

# EVIDENCIÁK A KORAI INVAZÍV EMLŐRÁK SUGÁRKEZELÉSÉBEN: HAGYOMÁNYOS KLINIKAI JELLEMZŐK ÉS BIOMARKEREK

Fodor János

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

*Az adjuváns sugárkezelés, módosított radikális mastectomia és emlőmegtartó műtét után korai invazív emlőrákban, jelentősen csökkenti a lokoregionális recidíva kockázatát és evidenciákra alapozott. Hagyományos klinikai és patológiai jellemzőket használva, a betegek a lokoregionális recidíva kockázata szerint csoportosíthatók. A magas kockázatú csoportokban a sugárkezelés abszolút haszna nagyobb. A betegek minden csoportban túlkezeltek, mert jelentős részüknél a sugárkezelés elhagyásakor sem alakul ki recidíva, és egyeseknél a sugárkezelés után is kifejlődik. Molekuláris markerek használata egyénre szabottabbá teheti a kezelést, de a klinikai gyakorlatban használható markerek száma még kevés, és az eredmények ellentmondásosak. A sugárterápiás gyakorlatban az ER, PgR és a HER-2 az általánosan használt prognosztikai és prediktív faktor. Az adjuváns sugárkezelés nemcsak a lokoregionális recidívák gyakoriságát csökkenti, de megelőzésükkel az emlőrák-specifikus túlélést is javítja. Legnagyobb a mortalitáscsökkenés a jó prognosztikai faktorokkal (<4 pozitív axillaris nyirokcsomó, daganatméret <2 cm, Grade 1 tumor, ER- és PgR-pozitív, HER-2-negatív) rendelkező, mastectomiával kezelt betegekénél. A recidívák döntő többsége lokálisan (ipsilateralis emlő vagy mellkasfal) alakul ki. Az axillaris recidíva kockázata alacsony axillaris disszekció után. Axillaris és supraclavicularis recidívóval a túlélés általában rossz, mert a daganat távoli szóródására utalnak. A sugárkezeléssel kapcsolatos túlélésjavulást elsősorban a lokális recidíva megelőzése okozhatja. A sugárkezelést követő lokális recidíva növeli a daganatos elhalálozás kockázatát, de jó prognosztikai faktorokkal a 10 éves túlélés 80–90%. Az ipsilateralis emlőben kialakuló ≤2 cm-es recidíva ismételt emlőmegtartással is sikeresen kezelhető. Individualizált, CT-re alapozott besugárzástervezéssel a tüdő és szív lényeges károsodása elkerülhető. A betegek 3–4%-ánál atrófiás dermatitis és Grade 3 fibrózis alakulhat ki. Az ipsilateralis emlő angiosarcomájának incidenciája két ezrelék alatt van, de az elhalálozási ráta nagyon magas. Magyar Onkológia 53: 7–14, 2009*

**Kulcsszavak:** invazív emlőrák, adjuváns sugárkezelés, prognosztikai faktorok

*Adjuvant radiotherapy after modified radical mastectomy and breast-conserving surgery for early-stage invasive breast cancer substantially reduces the risk of locoregional failure and is evidence-based. Using traditional clinical and pathological factors, patients can be classified into subgroups by the risk of locoregional recurrence. In the high-risk groups the absolute benefit of irradiation is larger. However, the patients are over-treated in every subgroup. Substantial proportion of the patients remains free of locoregional recurrence even in the absence of irradiation, and some patients develop locoregional recurrence despite postoperative irradiation. Molecular markers may provide sufficient information to allow accurate individual risk assessment to identify patients who might benefit from irradiation. Despite of hundreds of reports on tumor markers, results are controversial and the number of validated markers for clinical practice is small. Prognostic and predictive factors commonly used in radiotherapy practice are ER, PgR and HER-2. Adjuvant radiotherapy not only reduces locoregional recurrence rates but also improves cancer-specific survival in patients receiving systemic therapy. The highest mortality reduction is observed in mastectomy patients with good prognostic factors (<4 positive nodes, tumor size <2 cm, Grade 1 malignancy, ER- and PgR-positive, HER-2-negative). After mastectomy the chest wall, and after breast conserving surgery the ipsilateral breast are the sites at greatest risk of recurrence. The risk of axillary recurrence is low in patients undergoing axillary dissection. Axillary and supraclavicular recurrences generally forecast a grim prognosis, and they are indicators of distant dissemination. Improvement in survival resulting from the use of irradiation is more related to the prevention of local recurrences. Post-irradiation local recurrence increases the risk of mortality, but with good prognostic factors the 10-year survival is 80–90%. Patients with ≤2 cm ipsilateral breast recurrence might receive a second conservative surgery. The radiation dose to the lung and heart can be significantly reduced by individualized CT-based treatment planning. The rate of Grade 3 atrophic dermatitis and fibrosis is 3–4%. The estimated incidence of ipsilateral breast angiosarcoma is less than 0.2%, but the mortality rate is high. Fodor J. Evidence-based radiotherapy in the treatment of early-stage invasive breast cancer: traditional risk factors and biomarkers. 2008 Krompecher award lecture. Hungarian Oncology 53: 7–14, 2009*

**Keywords:** invasive breast cancer, radiotherapy, prognostic factors

Érkezett:

2008. december 18.

