

Lokális recidíva fiatal (≤ 40 év) emlőrákos betegeknél emlőmegtartó műtét vagy mastectomia után: 15 éves eredmények

Fodor János, Mózsai Emőke, Zaka Zoltán, Polgár Csaba, Major Tibor

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest

Célkitűzés: Irodalmi adatok szerint fiatal betegeknél emlőmegtartó műtét után nagy a lokális recidíva kockázata, de a kor hatása a mastectomiával kezelt betegeknél kevésbé vizsgált. Ez a tanulmány a lokális recidíva kockázatát vizsgálja fiatal (≤ 40 év) betegeknél emlőmegtartó műtét és mastectomia után, és értékeli az adjuváns besugárzás hatását a recidívák megelőzésében. **Módszerek:** 148 fiatal (≤ 40 év) korai invazív emlőrákban szenvedő nőt kezeltek axillaris dissectióval és mastectomiával ($n=92$) vagy emlőmegtartó műtéttel ($n=56$) között 1983 januárja és 1987 decembere között. A besugárzással kezelt betegeknél a medián dózis 50 Gy volt. A lokális recidíva kockázati tényezőit regressziós modellben vizsgáltuk. **Eredmények:** 199 hónapos medián követésnél összesen 60 (40,5%) beteg halt meg emlőrákban. A műtét típusa (mastectomia vs. daganat széles kimetszése) nem befolyásolta lényegesen az emlőrák-specifikus túlélést. A lokális recidíva nyers aránya a sugárkezelés elmaradásakor a mastectomiával kezelt betegeknél 24%, az emlőmegtartással kezelt betegeknél 75% volt ($p=0,0041$). Sugárkezelés után a lokális recidívák aránya 4% és 23% volt, azonos sorrendben ($p=0,0091$). Mastectomia után egyváltozós elemzésben a nyirokcsomóstátus (negatív vs. pozitív) és a sugárkezelés (nem vs. igen) szignifikáns prediktorai voltak a lokális tünetmentességnek, de a daganat mérete (T1 vs. T2) és a szövettani differenciáltság foka (Grade 1–2 vs. 3) nem. Multivariációs elemzésben a nyirokcsomó-pozitivitás és a sugárkezelés elmaradása is a lokális tünetmentesség független negatív prediktorai maradtak. Emlőmegtartó műtét után egyváltozós elemzésben az extenzív intraductalis komponens (EIC, pozitív vs. negatív) és a sugárkezelés (nem vs. igen) a lokális tünetmentesség szignifikáns tényezői voltak, de a tumorméret (T1 vs. T2), nyirokcsomóstátus (negatív vs. pozitív) és a szövettani grade (1–2 vs. 3) nem. Multivariációs elemzésben az EIC-pozitivitás és a sugárkezelés elmaradása is független negatív prediktorai maradtak a lokális tünetmentességnek. Emlőmegtartó kezeléskor a lokális recidíva 15 éves actuarialis gyakorisága besugárzás után 29%, a sugárkezelés elmaradásakor 75% volt (RR: 0,21; 95% CI: 0,07–0,55; $p=0,0052$). A mastectomiával kezelt nyirokcsomó-pozitív betegeknél a lokális recidíva 15 éves actuarialis gyakorisága sugárkezelés után 6%, a sugárkezelés elmaradásakor 46% volt (RR: 0,12; 95% CI: 0,06–0,96; $p=0,0095$). **Következtetés:** Fiatal betegeknél a lokális recidíva gyakori emlőmegtartó műtét és mastectomia után is. A kockázatot a sugárkezelés szignifikánsan csökkenti. A nyirokcsomó-pozitív betegeknél a post-mastectomiás sugárkezelés jó lokális tumorkontrollt biztosít. Tovább kell vizsgálni, hogy a parciális mastectomia és az adjuváns sugárkezelés rutinszerű alkalmazása megfelelő eljárás-e a fiatal emlőrákos betegek gyógyításában. *Magyar Onkológia* 49:203–208, 2005

