

IN SITU DUKTÁLIS EMLŐKARCINÓMA KOMBINÁLT SEBÉSZI- ÉS SUGÁRKEZELÉSE: A MAGYARORSZÁGI MULTICENTRIKUS PROSPEKTÍV RANDOMIZÁLT VIZSGÁLAT KORAI EREDMÉNYEI

Polgár Csaba¹, Orosz Zsolt², Kahán Zsuzsanna³, Gábor Gabriella⁴, Jani Nóra², Cserni Gábor⁵,
Hadijev Janaki⁶, Kulka Janina⁷, Sulyok Zoltán⁸, Boross Gábor⁹, Lázár György¹⁰, László Zsolt¹¹,
Diczházi Csaba¹², Udvarhelyi Nóra², Szabó Éva¹³, Péntek Zoltán¹¹, Major Tibor¹, Fodor János¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás, ²Daganatpatológiai, ³Sebészeti és ¹³Radiológiai Diagnosztikai Osztály, Budapest; Szegedi Tudományegyetem, ³Onkoterápiás és ¹⁰Sebészeti Klinika, Szeged; Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, ⁴Onkoradiológiai, ⁵Patológiai és ⁹Sebészeti Osztály, Kecskemét; ⁶Kaposvári Egyetem, Onkoradiológiai Központ, Kaposvár; Semmelweis Egyetem, ¹²I. és ¹¹II. Patológiai Intézet, Budapest; ¹¹MaMMA Egészségügyi Zrt., Budapest

A közlemény célja a magyarországi multicentrikus, randomizált DCIS vizsgálat korai eredményeinek ismertetése. 2000 és 2007 között 278 DCIS miatt emlőmegtartó műtéttel kezelt beteget randomizáltunk a lokális recidíva szempontjából meghatározott rizikócsoporthoz szerinti besorolás után. Alacsony/közepes kockázat esetén (n=29) a betegek 50 Gy sugárkezelésben vagy szoros obszervációban részesültek. Magas kockázat mellett (n=235) 50 Gy vagy 50 Gy + 16 Gy tumorágy „boost” besugárzást adtunk. Igen magas kockázat (pozitív sebési szél) esetén (n=14) a betegek emelt dózisu (50 Gy + 16 Gy „boost”) sugárkezelésben vagy reoperáción (reexcízió + sugárkezelés vagy masztektómia) estek át. Immunhisztokémiai (IHK) módszerrel vizsgáltuk a lehetséges molekuláris prognosztikai markerek (ER, PR, Her2, p53, Bcl-2 és Ki-67) expresszióját. A 36 hónapos medián követési idő alatt az alacsony/közepes és igen magas rizikójú betegcsoportokban daganatkiújulást nem észleltünk. A magas rizikójú betegcsoportban 4 (1,7%) lokális recidíva és 1 (0,4%) távoli áttét alakult ki, emlődaganatos haláleset nem volt. A magas rizikójú betegcsoportban a helyi daganatkiújulás 3 és 5 éves valószínűsége 1,1% és 3,1% volt. A pozitív IHK reakció a Her2 (38%), p53 (37%) és Ki-67 (44%) markereknél a nukleáris grade-del korrelált. Ezzel szemben az ER- (77%), PR- (67%) és Bcl-2- (64%) pozitivitás szignifikáns inverz összefüggésben volt a grade-del. Korai eredményeink alapján az emlő-DCIS kezelésében az emlőmegtartó műtét és posztoperatív sugárkezelés alkalmazásával a helyi daganatkiújulás éves aránya 1% alatt marad. A molekuláris prognosztikai faktorok IHK vizsgálata segíthet a DCIS biológiai heterogenitásának feltérképezésében. Magyar Onkológia 52: 269–277, 2008

Kulcsszavak: duktális in situ emlőrák, emlőmegtartó műtét, sugárkezelés, helyi daganatkiújulás, randomizált klinikai vizsgálat, molekuláris prognosztikai markerek

The aim of this work is to report the preliminary results of the Hungarian multicentric randomised DCIS study. Between 2000 and 2007, 278 patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) treated by breast-conserving surgery were randomised according to predetermined risk groups. Low/intermediate-risk patients (n=29) were randomised to 50 Gy whole-breast irradiation (WBI) or observation. High-risk cases (n=235) were allocated to receive 50 Gy WBI vs. 50 Gy WBI plus 16 Gy tumour bed boost. Very high-risk patients (patients with involved surgical margins; n=14) were randomised to 50 Gy WBI plus 16 Gy tumour bed boost or reoperation (reexcision plus radiotherapy or mastectomy alone). Immunohistochemistry (IHC) was performed to detect the expression of potential molecular prognostic markers (ER, PR, Her2, p53, Bcl-2 and Ki-67). At a median follow-up of 36 months no recurrence was observed in the low/intermediate- and very high-risk patient groups. In the high-risk group, 4 (1.7%) local recurrences and 1 (0.4%) distant metastasis occurred. No patient died of breast cancer. In the high-risk group of patients, the 3- and 5-year probability of local recurrence was 1.1% and 3.1%, respectively. The positive immunostaining for Her2 (38%), p53 (37%) and Ki-67 (44%) correlated with a high nuclear grade. Significant inverse correlation was found between the expression of ER (77%), PR (67%), Bcl-2 (64%) and grade. Preliminary results suggest that breast-conserving surgery followed by radiotherapy yields an annual local recurrence rate of less than 1% in patients with DCIS. IHC of molecular prognostic markers can assist to gain insight into the biologic heterogeneity of DCIS. Polgár C, Orosz Z, Kahán Z, Gábor G, Jani N, Cserni G, Hadijev J, Kulka J, Sulyok Z, Boross G, Lázár G, László Z, Diczházi C, Udvarhelyi N, Szabó É, Péntek Z, Major T, Fodor J. Combined surgery and radiotherapy in the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: Preliminary results of the Hungarian multicentric prospective randomised study. Hungarian Oncology 52: 269–277, 2008

Keywords: breast ductal carcinoma in situ, breast-conserving surgery, radiotherapy, local recurrence, randomised clinical study, molecular prognostic markers

Közlésre érkezett:
2008. február 24.

Elfogadva:
2008. augusztus 26.

Levelezési cím:
Dr. Polgár Csaba
Országos Onkológiai
Intézet, Sugárterápiás
Osztály
1122 Budapest
Ráth Gy. u. 7–9.
Telefon: (06-1) 224-8600
Fax: (06-1) 224-8680
E-mail: polgar@oncol.hu

A tanulmány
az Országos
Tudományos Kutatási
Alapprogramok
(OTKA T-043404)
támogatásával készült.