Elfogadva:

2008. december 31.

Levelezési cím:

Dr. Fodor János

Országos Onkológiai

Intézet

1122 Budapest

Ráth György u. 7–9.

Telefon: (06-1) 224-8690

Fax: (06-1) 224-8680

E-mail: fodor@oncol.hu

## PROLÓGUS

Nagy kitüntetés volt számomra, hogy a Magyar Onkológusok Társasága a 2008. évi Krompecher-díjat adományozta és a társaság tudományos ülésén Krompecher-emlékeloadást tarthattam. A kitüntetés egyben a sugárterápiás szakma elismerését is jelenti. Húsz-harminc évvel ezelőtt a szisztémás kezelések gyors fejlődése miatt úgy tűnt, hogy a sugárkezelés csak marginális szerepet játszik a jövőben a daganatos betegek ellátásában. Most, a 21. század elején a sugárterápia szerepe továbbra is jelentős a daganatos betegségek kombinált kezelésében, a legújabb eljárások (anti-angiogenezis faktor, metalloproteináz-inhibitorok, HER-2 antitest, növekedésfaktor-gátlók, génterápia, daganatvakcina, stb.) klinikai bevezetése után is.

A sugárterápiás technika sokat fejlődött az utóbbi két évtizedben. A korszerű sugárkezelés ma már 3D-s konformális és intenzitásmodulált. Az IGRT (képalkotásvezérelt sugárterápia) a daganatos céltérfogat és ép szervek folyamatos verifikálását (megfigyelését) is biztosítja. Így a daganatos szöveti térfogat nagyobb dózissal kezelhető, jelentős mellékhatások nélkül. Az emlő-mellkasfal sugárkezelésénél különösen fontos a tüdő és szív kímélése. Individualizált, CT-re alapozott besugárzástervezéssel károsodásuk elkerülhető (29, 30, 47).

Az 1990-es évektől új paradigmája van a gyógyításnak: a kezeléseket, így a sugárterápiát is tudományos bizonyítékokra kell alapozni. Az új paradigma intenzív klinikai kutatást indított el az emlőrák sugárkezelésében is. Az új eredmények igazolták, hogy a szisztémás kezeléseket mellett is szükség van a sugárkezelésre, mert azok nem elég hatékonyak a lokoregionális recidívák megelőzésében (15). A besugárzás, mastectomia és emlőmegtartó műtét után, a lokoregionális recidívák megelőzésével a daganat-specifikus túlélést is javítja (4, 5, 32, 33, 39, 48). A hatása hasonló ahhoz, mint ami szisztémás kezelésekkal elérhető, állapította meg már 1998-ban a Pittsburgh-ben összehívott konszenzus konferencia (23).

Eleddig a klinikai gyakorlatban ún. hagyományos klinikai és patológiai prognosztikai faktorokat használtak a daganat biológiai agresszivitásának meghatározásához, a sugárterápia indikálásához és a terápiás hatás felmérésére (1. táblázat). A sugárterápia haszna (a lokoregionális kontroll vagy túlélés százalékos javulása) az egyes prognosztikai csoportokban változatos, és sok olyan beteg kapott kezelést, akiknél a sugárterápia elhagyásakor sem alakult volna ki recidíva. Korai invazív emlőrákban az adjuváns sugárkezelés elhagyásakor a lokoregionális recidívák átlagos gyakorisága 20–40%. Így a sugárterápia a betegek 60–80%-ánál felesleges kezelést jelent (4, 10, 13, 41).

A laboratóriumi technológia és a molekuláris biológia gyors fejlődése az utóbbi tíz évben lehetővé tette, hogy a genetikai és molekuláris markereket mint prognosztikai és prediktív faktorokat alkalmazzuk az emlőrák kezelésében. Az ER-t, PgR-t és HER-2-t már

1. táblázat. Lokális recidíva prognosztikai és prediktív faktora az emlőrák sugárkezelésében

Hagyományos faktor	Prognosztikai	Prediktív
Életkor	igen	
T-státusz	igen	
N-státusz	igen	
Szövettani grade	igen	
MAI (mitotikus aktivitási index)	igen	
Lymphovascularis invasio	igen	
Reszekciós szél állapota	igen	
Molekuláris marker*	Prognosztikai	Prediktív
p53 tumorszuppresszor gén	igen	igen
Cyclin D1 onkogén	igen	
CK19 luminalis citokeratin	igen	
Bcl-2 apoptózisfaktor	igen	igen
Ki-67 proliferációs marker	igen	
VEGF angiogenezis-faktor	igen	
HER-2/neu	igen	igen
ER-státusz	igen	igen
PgR-státusz	igen	igen

\* Az eredmények ellentmondásosak, gyakran nem validálhatók (19, 28).