Purpose: Data from various sources indicate that after breast conserving surgery (BCS), younger patients have a high risk of local relapse, but there is insufficient evidence about the risk of post-mastectomy local recurrence. This study investigates the risk of local recurrence for young (≤ 40 years) patients treated with either conservative or radical surgery, with or without radiotherapy (RT). **Methods:** 148 young (≤ 40 years) women with early invasive breast cancer underwent axillary dissection and mastectomy ($n=92$) or BCS ($n=56$) between January 1983 and December 1997. When adjuvant RT was given, the median dose was 50 Gy. The risk factors of local recurrence were estimated by uni- and multivariate analysis. **Results:** At a median follow-up time of 199 months 60 (40.5%) women died of breast cancer. The type of surgery (mastectomy vs. wide tumour excision) had no significant impact on breast cancer-specific survival. The crude rate of local relapse for nonirradiated mastectomy and BCS patients was 24% and 75% ($p=0.0041$), and for irradiated patients 4% and 23%, respectively ($p=0.0091$). After mastectomy in univariate analysis nodal status (negative vs. positive) and RT (no vs. yes) were significant predictors of local control, but tumour size (T1 vs. T2) and histological grade (1–2 vs. 3) were

Közlésre érkezett: 2005. május 21.

Elfogadva: 2005. augusztus 10.

Levelezési cím: Dr. Fodor János, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9., Telefon: 1-224-8690, Fax: 1-224-8680, E-mail: fodor@oncol.hu

not. In multivariate analysis both nodal involvement and omission of RT remained independent significant negative predictors of local control. After BCS in univariate analysis extensive intraductal component (EIC, negative vs. positive) and RT (no vs. yes) were significant predictors of local control, but tumour size (T1 vs. T2), nodal status (N0 vs. N1) and histological grade (1–2 vs. 3) were not. In multivariate analysis omission of RT and presence of EIC remained independent significant negative predictors of local control. The 15-year actuarial rate of local relapse was 29% for irradiated, and 75% for nonirradiated BCS patients (RR, 0.21; 95% CI, 0.07–0.55; $p=0.0052$). The 15-year actuarial rate of local recurrence was 6% for irradiated, and 46% for nonirradiated node-positive mastectomy patients (RR, 0.12; 95% CI, 0.06–0.96; $p=0.0095$). Conclusion: The incidence of local recurrence is high for young patients treated either with BCS or mastectomy, and RT significantly reduces the risk. The use of post-mastectomy RT in node-positive patients gives a good local control. The efficacy of BCS and RT as a treatment modality for young patients needs further investigations. Fodor J, Mózsai E, Zaka Z, Polgár C, Major T. Local relapse in young (≤ 40 years) women with breast cancer after mastectomy or breast conserving surgery: 15-year results. *Hungarian Oncology* 49:203–208, 2005



Bevezetés

A legújabb vizsgálatok eredménye szerint emlőmegtartó kezelés (parciális mastectomia és besugárzás) után a lokális tünetmentesség legfontosabb prognosztikai faktora a betegek kora. Fiatal betegeknél a daganatágyra adott kiegészítő kezelés (boost) után is magas a megtartott emlőben kialakult recidívák aránya. Az EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) vizsgálatában az 5 éves lokális recidívaarány az összes betegre vonatkoztatva boost kezeléssel 4,3%, boost kezelés nélkül 7,3% volt. Fiatal betegeknél (≤ 40 év) a lokális recidíva aránya mindkét kezelés után jóval magasabb volt: 10,2% és 19,5% (2). Arriagada és mtsai (1) tanulmányában a fiatal korcsoportban 45 Gy alapdózis és 15 Gy boost dózis után a 10 éves lokális recidívaarány szintén magas, 25% volt. Az irodalomban egyetértés van, hogy emlőmegtartó műtét után a fiatal kor abszolút indikációja a megemelt dózisú sugárkezelésnek (1, 2, 12, 21).

Módosított radikális mastectomia után a kor hatása a lokális recidíva kockázatára ellentmondásos. Egyes tanulmányokban (22, 25, 26) a kornak nem volt szignifikáns hatása a lokoregionális tünetmentességre, másokban a fiatalabb kor a tünetmentesség negatív prediktora volt (5, 8, 11, 24).

A tanulmányban a lokális recidíva gyakoriságát és kockázati tényezőit vizsgáljuk mastectomia vagy emlőmegtartó műtét után fiatal (≤ 40 év) emlőrákos (I–II. stádium) betegeknél, és értékeljük a sugárkezelés hatását a lokális tünetmentességre.