BEVEZETÉS

A korai invazív (I-II. stádiumú) emlőrák kezelésében az emlőmegtartó műtét és posztoperatív sugárkezelés általánosan elfogadott (12, 17–18, 35, 54). Randomizált vizsgálatok 20 éves eredményei igazolták, hogy az emlő megtartásával és radioterápiával (RT) azonos túlélés érhető el, mint maszektómiával (12, 54). Bizonyítást nyert az is, hogy konzervatív műtét után a besugárzás harmadára-negyedére csökkenti a helyi daganatkiújulás arányát, ami a túlélést is szignifikánsan javítja (9, 12, 18, 35, 54). Ezzel szemben továbbra is ellentmondásos a sugárkezelés értéke az in situ (0. stádiumú) duktális emlőrák (DCIS) konzervatív kezelésében (11, 22, 27–28, 52). A populáció-szintű mammográfiás szűrés előtti időkben az összes diagnosztizált emlőrák kevesebb, mint 1%-a volt DCIS (11). A mammográfiás szűrés bevezetése óta ez az arány 10% fölé emelkedett, így a DCIS emlőmegtartó kezelésében is szükségessé vált az optimális lokális kezelés tudományos bizonyítékok alapján történő irányelveinek meghatározása (11, 22, 52). A 80-as évek második felétől indított randomizált vizsgálatok igazolták ugyan, hogy emlőmegtartó műtét után a maradék emlő 50 Gy dózisu sugárkezelése DCIS esetén is 60%-kal csökkenti a lokális recidíva kialakulásának kockázatát, de túlélési előnyt nem sikerült kimutatni (4, 10, 13, 15–16, 20, 55). Az egységes irányelvek kidolgozását és általános elfogadását nehezíti az a tény is, hogy a DCIS maga is heterogén betegségecsoport, így számos nyitott kérdés vár még megválaszolásra a DCIS emlőmegtartó kezelésében (22, 28).

A hagyományos szövettani prognosztikai faktorokon (nukleáris grade, komedónekrózis, tumorméret, sebészi szél) kívül az invazív tumoroknál prognosztikai jelentőséggel bíró molekuláris prognosztikai markerek (pl. ER, PR, Her2, p53, Bcl-2, Ki-67) lehetséges szerepe DCIS-ben kevésbé ismert (7, 19, 26, 28, 31, 38, 40–41, 57–58). E markerek immunhisztokémiai (IHK) vizsgálata, illetve prognosztikai értékének megismerése segítségünkre lehet a DCIS egyénre szabott kezelési irányelveinek kidolgozásában.

Mindezen nyitott kérdések megválaszolására 2000-ben multicentrikus, prospektív, randomizált klinikai vizsgálatot indítottunk Magyarországon. Jelen közleményünkben a tanulmány korai eredményeit ismertetjük.

BETEGEK ÉS MÓDSZER

A tanulmányba 2000. május és 2007. szeptember között 278 nőbetegét soroltunk be, akiket emlő-DCIS (vagy Paget-karcinóma DCIS-sel vagy kevert DCIS lobuláris in situ karcinómával) miatt konzervatíván operáltak. A mikroinvazív (pT1mic) és tiszta lobuláris in situ karcinóma (LCIS) miatt műtött betegeket a tanulmányba nem soroltuk be. Ugyancsak kizárási kritérium volt a vizsgált hónalj őrsemnyirokcsomók daganatos érintettsége. A betegcsoport preoperatív klinikai jellemzőit

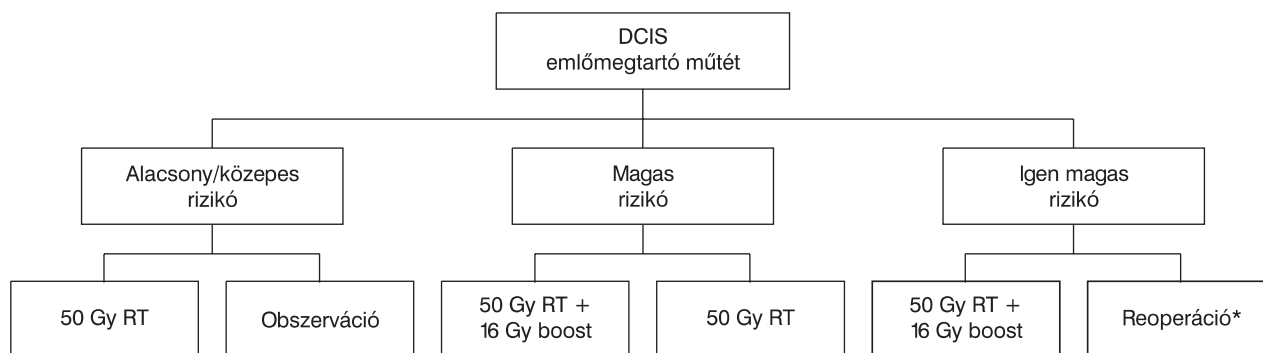
az 1. táblázatban foglaltuk össze. Valamennyi betegnél emlőmegtartó műtétet (tumorektómia, széles excízió vagy szektorreszekció +/- hónalji disszekció vagy őrsemnyirokcsomó-biopszia) végeztek (pTis pN0 vagy pNx M0 státusz). A besorolás feltétele volt a DCIS patológiai osztályozásának (6) és kezelésének (46) konszenzus konferenciák által meghatározott modern diagnosztikai (preoperatív és specimen-mammográfia) és patológiai (mikroszkópos tumorméret és tussal jelölt ép sebészi szél mm-ben történő megadása, nukleáris grade, szövettani altípus, komedónekrózis, ösztrogén- (ER) és progesteronreceptor- (PR) státusz meghatározása) irányelveinek betartása.

