunknak nem volt célja a szisztémás kezeléseket lokális kontrollra gyakorolt hatásának vizsgálata, az utóbbi időben közölt pozitív eredmények (6-7, 25) ismeretében az adjuváns hormon- és/vagy kemoterápia szerepét külön is elemeztük. Egyváltozós analízisben a szisztémás kezeléseket nem befolyásolták lényegesen a 4 éves LTK-t (szisztémás kezeléssel: 88,9% vs. anélkül: 89,6%), ami mások eredményeivel egybehangzóan valószínűsíti, hogy az adjuváns hormon- és kemoterápia szerepe másodlagos a sugárkezeléshez képest a lokális daganatmentesség biztosításában (2, 20, 31). Bár a szisztémás kezeléseket nem randomizálás alapján végeztük, de a vizsgálat két karján az adjuváns kemo- és/vagy hormonterápiában részesült betegek aránya nem különbözött egymástól szignifikánsan.

Tekintettel arra, hogy a lokális és távoli relapszusok egymástól nem független események, hanem mintegy „versenyeznek egymással a betegért” (ún. „competing risk”), szükséges az első relapszusként kialakuló lokális recidívák és az első (lokális, regionális vagy távoli – amelyik előbb alakult ki) relapszusok külön-külön történő elemzése is (11). Az első relapszusként (metasztázis nélkül vagy az előtt) kialakult lokális recidívák arányát a

„boost” kezelés az összes lokális recidívákhoz hasonlóan csaknem felére csökkentette („boost” igen: 5,8% 6/104, „boost” nem: 10,7% 11/103).

A 90-es évek sugárterápiás közleményei alapján a lokális kezeléseket a reziduális vagy rekuráló daganatsejtek másodlagos disszeminációjának megakadályozásával az emlőrák-specifikus túlélést is javíthatják (1, 13, 15, 17, 24, 32). Elvileg tehát a „boost”-besugárzásnak is lehetne ilyen hatása, de (ha van is) ennek aránya valószínűleg olyan kicsi, hogy csak többzetes beteganyagban lenne statisztikailag igazolható (30). A Lyon-i tanulmányban 2,5%-kal, saját vizsgálatunkban pedig 6,1%-kal volt jobb az 5 illetve 4 éves túlélés valószínűsége a „boost”-csoportban, de a különbség egyik esetben sem bizonyult szignifikánsnak, az EORTC-vizsgálat túlélési eredményei pedig még nem ismertek.

Összefoglalva, eredményeink alapján a „boost” besugárzás az azonos oldali emlőben a lokális recidívák arányát 51%-kal, a tumorágy-recidívák gyakoriságát 64%-kal csökkenti, a relapszusmentes túlélést szignifikánsan javítja, az emlőrák-specifikus túlélés szempontjából azonban szerepének megítélése további vizsgálatokat igényel. Az elektron és HDR brachyterápiás „boost”-tal elért lokális eredmények azonosak. Nagyméretű emlőben, 2-3 cm-nél mélyebben fekvő tumorágnál a szövetközi besugárzás, bőrhöz közeli excíziós üreg, illetve kis volumenű emlő esetén pedig az elektronbesugárzás előnyösebb. Bár a kiegészítő dózis növeli a késői irradiációs mellékhatások arányát, a lokális recidíva szempontjából nagy rizikójú betegcsoportokban (mikroszkóposan pozitív sebészi szél, 2 mm-nél kisebb tumormentes biztonsági zóna, EIC-pozitív tumorok) rutinszerűen javasolható. A „boost” dózis indikációs körének prognosztikai alcsoportok szerinti meghatározása az EORTC-tanulmány és más folyamatban lévő vizsgálatok végleges eredményeinek ismeretében lesz lehetséges.

Irodalom

1. 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
2. Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol* 12:653-660, 1994
3. 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
4. Collette A, Fourquet A, Horiot JC, et al. Impact of 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
5. 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* 31:1341-1346, 1995
6. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 320:479-484, 1989

7. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, et al. Sequential methotrexate and fluoro-uracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: Eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol* 14:1982-1992, 1996
8. 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
9. 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.
10. Fodor J, Major T, Polgár Cs, et al. Az emlőrák lokális kiújulása emlőmegtartó műtét után: a sugárterápia értékelése. *Magyar Onkol* 42:225-228, 1998
11. Gelman R, Gelber R, Henderson IC, et al. Improved methodology for analyzing local and distant recurrence. *J Clin Oncol* 8:548-555, 1990.
12. Hammer J, Seewald DH, Track C, et al. Breast cancer: Primary treatment with external-beam radiation therapy and high-dose-rate iridium implantation. *Radiology* 193:573-577, 1994
13. Hellman S.: Stopping metastases at their source. *N Engl J Med* 337:996-997, 1997.
14. Jacobs H. HDR afterloading experience in breast conservation therapy. *Selectron Brachytherapy J* 6:14-17, 1992
15. 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
16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
17. Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME. The impact of radiation on early breast carcinoma survival: a Bayesian analysis. *Cancer* 78:1035-1042, 1996
18. 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
19. Lövey K, Nemeskéri Cs, Mayer Á. Szervmegtartó műtétben részesült emlőtumoros beteganyagunk lokálreidiva analízise. *Magyar Onkol* 38:179-183, 1994
20. 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
21. Mayer Á, Polgár I, Németh Gy, et al. Rosszindulatú emlődaganatok konzervatív sebészeti kezelést követő nagy aktivitású szövetközi afterload sugárkezelése. *Magyar Onkol* 35:82-86, 1991
22. Nagykálnai T, Nemeskéri Cs, Mayer Á, et al. Effectivity of boost radiotherapy on the local recurrence rate following breast conserving surgery plus whole breast irradiation. *Proceedings of the 2nd European Congress on Senology* 591-596, 1994.
23. Németh Gy, Fodor J, Polgár Cs. Sugárterápiás irányelvek: Az Első Magyar Nemzeti Emlőrák Konszenzus Konferencián elfogadott irányelvek. *Magyar Onkol* 44:24-28, 2000
24. 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
25. Park C, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: Influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol* 18:1668-1675, 2000
26. Perez CA, Taylor ME. Breast: Stage Tis, T1, and T2 tumors. In: *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Eds. Perez CA, Brady LW. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998, pp 1269-1415
27. Pezner RD, Lipssett JA, Desai K, et al. To boost or not to boost: decreasing radiation therapy in conservative breast cancer treatment when "inked" tumor resection margins are pathologically free of cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:873-877, 1988
28. Polgár Cs, Major T, Somogyi A, et al. A tumorágy egyedüli brachyterápiája emlőmegtartó műtét után: új sugárterápiás lehetőség a korai emlőrák kezelésében. *Orv Hetil* 26:1461-1466, 1999
29. Polgár Cs, Sulyok Z, Somogyi A, et al. Az intraoperatív tumorágyjelölés jelentősége az emlőmegtartó műtét utáni sugárkezelésben: új irányzatok az intersticiális brachyterápiában. *Magyar Onkol* 42:25-29, 1998
30. 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
31. 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
32. Suit HD. Local control and patient survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:653-660, 1992
33. 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
34. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna 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
35. 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
36. Zulewski J, Liu ET. The 1998 St. Gallen's Consensus Conference: an assessment. *J Natl Cancer Inst* 90:1587-1589, 1998