Anyag és módszer

1983 és 1987 között 1309 nőbetegét emlőrák (I–II. stádium) miatt elsődlegesen axillaris dissectióval és mastectomiával ($n=894$) vagy emlőmegtartó műtétrel (a daganat széles kimetszése, $n=415$) kezeltünk. 148 beteg (11%) a műtét idején negyven éves vagy annál fiatalabb volt. A tanulmány anyagát ezek a betegek képezik. A klinikai és a kezelési jellemzőket a műtėti típusok szerint az 1. táblázatban foglaltuk össze. A mastectomiával kezelt betegeknek szignifikánsan gyakrabban

volt T2-es daganata ($p=0,0084$) és axillaris nyirokcsomóáttéte ($p=0,0112$). Patológiai vizsgálattal valamennyi esetben daganatmentes volt a sebészi szél, de megítéléséhez ebben az időben tintával való jelölést még nem használtunk. Az adjuváns kemoterápia 6 ciklus CMF (cyclophosphamid, methotrexat, 5-fluorouracil) kezelésből állt. A sugárkezelést a betegek a harmadik ciklus után 2–4 héttel kapták. A lokális és regionális (axillaris/supraclavicularis) besugárzás medián dózisa 50 Gy volt. A megavoltos besugárzási technikát előző dolgozatainkban részleteztük (7–9).

A betegeket 3–6 havonta ellenőriztük az első öt évben, és utána évente. Évente legalább egyszer mellkasröntgen-, mammográfiás, hasi ultrahangos, izotópos csont- és vérkémiai vizsgálatot végeztünk. A lokális és regionális recidívák rossz-

1. táblázat.
A betegek klinikai jellemzői

Jellemzők	Mastectomia ($n=92$)	Emlőmegtartás ($n=56$)
Átlagos életkor (év)	36	36
Átlagos daganatátmérő (mm)	23	19
Patológiai T1	49 (53,3%)	42 (75%)
Patológiai T2	43 (46,7%)	14 (25%)
Nyirokcsomók átlagos száma	13	13
Patológiai N0	47 (51,1%)	41 (73,2%)
Patológiai N1	45 (48,9%)	15 (26,8%)
Ductalis carcinoma	69 (75%)	38 (67,9%)
Más típusú carcinoma	23 (25%)	28 (32,1%)
Szövettani Grade 1-2	65 (70,7 %)	47 (83,9 %)
Szövettani Grade 3	27 (29,3 %)	9 (16,1 %)
EIC-negatív	–	43 (76,8%)
EIC-pozitív	–	13 (23,2%)
Sugárterápia nem	46 (50%)	8 (14,3%)
Sugárterápia igen	46 (50%)	48 (85,7%)
Kemoterápia nem	63 (68,4%)	45 (80,3%)
Kemoterápia igen	29 (31,6%)	11 (19,7%)

EIC: kiterjedt intraductalis komponens

indulatúságát citológiai és/vagy szövettani vizsgálattal minden esetben megerősítettük. A medián követési idő 199 hónap volt.

Az analízisben a következő végpontokat vizsgáltuk: lokális és regionális recidíva a lokális-regionális tünetmentesség számításához, emlőrák okozta halál az emlőrák-specifikus túlélés számításához. Az eseményekhez vezető idő kezdetét a műtét napjától számítottuk. Az események valószínű gyakoriságát Kaplan és Meier módszerével számítottuk (15). Uni- és multivariációs analízishez a Cox regressziós modellt használtuk (6). A relatív kockázatot (RR) és a hozzátartozó 95%-os megbízhatósági intervallumot (CI) a béta együtthatóból számítottuk ki.

2. táblázat.
Lokális recidívák
aránya és relatív
kockázat a vizsgált
faktorok szerint