1. táblázat. Preoperatív klinikai jellemzők

Jellemző	n (%)
Átlagos életkor*	57 (32–81)
Menopauzális státusz	
Premenopauza	59 (21)
Posztmenopauza	219 (79)
Korcsoport	
<40 év	6 (2)
40–60 év	179 (64)
>60 év	93 (34)
Preoperatív klinikai lelet	
Klinikailag tünetmentes	213 (77)
Tapintható tumor	47 (17)
Paget-kór/bimbóvaladékozás	13 (5)
Paget-kór + tapintható tumor	1 (<1)
NA	4 (1)
Tapintható tumorméret**	18 (5–40)
Preoperatív mammográfia/UH-lelet	
Mikrokalcifikáció	197 (71)
Körülírt képlet***	31 (11)
Mikrokalcifikáció + körülírt képlet	26 (10)
Radial scar	6 (2)
Detektálható elváltozás nélkül	14 (5)
NA	4 (1)
Mammográfiás/UH tumorméret****	17 (3–70)

*átlagos életkor években (tartomány); **átlagos tumorméret mm-ben (tartomány) tapintható tumor (n=47) esetén; ***mammogramon aszimmetrikus denzitás, UH-on szolid képlet; ****átlagos tumorméret mm-ben (tartomány) mammográfiával/UH-gal detektálható elváltozás (n=260) esetén; NA: nincs adat

A betegek sugárkezelését 3 rizikócsoportba (alacsony/közepes, magas és igen magas rizikó) való besorolást követően 2 karú, prospektív fázis III klinikai vizsgálat keretében végeztük. A vizsgálat vázlatát az 1. ábra szemlélteti. Alacsony és közepes kockázat (sebészi szél ≥ 5 mm és grade 1–2 DCIS komedónekrózis nélkül) esetén a betegek (n=29) 50 Gy RT-ban vagy szoros obszervációban részesültek 1:1 arányban. Magas



1. ábra. A magyarországi multicentrikus randomizált vizsgálat vázlatja

DCIS: ductális karcinóma in situ; RT: radioterápia; *reoperáció: masztektómia sugárkezelés nélkül vagy reexcízió plusz sugárkezelés (végleges hisztológiai lelet alapján ismételt rizikó csoportba sorolás és randomizálás szerint)

2. táblázat. Kezelési jellemzők

Jellemző	n (%)
Első műtét	
Szektor reszekció	97 (35)
Széles excízió	128 (46)
Tumorectómia	53 (19)
Második műtét	
Nem volt	231 (83)
Reexcízió	44 (16)
Masztectómia	3 (1)
Hónalji műtét	
Nem volt	123 (44)
Axilláris disszekció	24 (9)
Őrszemnyirokcsomó-biopszia	131 (47)
Sugárkezelés	
Nem volt	25 (9)
Teljes emlő-RT	253 (91)
Tumorágy „boost” RT	125 (45)
Elektron „boost”	119 (43)
Brachyterápiás „boost”	6 (2)
„Boost” nem volt	128 (46)
Hormonterápia	
Nem volt	97 (35)
Tamoxifen	146 (53)
Aromatázinhibitor	26 (9)
IBIS II*	9 (3)

RT: radioterápia; *IBIS II vizsgálat keretében tamoxifen- vagy aromatázinhibitor-kezelés randomizálás alapján

kockázat (sebészi szél <5 mm és/vagy grade 3 DCIS és/vagy komedónekrózis) mellett 50 Gy vagy 50 Gy + 16 Gy tumorágy „boost” RT-t adtunk 1:1 arányban (n=235). Igen magas kockázat (pozitív sebészi szél) esetén a betegek (n=14) emelt dózisu (50 Gy + 16 Gy „boost”) sugárkezelésen vagy reoperáción (reexcízió + RT vagy masztektómia) estek át 1:1 arányban. A vizsgálati protokoll szerint ER-pozitivitás esetén tamoxifen- (TAM)

kezelés is javasolt volt. Az egyik résztvevő centrumban engedélyezett protokollmódosítás alapján 9 beteg (3%) hormonkezelését a párhuzamosan futó IBIS II klinikai vizsgálat keretében végeztük. 26 esetben (9%) a TAM-kezelés ellenjavallata (anamnézisben szereplő tromboembóliás esemény) miatt aromatázinhibitor-kezelést alkalmaztunk. További 18 ER-pozitív esetben (6%) a TAM-kezelés fokozott kockázata vagy a betegek preferenciája miatt az antiösztrogén-kezelést mellőztük. A besorolt betegek sebészi-, sugár- és endokrin kezelésének jellemzőit a 2. táblázatban foglaltuk össze. A teljes emlő RT-dózis középértéke 50 Gy (tartomány: 44–50,4 Gy) volt, 1,8–2 Gy napi frakciókkal. A „boost” pozitív karon a kiegészítő dózist elektron- vagy fotonbesugárzással (dózisközépérték: 16 Gy; tartomány: 10–19,8 Gy) vagy frakcionált, magas dózisteljesítményű (HDR) szövetközi brachyterápiával (dózisközépérték: 14,25 Gy; tartomány: 12–14,25 Gy) adtuk.

A vizsgálat protokollját az Országos Onkológiai Intézet (OOI), az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT-TUKEB), valamint valamennyi résztvevő centrum (Szegedi Tudományegyetem, Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Kaposvári Egyetem) helyi etikai bizottsága is jóváhagyta. A betegeket a kezeléseik előtt részletesen tájékoztattuk a tervezett kezelés várható előnyeiről, esetleges hátrányairól és mellékhatásairól. A betegek a felvilágosítás után a vizsgálatban való részvételhez önkéntes bejegyzésüket adták. A betegek randomizálását rizikócsoportba való besorolást követően zárt, nem átlátszó borítékokból történő húzással végeztük – tízes blokkokban, a besorolást végző centrumok szerinti stratifikációval.

Elsődleges végpontnak az azonos oldali (emlő vagy mellkasfali) invazív vagy in situ lokális recidívát tekintettük. A másodlagos végpontok a következők voltak: ellenoldali invazív és in situ emlőrák, távoli áttét, regionális daganatkiújulás, emlőrák okozta elhalálozás. A késői mellékhatások és kozmetikai eredmények elemzését hosszabb követési idő után tervezzük.

A betegeket a kezelés befejezését követő első két évben 3, majd 6 havonta ellenőriztük. Mammográfiás- és emlő-UH-vizsgálatot a primer kezelés után 6 hónappal,

majd évente, mellkas-röntgenvizsgálatot évente végeztünk. A követés során az első loco-regionális recidíva és távoli áttét helyét és idejét feljegyeztük. A lokális tumorkontroll (LTK), a relapszusmentes túlélés és az emlőrák-specifikus túlélés tartamát a műtét napjától számítottuk. Tumorágy-recidívának a tumorágyban és közvetlen (2 cm-es) környezetében kialakuló helyi daganatkiújulást tekintettük.