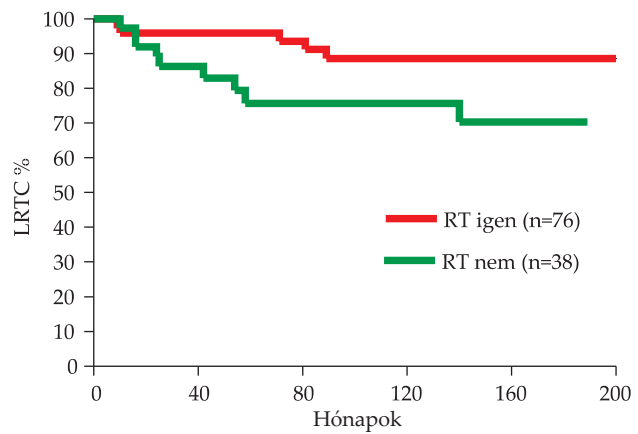
rutinszerűen használjuk szisztémás kezeléseknél a terápiás döntéshozatalhoz (43). A potenciális molekuláris és genetikai markereket elsősorban mint a távoli áttétképződés és daganat-specifikus túlélés prognosztikai faktorait tanulmányozzák. Lokoregionális recidíva és sugárkezelés vonatkozásában jelentőségük még kevésbé ismert (19). A leggyakrabban vizsgáltakat az 1. táblázat ismerteti. Az emlőrák heterogén betegség és a válasz sugárterápiára szintén heterogén lehet. A különböző biológiai markerekkel a heterogenitás jellemezhető, így a prognózis és terápiás érzékenység jobban megítélhető. Többek között, hasznosak lehetnek olyan betegek azonosításában, akiknél nem szükséges sugárkezelés vagy a nagy kockázat miatt emelt dózisu kezelés indokolt, azaz egyénre szabottabbá tehetik a kezelést. Az utóbbi években sok száz tanulmány foglalkozott a tumormarkerek onkológiai jelentőségével. Ennek ellenére a napi klinikai gyakorlatban használható markerek száma „szánalmasan” kevés, állapította meg az NCI-EORTC munkacsoportja 2005-ben (28). A vizsgálatok minőségének biztosításához a munkacsoport ajánlásokat dolgozott ki. Az ellentmondásos eredmények leggyakoribb oka: alacsony mintaszám, nem standardizált laboratóriumi módszerek, a reprodukálhatóság hiánya, nem megfelelő statisztikai elemzés.

## SUGÁRKEZELÉS MÓDOSÍTOTT RADIKÁLIS MASTECTOMIA UTÁN

Régóta ismert, hogy az adjuváns sugárkezelés hatásos eljárás a lokális-regionális recidívák megelőzésében korai invazív emlőrákban. Az utóbbi évek randomizált klinikai vizsgálatait az is igazolták, hogy kapcsolat van a lokális tünetmentesség és a túlélés között, mert a betegség helyi kiújulása forrása lehet távoli szóródásnak (2, 32, 33, 39). Arriagada és mtsai tanulmányában (2) a módosított radikális mastectomia után adott sugárkezelés szignifikánsan csökkentette a lokoregionális recidívák és távoli áttétek gyakoriságát nyirokcsomó-pozitív betegeknek. Ebben a vizsgálatban a betegek nem kaptak adjuváns szisztémás kezelést, így a javulást egyedül a besugárzás okozta. Recht A. a cikkhez írt méltatásában azt fejtegette, hogy az 1990-es évektől már a nyirokcsomó-negatív betegek is kapnak szisztémás kezelést, és ez megkérdőjelezheti az adjuváns sugárterápia alkalmazásának szükségességét (40). Másik három (32, 33, 39) randomizált vizsgálatban a módosított radikális mastectomia után már valamennyi beteg kapott szisztémás kezelést, és a besugárzás a primer tumor méretétől, az infiltrált nyirokcsomók számától és a hisztológiai grade-től függetlenül javította a lokoregionális daganatkontrollt és a túlélést. Az eredmények azonnali hatással voltak a klinikai gyakorlatra. Teljes az egyetértés, hogy indokolt a mastectomia utáni sugárkezelés, ha négy vagy több infiltrált nyirokcsomó van az axillában. A három randomizált vizsgálatban (32, 33, 39) akkor is magas volt a lokoregionális recidívák aránya (30–33%) a nem sugárkezelt karon, ha csak 1–3 nyirokcsomóban volt áttét. Más tanulmányokban jóval alacsonyabb volt a recidívák gyakorisága a sugárkezelés elhagyásakor. A sikertelen validálás miatt további vizsgálatot javasolnak a sugárkezelés rutinszerű alkalmazásához olyan betegeknek, akiknél 1–3 pozitív nyirokcsomót találtak (41).