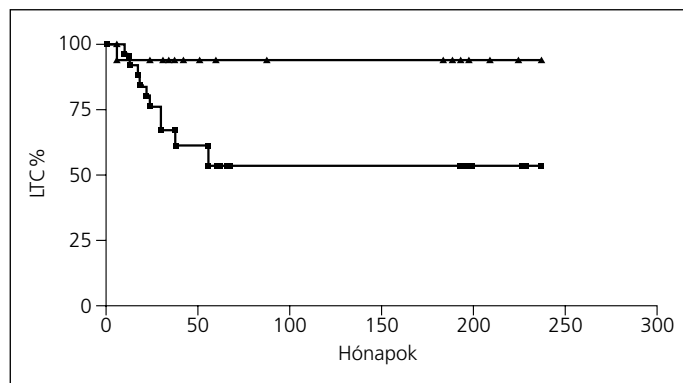
Faktorok	Emlőmegtartás % (n)	RR	P	Mastectomia % (n)	RR	P
Patológiai T1	35,7 (15/42)	–	0,1310	8,2 (4/49)	–	0,0794
Patológiai T2	14,3 (2/14)			20,9 (9/43)		
Patológiai N0	26,8 (11/41)	–	0,3425	4,3 (2/47)	1	0,0042
Patológiai N1	40 (6/15)			24,4 (11/45)	7,67	
Szövettani Grade 1-2	29,8 (14/47)	–	0,8321	10,8 (7/65)	–	0,1510
Szövettani Grade 3	33,3 (3/9)			22,2 (6/27)		
EIC-negatív	20,9 (9/43)	1	0,0053	–		
EIC-pozitív	61,5 (8/13)	4,71		–		
Sugárterápia Nem	75 (6/8)	1	0,0030	23,9 (11/46)	1	0,0071
Sugárterápia Igen	22,9 (11/48)	0,21		4,3 (2/46)	0,17	

RR: relatív kockázat; EIC: kiterjedt intraductalis komponens

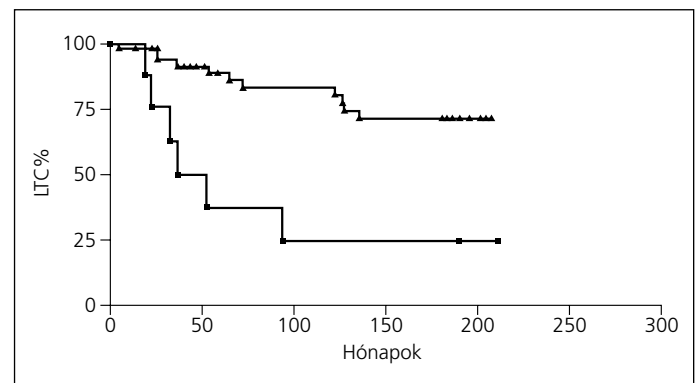
Eredmények

A 199 hónapos medián követési idő alatt összesen 60 (40,5%) beteg halt meg emlőrákban, és a 15 éves emlőrák-specifikus túlélés 59% volt. Egyváltozós elemzésben a primer daganat mérete (T1 vs. T2, RR: 1,68; 95% CI: 1,01–2,79; $p=0,0473$), az axillaris nyirokcsomóstátus (negatív vs. pozitív, RR: 3,68; 95% CI: 2,17–6,23; $p<0,0001$) és a szövettani grade (1–2 vs. 3, RR: 3,16; 95% CI: 1,89–5,29; $p<0,0001$) a túlélést szignifikánsan befolyásolta, de a többi vizsgált faktor (a műtét típusa, sugárkezelés, szisztémás kezelés) hatása statisztikailag nem volt lényeges. Multivariációs analízisben a nyirokcsomó-pozitivitás (RR: 3,27; 95% CI: 1,92–5,59; $p<0,0001$) és a magasabb grade (RR: 2,5; 95% CI: 1,47–4,26; $p=0,0008$) a túlélés független negatív prediktora maradt. Lokoregionális recidíva mastectomia után 19 (20,7%) és emlőmegtartó műtét után 19 (33,9%) betegnél alakult ki ($p=0,073$). A lokális recidíva aránya 14,1% (13/92) és 30,4% (17/56) volt, azonos sorrendben ($p=0,0172$). Emlőmegtartó műtét után szignifikánsan gyakoribb volt a lokális recidíva aránya, mint mastectomia után a sugárkezelt és a nem sugárkezelt betegek-nél is: nem sugárkezelt betegek-nél 75% vs. 23,9% ($p=0,0041$), sugárkezeltéknél 22,9% vs. 4,3% ($p=0,0091$). A 2. táblázat a lokális recidívák nyers arányát ismerteti prognosztikai faktorok szerint. Mastectomia után multivariációs elemzéskor a nyirokcsomó-pozitivitás (RR: 6,5; 95% CI: 1,4–29,7; $p=0,0157$) és a sugárkezelés elmaradása (RR: 4,9; 95% CI: 1,1–22,2; $p=0,0397$) is a lokális tünetmentesség független negatív prediktórának bizonyult. A lokális relapszus-mentes túlélést nyirokcsomó-pozitív betegek-nél a sugárkezelés függvényében az 1. ábra szemlélteti. A radikális műtétet kezelt betegcsoportban a sugárkezelés elmaradása a lokális recidíva kockázatát nyolcszorosára növelte, és a nem sugárkezelt betegek-nél a lokális recidíva 15 éves aránya 46% volt. A lokoregionális recidíva 15 éves aránya még magasabb volt: besugárzás nélkül 56%, sugárkezelés után 6% (RR: 0,11; 95% CI: 0,05–0,54;