Az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA T-043404) támogatásával lehetőségünk nyílt a rutin szövettani jellemzők (szövettani altípus, tumorméret, sebészi szél, nukleáris grade, komedónekrózis, ER- és PR-státusz) meghatározásán kívül 4 lehetséges molekuláris prognosztikai faktor (Her2, p53, Bcl-2 és Ki-67) IHK reakcióval történő vizsgálatára is (30). A Her2-meghatározásra c-erb-B2 (poliklonális; hígítás: 1:300; gyártó: DAKO), HER2 (klón: SP3; hígítás: 1:100; gyártó: Neomarkers), CB11 (klón: NCL-RTU; gyártó: Novocastra) és HercepTest® (klón: K5207; gyártó: DAKO) antitesteket használtunk. A különböző antitestekkel folytatott IHK reakciók minőségét az OOI Daganatpatológiai Osztályán fluoreszcens in situ hibridizációs vizsgálatokkal kontrolláltuk. A szteroidreceptorokat ER-ellenes (klón: SP1; hígítás: 1:180; gyártó: NeoMarkers) és PR-ellenes (NCL-L-PGR312; hígítás: 1:200; gyártó: Novocastra) antitestekkel határoztuk meg. A proliferációs aktivitás felmérésére Ki-67 elleni antitestet használtunk (klón: MIB1; hígítás: 1:70; gyártó: DAKO). A Bcl-2 és a p53 elleni antitestek specifikációi a következők voltak: Bcl-2 (klón: 124; hígítás: 1:40; gyártó: DAKO), p53 (klón: DO-7; hígítás: 1:100; gyártó: DAKO). A Her2-vizsgálatoknál a „+” és „+++” erősségű sejtmembránfestődést, a többi IHK reakciónál a $\geq 10\%$ -os sejtmagi (ER, PR, p53, Ki-67), illetve citoplazmatikus (Bcl-2) festődést tekintettük pozitívnak (19, 26, 41).

A statisztikai vizsgálatokhoz a BMDP szoftvert (Department of Biometrics, University of California, Los Angeles, USA) használtuk. A túlélések valószínűségét Kaplan és Meier (21) módszerével számítottuk. A molekuláris prognosztikai faktorok (ER, PR, Her2, p53, Bcl-2, Ki-67) és a nukleáris grade összefüggését a chí-négyzet-tesztel elemeztük. Szignifikanciaszintként a $p \leq 0,05$ értéket használtuk.

EREDMÉNYEK

A betegek medián követési ideje 36 hónap (tartomány: 4–94 hónap) volt. A betegek hisztopatológiai jellemzők szerinti megoszlását a 3. táblázatban foglaltuk össze.

A követés alatt az alacsony/közepes (n=29) és az igen magas rizikójú (n=14) betegcsoportban emlőrákkal összefüggő eseményt nem észleltünk. Az igen magas rizikójú betegcsoportban 1 betegnél második primer daganat (máj epeút-karcinóma) alakult ki.

A magas rizikójú betegcsoportban (n=235) a követési idő alatt észlelt daganatos események gyakoriságát és a 3, illetve 5 évre számított valószínűségét a 4. táblázatban

3. táblázat. Hisztopatológiai jellemzők

Jellemző	n (%)	Jellemző	n (%)
Szövettani altípus		Sebészi szél	
Szolid/komedó	96 (35)	Pozitív	14 (5)
Kribriiform	34 (12)	<1 mm	43 (16)
Mikropapilláris	13 (5)	1–9 mm	148 (53)
Papilláris	9 (3)	≥ 10 mm	65 (23)
Kevert	98 (35)	NA	8 (3)
Egyéb	6 (2)	VNPI	
NA	22 (8)	3–4	55 (20)
Komedónekrózis		5–7	185 (67)
Van	173 (62)	8–9	34 (12)
Nincs	99 (36)	NA	4 (1)
NA	6 (2)	USC/VNPI	
Nukleáris grade		4–6	73 (26)
1	58 (21)	7–9	181 (66)
2	87 (31)	10–12	20 (7)
3	133 (48)	NA	4 (1)
Tumorméret*	20 (1-70)	Rizikócsoport	
≤ 15 mm	139 (50)	Alacsony /közepes	29 (10)
16–40 mm	111 (40)	Magas	235 (85)
>40 mm	28 (10)	Igen magas	14 (5)

*átlagos tumorméret mm-ben (tartomány); NA: nincs adat; VNPI: Van Nuys Prognosztikai Index; USC/VNPI: University of Southern California/Van Nuys Prognosztikai Index

4. táblázat. Daganatos események gyakorisága, 3 és 5 éves valószínűsége a magas rizikójú betegcsoportban (n=235)

Esemény	n (%)	3 éves arány, %	5 éves arány, %
Lokális recidíva	4 (1,7)	1,1	3,1
Regionális recidíva	0 (0)	0	0
Távoli áttét	1 (0,4)	0,5	0,5
Összes relapszus	5 (2,1)	1,6	3,5
Ellenoldali emlőrák	2 (0,9)	0,5	1,8
Második primer tumor	6 (2,5)	NA	NA
Daganatos halál	0 (0)	0	0

NA: nincs adat

foglaltuk össze. Invazív lokális és regionális recidívát nem észleltünk. A 4 (1,7%) in situ helyi daganatkiújulásnál a primer tumor és elsődleges kezelés, valamint a lokális recidíva jellemzőit az 5. táblázatban foglaltuk össze. A tumorágy-recidíva miatt 3 betegnél ismételt emlőmegettartó műtétet, 1 esetben pedig masztectómiát végeztünk. A recidívák kezelése után eltelt 27–46 hónap (átlag: 37 hónap) alatt a betegknél második recidíva vagy távoli áttét nem alakult ki. Egy további betegnél (0,4%) a követés 11. hónapjában májáttétet észleltünk. A betegnél a primer emlőrák szövettani revíziója so-

5. táblázat. Lokális recidíva esetek jellemzői

LR	LR időpontja (hónap)	LR típusa/ lokalizáció	Életkor* (év)	Tumor-méret* (mm)	NG*	Ko-medó-nekrózis*	Sebészi szél* (mm)	USC/VNPI*	ER*	„Boost”	HT
#1	38	in situ/ tumorágy	74	9	3	+	3	7	+	+	-
#2	38	in situ/ tumorágy	72	14	3	+	9	7	-	-	-
#3	9	in situ/ tumorágy	56	15	2	-	1	6	+	-	-
#4	24	in situ/ tumorágy	53	18	3	+	2	9	-	+	-

LR: lokális recidíva; NG: nukleáris grade; USC/VNPI: University of Southern California/Van Nuys Prognosztikai Index; ER: ösztrogénreceptor; HT: hormonterápia; *életkor és a primer tumor patológiai jellemzői az elsődleges kezelés idején