A nevezett három tanulmány (32, 33, 39) egyikében sem vizsgálták a lokoregionális recidívák gyakoriságát a nyirokcsomó-státusz és a primer daganat méretének kombinálásával képzett alcsoportokban. Eredményeink szerint (13) az 1–3 pozitív nyirokcsomóval rendelkező betegeknek a primer tumor mérete (T1 vs. T2) független prediktora a lokoregionális recidíva kockázatának. A T1-es alcsoportban sugárkezeléssel és annak hiányában is alacsony, 9%-os volt a lokoregionális recidíva 15 éves valószínű gyakorisága. T2-es betegeknek (1. ábra) a gyakoriság a besugárzás elhagyásakor 30% és sugárkezelés után 10% volt (RR: 0,3;  $p=0,02$ ). Továbbá, a besugárzás elmaradásakor a fiatalabb kor ( $\leq 45$  vs.  $>45$  év) is szignifikánsan növelte a lokoregionális recidíva kockázatát (RR: 3,4). A Brit Kolumbiai Egyetem tanulmányában szintén magas, 20% feletti volt a lokoregionális recidívák aránya a sugárkezelés elmaradásakor, ha a beteg 45 évnél fiatalabb vagy a primer tumor T2-es volt (46).

A két dán randomizált vizsgálatban (32, 33) utólag elvégezték az emlőrák molekuláris osztályozását és az



1. ábra. 15 éves lokoregionális tumorkontroll (LRTC) mastectomia utáni sugárkezelés (RT) szerint 1–3 pozitív nyirokcsomóval rendelkező és T2-es státuszú betegeknek: RT után 90%, RT elhagyásakor 70% ( $p=0,02$ )

eredményeket mostanában közölték (26). A mastectomia utáni sugárterápia a túlélést szignifikánsan csak a jó prognosztikai markerekkel (hormonreceptor-pozitív és HER-2-negatív tumor: luminalis A típus) rendelkező betegeknek javította. A receptor-negatív és HER-2-pozitív (HER-2 típus) betegeknek a besugárzás nem csökkentette a daganatos elhalálozás kockázatát. Továbbá a lokoregionális recidíva kockázatát is szignifikánsan kevésbé csökkentette a sugárkezelés receptor-negatív tumoroknál, mint receptor-pozitívoknál, valamint a bazális („triple” negatív: ER-, PgR- és HER-2-negatív) és HER-2 típusnál, mint a luminalis A típusnál. A dán vizsgálok a klasszikus klinikai faktorok és biomarkerek kombinálásával kialakított rizikócsoportok szerint is végeztek retrospektív elemzést (25). A jó prognosztikai csoportban (legfeljebb 3 pozitív nyirokcsomó,  $<2$  cm-es tumor, Grade 1, ER- és PgR-pozitív, HER-2-negatív) a sugárkezelés 11%-kal csökkentette a lokoregionális recidívák 5 éves gyakoriságát, és szintén 11%-kal a 15 éves mortalitás arányát. A rossz prognosztikai csoportban ( $>3$  pozitív nyirokcsomó,  $>5$  cm-es daganat, Grade 3) a lokoregionális recidívák 5 éves gyakoriságának csökkentése jelentős, 36%-os volt, de ez a nagymértékű csökkenés nem eredményezte a mortalitás javulását (15 évnél 0%). Tapasztalatunk szerint, 1–3 nyirokcsomó-pozitív posztmenopauzás betegeknek, tamoxifenhez sugárkezelés hozzáadása tovább csökkenti a lokoregionális recidívák kockázatát, de a sugárkezelés elhagyásakor sem túl gyakori a recidíva: 9 vs. 12% (13). A pozitív HER-2-státusz egyértelműen negatív prediktora a túlélésnek, de a szisztémás- és sugárkezeléssel szembeni rezisztenciával kapcsolatos eredmények még ellentmondásosak (3, 22, 38).

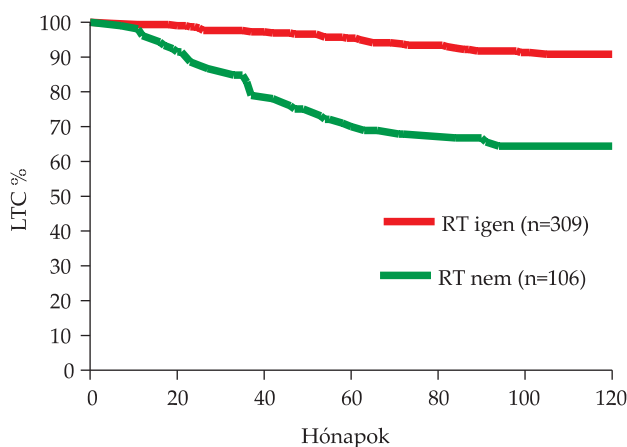
A mastectomia utáni lokális (mellkasfali) recidíva növeli a rák-specifikus elhalálozás kockázatát, és általában rossz kimenetelt jelez. A lokális recidíva utáni túlélés kockázati tényezőit vizsgáló tanulmányunkban az iniciális nyirokcsomó-pozitivitás, a műtéttől a recidíva kialakulásáig eltelt rövid idő ( $\leq 24$  hónap) és a kiterjedt elváltozások (multiplex, diffúz terjedés) ne-