1. ábra. A lokális relapszus-mentes túlélés Kaplan-Meier görbéi nyirokcsomó-pozitív betegek-nél mastectomia és axillaris dissectio után (felső görbe sugárkezeléssel, $n=18$; alsó görbe sugárkezelés nélkül, $n=26$). A lokális recidíva 15 éves valószínű gyakorisága sugárkezelés nélkül 46%, sugárkezelés után 6% (RR: 8,12; 95% CI: 1,04–63,76; $p=0,0095$). LTC: lokális tumorkontroll



2. ábra. A lokális relapszus-mentes túlélés Kaplan-Meier görbéi a primer daganat széles kimetszése és axillaris dissectio után (felső görbe sugárkezeléssel, $n=48$; alsó görbe sugárkezelés nélkül, $n=8$). A lokális recidíva 15 éves valószínű gyakorisága sugárkezelés nélkül 75%, sugárkezelés után 29% (RR: 4,76; 95% CI: 1,82–14,29; $p=0,0052$). LTC: lokális tumorkontroll



$p=0,0002$). Emlőmegtartó műtét után multivariációs elemzéskor a kiterjedt intraductalis komponens (RR: 4,8; 95% CI: 1,6–12,9; $p=0,0021$) és a sugárkezelés elmaradása (RR: 5,8; 95% CI: 2,1–16,5; $p=0,001$) is független negatív prediktora maradt a lokális tünetmentességnek. A lokális relapszusmentes túlélést a sugárkezelés függvényében a 2. ábra szemlélteti. A sugárkezelés elmaradása a lokális recidíva kockázatát ötszörösére növelte, és a nem sugárkezelt betegeknél a lokális recidíva 15 éves valószínű gyakorisága 75% volt. Két EIC-pozitív beteg nem kapott sugárkezelést, és mind a kettőnél lokális recidíva alakult ki. Az EIC-pozitivitással sugárkezelés után is gyakori volt a lokális recidíva: 15 éves actuarialis arány 52% (6/11).

Megbeszélés

Tanulmányunkban a lokális recidíva gyakoriságát vizsgáltuk fiatal (≤ 40 év) betegeknél emlőmegtartó műtét vagy mastectomia után. A lokális recidíva aránya emlőmegtartó műtét után szignifikánsan gyakoribb volt, mint mastectomia után a besugárzással kezelt és nem kezelt csoportokban is.