6. táblázat. Immunhisztokémiai jellemzők a nukleáris grade függvényében

Jellemző (n)*	Összes eset (%)	NG1 (%)	NG2 (%)	NG3 (%)	p-érték
ER (260)*					
Pozitív	199 (77)	52 (95)	72 (88)	75 (61)	<0,0001
Negatív	61 (23)	3 (5)	10 (12)	48 (39)	
PR (257)*					
Pozitív	172 (67)	45 (83)	66 (81)	61 (50)	<0,0001
Negatív	85 (33)	9 (17)	15 (19)	61 (50)	
Her2 (206)*					
++/+++	79 (38)	9 (22)	18 (27)	52 (53)	0,0003
0/+	127 (62)	31 (78)	49 (73)	47 (47)	
p53 (142)*					
Pozitív	53 (37)	8 (27)	12 (26)	33 (51)	0,0097
Negatív	89 (63)	22 (73)	35 (74)	32 (49)	
Bcl-2 (81)*					
Pozitív	52 (64)	17 (94)	16 (62)	19 (51)	0,0071
Negatív	29 (36)	1 (6)	10 (38)	18 (49)	
Ki-67 (94)*					
Pozitív	41 (44)	3 (16)	14 (44)	24 (56)	0,0137
Negatív	53 (56)	16 (84)	18 (56)	19 (44)	

NG: nukleáris grade; ER: ösztrogénreceptor; PR: progesteron receptor; *n: adott immunhisztokémiai reakcióval vizsgált esetek száma

rán sem találtunk invazív tumort. Az ATHENA klinikai vizsgálat keretében alkalmazott szisztémás kezelés (Taxotere-Carboplatin-Avastin) hatására a májattét parciális remisszióját követően jelenleg májreszekciót tervezünk. A magas rizikójú csoportban 2 esetben (0,9%) ellenoldali emlőrák (1 invazív és 1 DCIS), 6 betegnél (2,5%) pedig második primer tumor (2 vastagbél-, 1-1 pajzsmirigy-, fültőmirigy-, vese- és tüdőrák) alakult ki. Emlőrák, második primer tumor vagy egyéb ok következtében haláleset eddig nem fordult elő.

A molekuláris prognosztikai faktorok IHK vizsgálatának eredményét a nukleáris grade függvényében

a 6. táblázatban foglaltuk össze. A Her2-, p53- és Ki-67-jelölődés szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a nukleáris grade-del. Ezzel szemben az ER-, PR- és Bcl-2-pozitivitás ugyancsak szignifikáns, de negatív összefüggésben volt a grade-del.

MEGBESZÉLÉS

Mind az 1998 előtti retrospektív vizsgálatok meta-analízise (5), mind a 80-as évek közepétől indított prospektív, randomizált vizsgálatok (4, 10, 13–16, 20) eredményei

7. táblázat. Randomizált DCIS vizsgálatok eredményei

Vizsgálat	Vizsgálati időszak	Betegszám/kezelési kar	Medián követési idő (év)	5 éves LR-arány (%)	10 éves LR-arány(%)	Éves LR-arány(%)
NSABP-B-17 ^[13, 15–16]	1985–90	RT: 413	10,8	10,4	15,7%*	1,3
		OBSZ: 405		20,9	31,7%*	2,6
EORTC-10853 ^[4]	1986–96	RT: 507	10,5	9**	15	1,5
		OBSZ: 503		16**	26	2,6
SweDCIS ^[10]	1987–99	RT: 526	5,2	7	NA	1,4
		OBSZ: 520		22	NA	4,4
NSABP-B-24 ^[14–15]	1991–94	RT+TAM: 902	6,9	6	7,7***	1,1
		RT: 902		9,3	11,1***	1,6
UKCCCR ^[20]	1990–98	RT+TAM: 316	4,4	6,6****	NA	1,5
		RT: 267		8,2****	NA	1,9
		TAM: 567		17,8****	NA	4,0
		OBSZ: 544		21,9****	NA	5,0
Összes vizsgálat	1985–99	RT+TAM: 1218	4,4–10,8	6–6,6	7,7***	1,1–1,5
		RT: 2615		7–10,4	11,1***–15,7*	1,3–1,9
		TAM: 567		17,8	NA	4
		OBSZ: 1972		16**–22	26–31,7*	2,6–5

DCIS: dukális karcinóma in situ; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; UKCCCR: United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research; LR: lokális recidíva; RT: radioterápia; OBSZ: obszerváció; TAM: tamoxifen; NA: nincs adat; *12 éves arány; **4 éves arány; ***7 éves arány; ****összes emlőrákos esemény nyers aránya

igazolták, hogy a DCIS emlőmegetartó kezelése után a maradék emlő 50 Gy dózisu sugárkezelése a helyi daganatküijulás 5 éves arányát 16–22%-ról 7–10%-ra, az éves recidívaarányt pedig 2,6–5%-ról 1,3–1,9%-ra csökkenti (7. táblázat). A randomizált vizsgálatok meta-analízise szerint a sugárkezelés mind az invazív, mind az in situ lokális recidívák kialakulásának kockázatát 60%-kal csökkenti, de túlélési előnyt nem sikerült kimutatni (55).

Ezzel szemben Silverstein és mtsai (47–49, 51) retrospektív összehasonlító vizsgálatuk eredményei alapján a DCIS lokális kezelésében a Van Nuys Prognosztikai Index (VNPI) használatát javasolták. A szerzők VNPI 3–4 esetén a lokális excíziót sugárkezelés nélkül is megfelelő kezelésnek tartják, 5–7-es VNPI érték mellett posztoperatív RT-t, míg 8–9-es értéknél masztektómiát javasolnak. Ugyanezen munkacsoport későbbi közleményeiben a legalább 10 mm-es ép sebészi szélel eltávolított DCIS esetén is – a nukleáris grade-tól és a komedónekrózis jelenlététől függetlenül – a sugárkezelés mellőzését javasolta, annak ellenére, hogy a lokális recidíva 12 éves aránya sugárkezeléssel 2,5%, nélküle pedig 13,9% volt (24, 50).