gatív prediktorai voltak a túlélésnek. Szoliter hegreidívával és negatív nyirokcsomó-státusszal a 10 éves túlélés 85% volt (11). Haffty és mtsai (20) a mellkasfali recidíva molekuláris markereinek hatását is vizsgálták a kórlefolyásra. A negatív PgR- és a pozitív p53-státusz rossz prognózist jelzett, a HER-2-pozitivitás pedig erős prediktora volt a betegség ismételt gyors kiújulásának.

## SUGÁRKEZELÉS EMLŐMEGTARTÓ MŰTÉT UTÁN

Az utóbbi évtizedek klinikai vizsgálatai bizonyították, hogy korai invazív (I–II. stádium) emlőrákban a mastectomiát helyettesítheti a daganat széles kimetszése (emlőmegettartó műtét) és a maradék emlő besugárzása, mivel a túlélés hasonló (5, 7). Az ipsilateralis emlő sugárkezelése harmadára-negyedére csökkenti a daganat lokális kiújulásának kockázatát (8, 48). Tizenhárom randomizált vizsgálat meta-analízise szerint (48) a sugárkezelés elhagyása az elhalálozás arányát is szignifikánsan, 7%-kal növelte.

Tanulmányunkban (10) a maradék emlőre adott 50 Gy sugárkezelés egynegyedére csökkentette a lokális recidíva kockázatát (2. ábra). A recidíva gyakorisága prognosztikai faktorok szerint változott (tartomány: 9–29%), de kis kockázatú csoportot, ahol a besugárzás mégis mellőzhető lenne, nem sikerült meghatározni. Többváltozós regressziós modellben a sugárkezelés elhagyása, a kiterjedt intraductalis komponens és a fiatalabb kor ( $\leq 40$  év) független negatív prediktora maradt a lokális tünetmentességnek. Randomizált klinikai vizsgálatunkban (36) a daganatágyra adott megemelt dóziszú sugárkezelés (50 Gy az egész emlőre majd 16 Gy „boost” a tumorágyra) szignifikánsan javította a lokális tumorkontrollt ( $p=0,049$ ). Multivariációs analízisben a fiatalabb kor ( $\leq 40$  év), a pozitív sebészi szél és a magas mitotikus aktivitás független negatív prediktora maradt a lokális tumormentességnek. A klinikai gyakor-



2. ábra. Emlőmegettartó műtét után a sugárkezelés (RT) egynegyedére csökkentette a lokális recidíva kockázatát (relatív kockázat: 0,25;  $p<0,0001$ ). Sugárkezelés után a 10 éves lokális tumorkontroll (LTC) 91%, míg sugárkezelés nélkül 63%

latban a fiatalabb kor és a pozitív sebészi szél abszolút indikációja a megemelt dóziszú sugárkezelésnek emlőmegettartó műtét után.