Irodalmi adatok szerint (3. táblázat) fiatal betegeknél emlőmegtartó műtét és besugárzás után is magas a lokális recidíva aránya. Arriagada (1) és Voogd (26) tanulmányában megemelt dózisú sugárkezelés után a lokális recidíva 10 éves actuarialis gyakorisága 25%, illetve 35% volt. Tanulmányunkban 50 Gy dózisú besugárzás után a 15 éves actuarialis arány 29% volt. Bartelink (2) tanulmányában 50 Gy alap dózis után a lokális recidíva actuarialis aránya már 5 évnél 19,5% volt. A megemelt dózisú kezelés szignifikánsan csökkentette a kockázatot, de incidenciája még így is 10,2% volt. A „Budapest Boost Vizsgálatban” már az időközi elemzésnél is magas, 31%-os volt a lokális recidívák aránya (21). A teljes beteganyag (összesen 43 beteg) elemzése módosíthatja az aktuális gyakoriságot, de a tendencia egyértelmű. A lokális recidíva potenciális okait fiatal betegeknél többen vizsgálták. A fiatal betegek nem vesznek részt a szűrési programban, ezért a betegség felismerésekor daganatuk nagyobb, mint a programba bevont idősebbeké (3). A jó kozmetikai eredmény biztosítása miatt az eltávolított emlőszövet kisebb térfogatú, ezért gyakoribb a mikroszkóposan pozitív sebési szél és a keskeny (< 5 mm) biztonsági szegély (27). A kiterjedt intraductalis komponens fontos prognosztikai faktora a lokális tünetmentességnek, saját és mások vizsgálata szerint is (4, 7, 23, 25). Fiatalabb betegeknél az invazív daganat mellett gyakori az in situ ductalis carcinoma (7, 14). Daganatuk biológiailag agresszívebb: gyakori a dedifferenciáltság, hormonreceptor-negativitás, a p53 protein és a HER2/neu expressziója (18, 30). Fiataloknál betegeknél szintén gyakori az emlőrák familiáris előfordulása, és gyakrabban tartoznak a BRCA1- vagy BRCA2-mutációs csoportba. Haffty és mtsai (13) anyagában a BRCA1/2-státus kétszeresére emelte a lokális recidíva kockázatát. Számos szerző megállapította, hogy a fiatalabb kor önmagában, a fent tár-

gyalt kedvezőtlen faktorok hiányában is, független negatív prediktora a lokális tünetmentességnek (2, 7, 10, 14, 21). Az irodalomban jelenleg egyetértés van, hogy a fiatal betegek a gyakoribb lokális recidíva ellenére is kezelhetők emlőmegtartó műtéttel és besugárzással, mert a betegek túlélését a mastectomiával összevetve nem rontja (29). Tanulmányunkban a műtét típusa szintén nem volt lényeges hatással az emlőrák-specifikus túlélésre. Természetesen nem zárható ki, hogy a jövőben a kutatás a jelenlegi klinikai gyakorlatot módosítani fogja, és nem minden fiatal betegnek javasoljuk az emlőmegtartó kezelést korai invazív emlőrákban.

Mastectomia után a fiatal kor hatása a lokális és lokoregionális tünetmentességre irodalmi adatok szerint ellentmondásos (5, 8, 11, 16, 22, 24, 26). Ezt a nyitott kérdést randomizált klinikai vizsgálatban még nem tanulmányozták (29). Nyirokcsomó-pozitív fiatal betegeknél egyes szériákban a sugárkezelés elhagyásakor magas, míg másokban sugárkezelés nélkül is viszonylag alacsony volt a lokoregionális recidívák aránya. Sugárkezelés után az eredmények jók, a recidívák aránya 10% körül van (4. táblázat). A jelenlegi kezelési irányelvek szerint a nyirokcsomó-pozitív fiatal betegeknél mastectomia után indokolt a sugárkezelés (17).

3. táblázat.

Lokális recidíva fiatal (≤ 40 év) betegeknél emlőmegtartó kezelés után

Szerzők	Betegek (n)	RT (Gy)	LR %	Értékelés módszere
Bartelink ²	221	50+16	10,2	5 éves actuarialis
Bartelink ²	228	50	19,5	5 éves actuarialis
Arriagada ¹	110	45+15	25	10 éves actuarialis
Jobsen ¹⁴	85*	50+14	11	5 éves actuarialis
Polgár ²¹	18	50±16	31	5 éves actuarialis
Voogd ²⁶	36	50+10-25	35	10 éves actuarialis
Jelen tanulmány	48	50	29	15 éves actuarialis

RT: radioterápia; LR: lokális (ipsilateralis emlő) recidíva; *betegek kora ≤ 35 év

4. táblázat. Lokoregionális recidíva nyirokcsomó-pozitív fiatal (≤ 40 év) betegeknél mastectomia után

Szerzők	Betegek (n)	RT	LRR %	Értékelés módszere
Overgaard ¹⁹	167	Nem	44	10 éves nyers arány
Cheng ⁵	20	Nem	36	4 éves actuarialis
Katz ¹⁶	226	Nem	15	10 éves actuarialis
Pisansky ²⁰	108	Nem	13	3 éves nyers arány
Zellers ²⁸	47	Nem	23	5 éves actuarialis
Truong ²⁴	52	Nem	27	10 éves actuarialis
Jelen tanulmány	26	Nem	56	15 éves actuarialis
Overgaard ¹⁹	156	Igen	11	10 éves nyers arány
Zellers ²⁸	10	Igen	10	5 éves actuarialis
Jelen tanulmány	18	Igen	6	15 éves actuarialis