A VNPI, illetve egyedül a sebészi szél prediktív értékét és kezelési irányelvként való alkalmazását azonban sokan megkérdőjelezték, mivel az eddig közölt randomizált vizsgálatokban a sugárkezelés minden rizikócsoportban szignifikánsan csökkentette a lokális recidíva arányát (4, 15, 43, 45). A bostoni Dana-Farber/Harvard Rák Centrum prospektív, egykarú vizsgálatában minimum 10 mm-es ép szélel eltávolított, 25 mm-nél nem nagyobb, grade 1–2 DCIS esetén vizsgálták a

sugarkezelés mellőzésének hatását (56). A vizsgálatot azonban 2002 júliusában a tervezett betegszám elérése előtt lezárták, mivel az addig besorolt 158 betegnél a helyi daganatküijulás 5 éves aránya igen magas (12%) volt. Ezen kívül több más retrospektív vizsgálatban alacsony VNPI érték vagy 10 mm-nél nagyobb ép sebészi szél mellett is szignifikáns volt a RT hatása (23, 25).

A jelen tanulmány korai eredményei alapján az alacsony/közepes rizikójú betegcsoportban a sugárkezelés mellőzésének hatása még nem ítéhető meg, az ebbe a betegcsoportba besorolt betegek kis száma, illetve a követési idő rövidsége miatt. Figyelemre méltó azonban, hogy az összesen 278 beteg mindössze 10%-a tartozott az alacsony/közepes rizikójú betegcsoportba (3. táblázat). Emellett az esetek 77%-a a VNPI alapján is a sugárkezeléssel (vagy masztektómiával) kezelendő, magas rizikójú csoportba tartozott. Legalább 10 mm-es ép szélel pedig csak a betegek 20%-ánál sikerült a DCIS eltávolítása, annak ellenére, hogy az esetek 17%-ában második műtét (reexcízió vagy masztektómia) is történt.

Az amerikai Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) folyamatban lévő 9804-es számú randomizált vizsgálatában alacsony rizikójú betegeknél (grade 1–2, ≤25 mm-es nagyságú, minimum 3 mm-es ép szélel eltávolított DCIS) emlőmegetartó műtét után a sugárkezelés plusz TAM és az egyedüli TAM hatékonyságát hasonlítják össze (1). Az Egyesült Királyság hasonló randomizált tanulmányában (UK DCIS II vizsgálat) ugyancsak alacsony rizikójú betegeknél (ER-pozitív, grade 1–2 és <30 mm-es vagy grade 3 és <15 mm-es DCIS) vizsgálták

a sugárkezelés és hormonterápia (TAM vagy aromatazinhibitor) vs. egyedüli hormonterápia hatékonyságát (1). Mindezen vizsgálatok eredményeinek megismeréséig azonban a DCIS emlőmegettartó műtete után minden rizikócsoportban javasolt a sugárkezelés.

A magas rizikójú betegcsoportban (n=235) a 3 éves medián követési idő alatt összesen 4 (1,7%) in situ lokális recidívát észleltünk, a helyi daganatkiújulás 5 éves számított valószínűsége pedig mindössze 3,1% volt (4. táblázat). Korai eredményeink alapján az emlőmegettartó műtét és posztoperatív sugárkezelés alkalmazásával – az invazív tumorokhoz hasonlóan – a lokális recidíva éves aránya DCIS esetén is 1% alatt marad (12, 54).

A követési idő rövidege és az események alacsony száma miatt a lokális recidíva prediktív faktorainak szerepét és a tumorágy „boost” besugárzásának értékét még nem tudtuk részletesen elemezni. A kiegészítő dózissal, illetve „boost” nélkül kezelt betegeknek is 2-2 lokális recidíva jelentkezett. Figyelemre méltó azonban, hogy mind a 4 helyi daganatkiújulás ún. tumorágy-recidíva volt, ami 3 esetben rosszul differenciált, komedonekrózissal járó primer DCIS esetén következett be. A lokális recidívák túlnyomó többsége (80–94%-a) más DCIS vizsgálatokban is tumorágy-recidíva volt (2, 42, 53). Ezen adatok alapján mind az invazív, mint az in situ emlőrákok kezelésében prospektív tanulmányokat indítottak a gyorsított egyedüli tumorágy-besugárzás (ún. akcelerált parciális emlőbesugárzás) értékének megítélésére (34, 37).

Három randomizált vizsgálat egybehangzó eredményei szerint korai invazív emlőrákban a maradék emlő 50 Gy dózissal besugárzása után a tumorágy 10–16 Gy dózissal kiegészítő sugárkezelése szignifikánsan javította a helyi daganatmentességet (3, 32–33, 36, 44). Az OOI randomizált vizsgálatában a 16 Gy elektron- vagy 12–14,25 Gy dózissal HDR brachyterápiás „boost” kezelés 13,3%-ról 6,3%-ra csökkentette a helyi daganatkiújulás 5 éves arányát ($p=0,0017$) (33). Fiatal (≤ 40 éves) betegeknek a „boost” hatása még jelentősebb volt (30% vs. 7,3%; $p<0,0001$). Az EORTC vizsgálat eredményei szerint a 16 Gy dózissal elektron-, foton- vagy brachyterápiás „boost” kezelés 10,2%-ról 6,2%-ra ($p<0,0001$), a 41 évnél fiatalabb betegeknek pedig 23,9%-ról 13,5%-ra csökkentette a lokális recidíva 10 éves valószínűségét ($p=0,0014$) (3). Az in situ emlőrák kezelésében a tumorágy „boost” besugárzásának értéke ellentmondásos. Prospektív klinikai tanulmányok eredményeire nem támaszkodhatunk, mivel a DCIS sugárkezelésének szerepét vizsgáló valamennyi randomizált vizsgálat radioterápiás karján 50 Gy alapdózissal alkalmazták, a tumorágy dóziskiemelése nélkül (4, 10, 13–16, 20). A Rare Cancer Network multicentrikus, retrospektív vizsgálatában azonban fiatal (≤ 45 éves) betegeknek a tumorágy dóziskiemelése az invazív tumorokhoz hasonló mértékben, felére (28% vs. 14%; $p<0,0001$) csökkentette a 10 éves lokális recidíva arányt (29). Az amerikai Beaumont Rák Intézet retrospektív feldolgozásában 16 Gy „boost” alkalmazásával a helyi daganatkiújulás 10 éves aránya 9,5% volt, és a

10 megavoltnál kisebb elektron „boost” energia 1,4-szeresére növelte a lokális recidíva kialakulásának kockázatát (53). Mindezek alapján magas rizikójú DCIS (50 év alatti életkor, közeli sebészi szél) esetén első szintű evidencia hiányában is megfontolandó a tumorágy dóziskiemelése. A jelenleg tervezési fázisban lévő Breast International Group (BIG) 3–07 tanulmányban – saját vizsgálatunkhoz hasonlóan – a teljes emlő besugárzása (50 Gy 25 frakcióban vagy 42,5 Gy 16 frakcióban) és a teljes emlő besugárzása plusz 16 Gy tumorágy „boost” hatását fogják összehasonlítani.