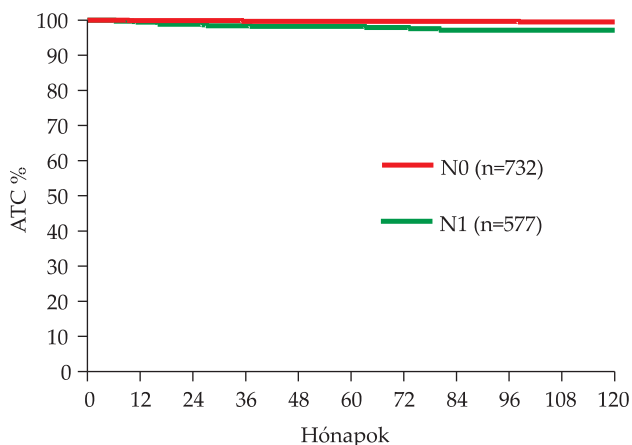
Az utóbbi években a molekuláris markerek hatását is vizsgálják a lokális recidívára emlőmegettartó kezelésnél (6, 19, 21, 44, 50). Mi nem találtunk összefüggést a hormonreceptor-státusz és a lokális relapszus kockázata között (36). Hasonló megfigyelésről számolt be a milánói emlőrak munkacsoport is (44). A Leideni Egyetem kutatói viszont azt találták, hogy a hormonreceptor-negatív daganatoknál gyakoribb a lokális recidíva (6). A New Jersey Rákintézet tapasztalata szerint a háromszoroson negatív típus (ER-, PgR- és HER-2-negatív), az összes többihez viszonyítva, közel kétszeresére emeli a daganatos elhalálozás kockázatát, de a lokális kontrollra nincs szignifikáns hatással (21). A Massachusetts General Hospital-ben az emlőmegettartással kezelt betegek daganatait utólag szintén osztályozták molekulárisan. Legmagasabb volt a lokális recidíva aránya a HER-2 (ER-, PgR-negatív, HER-2-pozitív) és a basalis (ER-, PgR- és HER-2-negatív) típusban (31). A két utóbbi vizsgálat eredménye ellentmondásos. Tapasztalatunk szerint tamoxifennel kezelt posztmenopauzális betegeknek is magas a lokális recidíva aránya a sugárkezelés elhagyásakor, de a besugárzás a kockázatot egynegyedére csökkenti (10). A HER-2-pozitív daganatok gyakrabban recidiválnak besugárzás után és a sugárkezelés elmaradásakor is. Tehát prognosztikai és prediktív faktor is, de az eredmények szintén ellentmondásosak (19). Trastuzumab-kezelés csökkenti a távoli áttétek és a lokoregionális recidívák kialakulásának kockázatát is. A pittsburgh-i vizsgálatban valamennyi beteg kapott besugárzást. A trastuzumab 22%-ról 12%-ra csökkentette a lokoregionális recidíva gyakoriságát (42). A Bcl-2-pozitív tumorok rezisztensebbek kemoterápiával és sugárkezeléssel szemben is, és szignifikánsan növelik a lokális recidíva kockázatát. A Yale Egyetem betegeinél a Bcl-2 független prediktora volt a lokális tünetmentességnek, a pozitivitás közel háromszorosára növelte a kockázatot (50). A p53-pozitivitás szintén növeli a lokális recidíva kockázatát, de prediktív értéke (csökkent sugárérzékenység) ellentmondásos (19). A CK-19 hiánya negatív prediktora a lokális tünetmentességnek. Az egyik vizsgálatban hiánya a fiatalabb betegeknél (25–49 év) több mint háromszorosára növelte a lokális recidíva kockázatát (35).

Az ipsilateralis emlőrecidíva – kisebb mértékben, mint a mellkasfali – szintén növeli az emlőrak-specifikus elhalálozás kockázatát (49). Eredményeink szerint (9, 11) a fiatalabb kor ( $\leq 40$  év), a primer műtéttől a recidíva megjelenéséig eltelt rövid idő ( $\leq 24$  hónap), a valódi recidíva (szemben az új primer tumorról) és a nagyobb méretű ( $> 2$  cm) recidíva negatív prediktorai a recidíva utáni túlélésnek. Új primer tumorról vagy kisméretű recidívával a 10 éves túlélés 88% illetve 81% volt. Az egyéges osztályozás szabályainak hiányában az új primer tumor aránya széles határok (15–50%) között változik a közleményekben (11). A génexpressziós profil meghatá-

rozásával a recidíva jellemezhető és pontosabban osztályozható: valódi recidíva vagy új primer tumor (18). Vizsgálataink szerint (9, 11) a „salvage” műtét típusának (mastectomia vagy ismételt emlőmegtartás) nincs szignifikáns hatása a túlélésre. A kisebb ( $\leq 2$  cm) recidívák ismételt széles kimetszéssel sikeresen kezelhetők. A 10 éves túlélés 81% volt „salvage” mastectomia és lumpectomia után is. Újabban a molekuláris markerek hatását is vizsgálják a recidíva kezelése utáni túlélésre. A New Jersey Rákintézet tanulmányában a háromszorosan negatív típus (ER-, Pgr- és HER-2-negatív) hatszorosára emelte a távoli áttétképződés kockázatát (34).

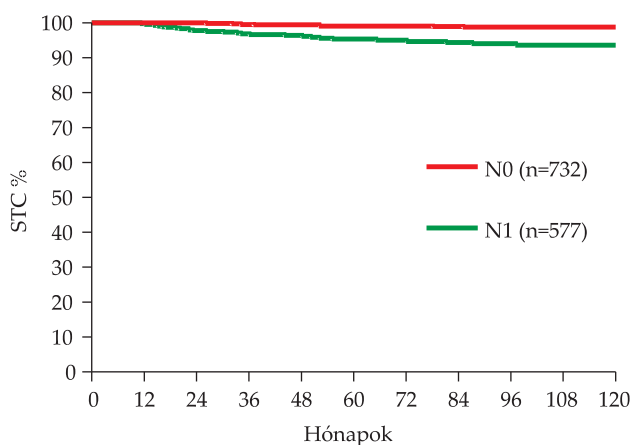
## A REGIONÁLIS SUGÁRKEZELÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE

A lokoregionális recidívák döntő többsége axillaris disszekció után lokálisan alakul ki (mellkasfal vagy maradékemlő), ezért vitatott az axillaris/supraclavicularis régió adjuváns sugárkezelésének értéke. Kérdés, hogy a regionális kezelés mennyivel javíthatja az eredményeket (16, 24, 41).