RT: sugárterápia; LRR: lokoregionális recidíva

Összefoglalva, fiatal betegeknél nagy a lokális recidíva kockázata emlőmegtartó műtét és mastectomia után is. Nyirokcsomó-pozitív betegeknél a postmastectomiás sugárkezelés jelentősen csökkenti a kockázatot, és megfelelő lokális kontrollt biztosít. Emlőmegtartó műtét után a sugárkezelés szintén szignifikánsan csökkenti a lokális recidíva kockázatát, de a lokális recidíva gyakorisága még megemelt dózisu sugárkezelés után is magas.

Irodalom

1. Arriagada R, Le MG, Contesso G, et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol* 13:1404-1413, 2002
2. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345:1378-1387, 2001
3. Borg MF. Breast-conserving therapy in young women with invasive carcinoma of the breast. *Australas Radiol* 48:376-382, 2004
4. Boyages J, Recht A, Connolly JL, et al. Early breast cancer: predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol* 19:29-41, 1990
5. Cheng JC, Chen CM, Liu MC, et al. Locoregional failure of postmastectomy patients with 1-3 positive axillary nodes without adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:980-988, 2002
6. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 34:197-220, 1972
7. Fodor J, Major T, Polgár C, et al. The impact of radiotherapy on the incidence and time of occurrence of local recurrence in early-stage breast cancer after breast conserving therapy. *Neoplasma* 47:181-186, 2000
8. Fodor J, Polgár C, Major T, et al. Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation: the significance of tumor size. *Strahlenther Onkol* 179:197-202, 2003
9. 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
10. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:719-725, 1989
11. Freedman GM, Fowble BL, Hanlon AL, et al. A close or positive margin after mastectomy is not an indication for chest wall irradiation except in women aged fifty or younger. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:599-605, 1998
12. Graham P, Capp A, Fox C, et al. Why a breast boost should remain a controversial aspect of routine breast conservation management in Australia and New Zealand in 2002. *Australas Radiol* 47:44-49, 2003
13. Haffty B, Harrold E, Khan A, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status. *Lancet* 359:1471-1477, 2002
14. Jobsen JJ, van der Palen J, Meerwaldt JH. The impact of age on local control in women with pT1 breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer* 37:1820-1827, 2001
15. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
16. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy. Implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 18:2817-2827, 2000
17. Láng I, Fodor J, Tóth J, et al. Emlőrák. In: Az onkoterápia irányelvei. Szerk. Kásler M. B+V Lap- és Könyvkiadó Kft., Budapest, 2001 pp. 395-430
18. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with Stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 12:888-894, 1994
19. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337:949-955, 1997
20. Pisansky TM, Ingle JN, Schaid DJ, et al. Patterns of tumor relapse following mastectomy and adjuvant systemic therapy in patients with axillary lymph node-positive breast cancer. Impact of clinical, histopathologic, and flow cytometric factors. *Cancer* 72:1247-1260, 1993
21. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and high-dose-rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer. *Strahlenther Onkol* 178:615-623, 2002
22. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 17:1689-1700, 1999
23. Touboul E, Buffat L, Belcaceci Y, et al. Local recurrences and distant metastases after breast conserving surgery and radiation therapy for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:25-38, 1999
24. Truong PT, Olivetto IA, Kader HA, et al. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1337-1347, 2005
25. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow up of a randomized study comparing breast conservative surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227-1232, 2002
26. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 19:1688-1697, 2001
27. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, et al. Can patient, treatment- and pathology-related characteristics explain the high local recurrence rate following breast-conserving therapy in young patients? *Eur J Cancer* 39:932-944, 2003
28. Zellars RC, Hilsenbeck SG, Clark GM, et al. Prognostic value of p53 for local failure in mastectomy-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 18:1906-1913, 2000
29. Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast cancer. *Cancer* 101:1264-1274, 2004
30. Xie D, Shu XO, Deng Z, et al. Population-based, case-control study of HER2 genetic polymorphism and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 92:412-417, 2000