Az adjuváns hormonterápia alkalmazása a DCIS kezelésében az NSABP-B-24 és a UKCCCR vizsgálatok egymással ellentétes eredményei miatt ugyancsak ellentmondásos (7. táblázat) (14–15, 20). Az NSABP-B-24 vizsgálatban a TAM szignifikánsan csökkentette mind az azonos oldali emlőrecidívák, mind az ellenoldali emlőrák kialakulásának kockázatát (14–15). Ezzel szemben a UKCCCR tanulmányban a TAM kezelés nem volt jelentős hatással az összes emlőrákos esemény gyakoriságára (20). Az ellentétes eredményeket részben magyarázhatja, hogy a B-24 vizsgálatban magasabb volt az 50 évnél fiatalabb betegek aránya (33,5% vs. 9,5%), akiknél a TAM hatása jelentősebb volt, mint az idősebb betegeknek. A nagyobb hatékonyság mellett figyelembe véve, hogy fiatalabb korban a TAM kezelés tromboembóliás szövődeményeinek kockázata is kisebb, magas rizikójú, ER-pozitív DCIS esetén a TAM adása elsősorban premenopauzás betegeknek javasolható (27, 39).

Az aromatazinhibitorok invazív tumorokban bizonyított hatékonysága és a TAM-hoz képest kedvezőbb mellékhatásprofilja miatt posztmenopauzás DCIS betegek kezelésében is vizsgálják alkalmazásuk lehetséges előnyeit (1, 8). Ismert, hogy DCIS-ben – az invazív tumorokhoz képest – magasabb a Her2-pozitív daganatok aránya (1). Az invazív emlőrákoknál a Her2-pozitivitással összefüggésbe hozott fokozott TAM-rezisztencia alapján egyesek feltételezik az aromatazinhibitorok nagyobb hatékonyságát Her2-pozitív DCIS esetén is (1). Kimutatták azt is, hogy a daganatsejtek aromatazin-expressziójának mértéke DCIS-ben nagyobb, mint invazív tumoroknál (59). Mindezek klinikai jelentősége azonban még nem ismert. A jelenleg is folyamatban lévő NSABP-B-35 és IBIS II randomizált vizsgálatokban a TAM és anastrozole (Arimidex), az NCIC MAP 3 tanulmányban pedig a TAM és exemestane (Aromasin) hatékonyságát hasonlítják össze (8). A jelen tanulmányban ugyan nem volt elsődleges célja a DCIS hormonterápiájának vizsgálata, de az ER-pozitív esetek többsége (91%) endokrin kezelésben is részesült. Az eddig eltelt követési idő alatt hormonterápiában is részesülő betegeknek helyi daganatkiújulást nem észleltünk. A hormonterápia hatékonyságának megítéléséhez azonban még hosszabb követés szükséges.

Az utóbbi években számos molekuláris markert azonosítottak az emlőrákok karakterizálására. Ezek közül néhánynak (pl. ER, PR, Her2) igazolódott önálló prognosztikai értéke és az invazív emlőrákok esetén a

választandó adjuváns kezelés meghatározásában is jelentős szerepük van (41, 57). Ezzel szemben a molekuláris markerek szerepe az in situ emlőrások biológiai viselkedésében és kezelésében kevésbé ismert (57–58). Valószínű, hogy bizonyos molekuláris markereknek szerepe lehet a DCIS keletkezésében, invazív tumorrá alakulásában, illetve hasznosak lehetnek a lokális recidívára való hajlam jellemzésében is (58). Az eddig közölt sporadikus és sokszor egymásnak is ellentmondó vizsgálatokban a Her2, p53, Ki-67, VEGF és p21 expresszióját hozták összefüggésbe a helyi daganatkiújulás esetlegesen fokozott kockázatával, míg ER-, PR-, Bcl-2- és E-cadherin-pozitivitást elsősorban a jól differenciált, kevésbé agresszív biológiai viselkedésű in situ emőrásokban találtak (19, 31, 38, 40–41, 57).

Saját anyagunkban az ER-, PR- és Bcl-2-pozitivitás szignifikáns összefüggést mutatott a daganatok differenciáltsági fokával (6. táblázat). Ezzel szemben a Her2-, p53- és Ki-67-pozitivitás szignifikánsan gyakrabban fordult elő a rosszul differenciált (grade 3) tumoroknál. Mások hasonló összefüggést találtak a nukleáris grade és az általunk is vizsgált molekuláris markerek expressziója között (19, 26, 31, 40, 41–42).

Összefoglalva, korai eredményeink alapján az emlő-DCIS kezelésében az emlőmegettartó műtét és posztoperatív sugárkezelés alkalmazásával a helyi daganatkiújulás éves aránya 1% alatt marad. A tumorágy „boost” kezelés hatékonyságának megítélésére és a vizsgált molekuláris markerek prognosztikai/prediktív értékének elemzésére hosszabb követési idő után lesz lehetőségünk. A molekuláris prognosztikai faktorok IHK vizsgálata segítségünkre lehet a DCIS biológiai heterogenitásának feltérképezésében, így a jövőben lehetővé válhat a DCIS egyénre szabott kezelése.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet mondunk Kásler Miklós, Németh György és Tóth József professzor uraknak a klinikai vizsgálat elindításának támogatásáért és az Országos Onkológiai Intézetben a tanulmány elvégzéséhez szükséges feltételek biztosításáért.

Ugyancsak köszönet illeti a társszerzőkön kívül a klinikai vizsgálatban résztvevő és a tanulmány számára betegeket biztosító kollegáinkat: Adame Mária, Ambrozay Éva, Bak Mihály, Baltás Béla, Baranyai László, Bolgár Jenő, Cseh József, Dank Magdolna, Egyed Zsófia, Forrai Gábor, Gergely Mária, Gódeny Mária, Hódi Zsuzsanna, Jakab Ferenc, Jakab Gabriella, Járny Balázs, Kara László, Kovács János Balázs, Köves István, Lellei Ilona, Lesznyák József, Lövey Katalin, Mangel László, Maráz Róbert, Marik József, Markó László, Mayer Árpád, Nagyálnai Tamás, Ormándi Katalin, Pálka István, Perner Ferenc, Péley Gábor, Pócza Károly, Puhl Mária, Rahóty Pál, Riedl Erika, Sarkadi Gábor, Somogyi András, Svastics Egon, Svébis Mihály, Takácsi-Nagy Zoltán, Szűcs Miklós, Vass László, Weszelits Viola.