3. ábra. 10 éves axillaris tumorkontroll (ATC) nyirokcsomó-negatív (99,5%) és nyirokcsomó-pozitív (97,2%) betegeknél (relatív kockázat: 6,3;  $p=0,001$ )

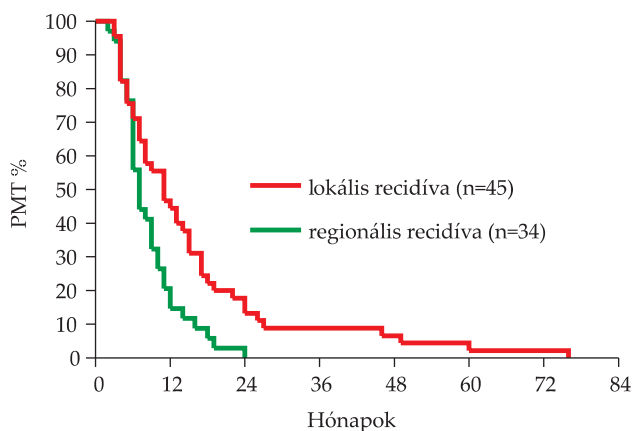
Eredményeink szerint (17) az axillaris recidíva 10 éves valószínű aránya nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív betegeknél is alacsony (2,8 és 0,5%, 3. ábra). Az axillaris recidívák gyakoriságát az eltávolított nyirokcsomók száma is szignifikánsan befolyásolta ( $\leq 5$  vs.  $>5$  nyirokcsomó: recidíva aránya 4,3 és 1,2%;  $p=0,01$ ). A többi vizsgált tényező (a nyirokcsomóáttét kiterjedése, a daganat mérete, T- és N-státusz kombinálása, hisztológiai típus) nem volt lényeges hatással az axillaris recidíva gyakoriságára. Nyirokcsomó-pozitív betegeknél, ha kevesebb mint hat nyirokcsomó került eltávolításra, az axillaris recidíva 10 éves valószínű gyakorisága sugárkezeléssel 0% és sugárkezelés elmaradásakor 8,3% volt. Elégtelen axillaris disszekció nyirokcsomó-pozitív betegeknél indokolja a sugárkezelést, emlőmegtartó műtét és mastectomia után is. Az axillaris



4. ábra. 10 éves supraclavicularis tumorkontroll (STC) az axillaris status szerint: N0 (98,8%), vs. N1 (93,7%) (relatív kockázat: 5,5;  $p=0,0001$ )

nyirokcsomók involváltsága lényeges hatással volt a supraclavicularis recidívák gyakoriságára (4. ábra), de a primer tumor méretének és szövettani típusának nem volt szignifikáns hatása. A sugárkezelés elmaradásakor gyakori volt a recidíva, ha az axillában több mint három nyirokcsomó volt infiltrált vagy az áttét mérete  $\geq 2$  cm volt (10% és 37,5%). Kiterjedt axillaris nyirokcsomóáttét javallata a supraclavicularis régió adjuváns sugárkezelésének (17).

A lokoregionális recidívák megelőzése adjuváns besugárással javítja a túlélést, mert a műtét után visszamaradt daganatsejtek forrásai lehetnek távoli szóródásnak. Az adjuváns besugárzás túlélésjavító hatását vizsgáló tanulmányokban a betegek teljes – lokális és regionális – sugárkezelést kaptak. Így nem állapítható meg, hogy a lokális vagy regionális recidíva vagy mindkettő megelőzése okozta a túlélés javulását (2, 4, 5, 32, 33, 39, 41). A primer műtétet és adjuváns besugárást követő távoli áttétes betegeknél célváltozós (adott daganatos események közötti intervallum) vizsgálattal közvetett bizonyítékot kerestünk a kérdés megválaszolására (14). Az összes beteg vonatkozásában a lokoregionális recidíva és a távoli áttét megjelenése közötti idő lényegesen



5. ábra. Postmetastaticus túlélés (PMT) az első relapszus – lokális vagy regionális – helye szerint. Medián túlélés 11 hónap és 7 hónap, azonos sorrendben (relatív kockázat: 1,37;  $p=0,01$ )

rövidebb volt, mint a primer műtét és a lokoregionális recidíva kialakulása közötti intervallum ( $p < 0,0001$ ). A jelenség arra utal, hogy a betegek többségénél a daganatos szóródás már a műtét előtt kialakult. A megrövidült intervallumot a recidíva anatómiai helye szerint is elemezve, a megrövidülés inkább a regionális recidívára volt jellemző, mint a lokálisra (8 vs. 16 hónap). A postmetastaticus túlélés is rövidebb volt, ha a távoli áttét regionális és nem lokális recidíva után alakult ki (5. ábra). A regionális recidívát jellemző megrövidült intervallumok arra utalnak, hogy az esetek többségében nincs oki kapcsolat a regionális recidíva és a távoli szóródás között, azok egymástól független események. A regionális recidíva inkább markere, mint forrása a daganatos szóródásnak. Valószínű, hogy az adjuváns sugárkezelés hatására bekövetkező túlélésjavulás a lokális (mellkasfal és ipsilateralis emlő) recidívák megelőzésével kapcsolatos.