IRODALOM

- Adlard JW, Bundredt NJ. Radiotherapy for ductal carcinoma in situ. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18:179–184, 2006
- Amichetti M, Caffo O, Richetti A, et al. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: treatment with conservative surgery and radiotherapy. *Tumori* 85:488–493, 1999
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259–3265, 2007
- Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: Ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – A study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24:3381–3387, 2006
- Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 85:616–628, 1998
- Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma in Situ, April 25–28, 1997. *Cancer* 80:1798–1802, 1997
- Cornfield DB, Palazzo JP, Schwartz GF, et al. The prognostic significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma in situ of the breast – A study of a large cohort of patients treated with surgery alone. *Cancer* 100:2317–2327, 2004
- Cuzick J. Treatment for DCIS – results from clinical trials. *Surg Oncol* 12:213–219, 2003
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 366:2087–2106, 2005
- Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. DCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 45:536–543, 2006
- Fietkau R. Ductal carcinoma in situ of the breast: Increasing importance of radiotherapy as a part of the therapy approach. *Strahlenther Onkol* 180:682–689, 2004
- Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Engl J Med* 347:1233–1241, 2002
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *New Engl J Med* 328:1581–1586, 1993
- 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
- Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 28:400–418, 2001
- 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: Intraductal carcinoma. *Cancer* 86:429–438, 1999
- Fodor J, Major T, Polgár Cs, et al. Az emlőrák lokális kiújulása emlőmegettartó műtét után: a sugárterápia értékelése. *Magyar Onkológia* 42:225–228, 1998
- Fodor J, Polgár Cs, Németh G. Az operábilis emlőrák bizonyítékon alapuló sugárkezelése: a 90-es évek eredményeinek elemzése. *Orvosi Hetilap* 28:1551–1555, 2000
- Hieken TJ, Farolan M, D'Alessandro S, et al. Predicting the biologic behaviour of ductal carcinoma in situ: An analysis of molecular markers. *Surgery* 130:593–601, 2001

20. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 362:95–102, 2003
21. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457–481, 1958
22. Leonard GD, Swain SM. Ductal carcinoma in situ, complexities and challenges. *J Natl Cancer Inst* 96:906–920, 2004
23. MacAusland SC, Hepel JT, Chong FK, et al. An attempt to independently verify the utility of the Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ. *Cancer* 110:2648–2653, 2007
24. Macdonald HR, Silverstein MJ, Lee LA, et al. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 192:420–422, 2006
25. Mascarel I, Bonichon F, MacGrogan G, et al: Application of the Van Nuys prognostic index in a retrospective series of 367 ductal carcinomas in situ of the breast examined by serial macroscopic sectioning: Practical considerations. *Breast Cancer Res Treat* 61:151–159, 2000
26. Meijnen P, Peterse JL, Antonini N, et al. Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Cancer* 98:137–142, 2008
27. Mokbel K: Contemporary treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Med Sci Monit* 11:86–93, 2005
28. Mokbel K, Cutuli B. Heterogeneity of ductal carcinoma in situ and its effects on management. *Lancet Oncol* 7:756–765, 2006
29. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 7:652–656, 2006
30. Orosz Zs, Jani N, Kahán Zs, et al. In situ ductalis emlőcarcinómák (DCIS) multicentrikus klinikopatológiai elemzése. *Magyar Onkológia* 51:376, 2007
31. Perin T, Canzonieri V, Massarut S, et al. Immunohistochemical evaluation of multiple biological markers in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 32A:1148–1155, 1996
32. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. The role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I-II breast cancer. *Pathol Oncol Res* 7:241–250, 2001
33. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer: 5-year results of the randomized Budapest boost trial. *Radiation Oncol* 64(Suppl 1): S15, 2002
34. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving treatment with partial or whole breast irradiation for low-risk invasive breast carcinoma – 5-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:694–702, 2007
35. Polgár Cs, Fodor J, Németh Gy. A korai emlőrák sugárkezelése: Több mint loko-regionális daganatkontroll. *Magyar Onkológia* 45:361–371, 2001
36. Polgár Cs, Fodor J, Orosz Zs, et al. A tumorágy kiegészítő besugárzásának hatása a lokális daganatmentességre emlőmegettartó műtét után: Az Országos Onkológiai Intézet randomizált „boost” vizsgálatának első eredményei. *Magyar Onkológia* 45:385–391, 2001
37. Polgár C, Strnad V, Major T. Brachytherapy for partial breast irradiation: The European experience. *Semin Radiat Oncol* 15:116–122, 2005
38. Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, et al. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 39:622–630, 2003
39. Ragaz J, Coldman A. Survival impact of adjuvant tamoxifen on competing causes of mortality in breast cancer survivors, with analysis of mortality from contralateral breast cancer, cardiovascular events, endometrial cancer, and thromboembolic episodes. *J Clin Oncol* 16:2018–2024, 1998
40. Rajan PB, Scott DJ, Perry RH, et al. p53 protein expression in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 42:283–290, 1997
41. Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, et al. Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast – relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 37:1514–1522, 2001
42. Ringberg A, Idvall I, Fernö M, et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 26:444–451, 2000
43. Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S, et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast – Results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer* 43:291–298, 2007
44. 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
45. 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
46. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, et al. Consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. *Cancer* 88:946–954, 2000
47. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. In: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. Silverstein MJ. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2002, pp 459–473
48. Silverstein MJ. The Van Nuys/University of Southern California experience by treatment. In: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. Silverstein MJ. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2002, pp 337–342
49. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77:2267–2274, 1996
50. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 340:1455–1461, 1999
51. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345:1154–1157, 1995
52. Sumner WE, Koniari LG, Snell SE, et al. Results of 23,810 cases of ductal carcinoma-in-situ. *Ann Surg Oncol* 14:1638–1643, 2007
53. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1514–1521, 2005
54. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *New Engl J Med* 347:1227–1232, 2002
55. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Rad Oncol* 2:28, 2007
56. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 24:1031–1036, 2006
57. Zagouri F, Sergeantanis TN, Zografos GC. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic factors in the diagnostic and therapeutic dilemma. *World J Surg Oncol* 5:58, 2007
58. 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? *Radiation Oncol* 55:85–99, 2000
59. Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, et al: Semi-quantitative immunohistochemical analysis of aromatase expression in ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 74:47–53, 2002