## ADJUVÁNS SUGÁRKEZELÉS KÉSŐI SZÖVŐDMÉNYEI

Ma már a minőségi individuális besugárzástervezéssel a szív és a tüdő károsodása elkerülhető (29, 30, 47). Mastectomia után a műtéti lebeny-mellkasfal és emlőmegtartó műtét után az ipsilateralis emlő céltérfogatnak számít, és teljes dózissal kezeljük. Így a bőr-kötőszövet és az emlőparenchyma károsodása elkerülhetetlen.

Prospektív klinikai vizsgálatunkban a maradék emlőre adott 50 Gy vagy 50 Gy és 16 Gy boost után Grade 3 bőrkárosodás csak a betegek 3 illetve 4%-ánál alakult ki. A Grade 3 fibrózis aránya szintén 3% és 4% volt (37). A kozmetikai eredményt lényegesen rontó progresszív fibrózist nem észleltünk. A subcutan fibroblasztok génextpressziós profiljának meghatározásával a fibrózisra különösen hajlamos betegek azonosíthatók (1). Egy másik tanulmányunkban (27) a maradék emlőben kialakuló zsírnekrozis klinikai vonatkozásait vizsgáltuk. A tünetmentes zsírnekrozis gyakorisága az egész emlő teleterápiája (50 Gy), a tumorágy brachyterápiája ( $7 \times 5,2$  Gy) és a tumorágy elektronbesugárzása (50 Gy) után 20%, 25% és 10% volt. A tüneteket (fájdalom) okozó zsírnekrozis aránya azonos sorrendben a következő volt: 9%, 11% és 8%. Az aszimptomatikus zsírnekrozisnak nincs klinikai jelentősége. A tüneteket okozó zsírnekrozis általában műtéti megoldást igényel, és rosszabb kozmetikai eredménnyel jár.

A primer daganat széles kimetszése és besugárzás után az ipsilateralis emlőben kialakuló angiosarcoma előre nem látott súlyos következménye az emlőmegtartó kezelésnek. Emlőmegtartással kezelt betegeknél szignifikánsan emelkedett az angiosarcoma kialakulásának kockázata (45, 51). A karödéma elsődleges kockázati tényezője a felső végtagon mastectomia után kialakuló angiosarcomának. Ilyen esetekben a sugárkezelésnek csak indirekt szerepe van, a nyirokpangás

kialakulását elősegíti. Nem tudjuk, hogy az ipsilateralis emlősarcomát a besugárzás vagy a nyirokpangás okozza-e, vagy multifaktoriális eredetű (45). Emlőmegtartással kezelt betegeinknél az angiosarcoma gyakorisága 0,14% volt. Primer kezeléssel (műtét és besugárzás) kapcsolatos emlőödémát 63%-ban észleltünk, és Grade 2-3 fibrózis valamennyi betegnél kialakult. A 2 éves túlélés 18% volt. Az elváltozás kiterjedése (unifokális vs. multifokális) szignifikáns hatással volt a túlélésre (12). A primer kezelések által okozott ödéma és fibrózis valószínűleg hozzájárul a másodlagos angiosarcoma kialakulásához. A bőrváltozások korai felismerése fontos, a betegség kiterjedésének prognosztikai jelentősége van.

## KÖVETKEZTETÉSEK

Korai invazív (I–II. stádium) emlőrákban az adjuváns sugárkezelés – módosított radikális mastectomia és emlőmegtartó műtét után – szignifikánsan csökkenti a lokoregionális recidívák gyakoriságát. Hagyományos klinikai és patológiai jellemzőket használva a betegek a lokoregionális recidíva kockázata szerint csoportosíthatók. A sugárkezelés haszna csoportonként változik, de minden csoportban jelentős a túlkezelte betegek aránya, mert a betegek jelentős részénél a sugárkezelés elhagyásakor sem alakul ki lokoregionális recidíva. Molekuláris markerek használatával a daganatos betegség agresszivitása és a terápiás válasz pontosabban meghatározható, egyénre szabottabbá tehetik a kezelést. Az utóbbi években több száz közleményben vizsgálták a molekuláris markerek klinikai alkalmazhatóságát, de az eredmények még ellentmondásosak. A sugárterápiás klinikai gyakorlathoz elsősorban a HER-2, ER és PgR expressziójával kapcsolatos eredmények validáltak. A kezelések optimalizálásához molekuláris markerekre alapozott prospektív klinikai vizsgálatok szükségesek.

Az adjuváns sugárkezelés a rák-specifikus túlélést is javítja, mert a műtét után visszamaradt daganatsejtek távoli szóródás forrásai lehetnek. Az axillaris és supraclavicularis recidíva inkább markere, mint forrása az áttétképződésnek. A túlélés javulását valószínűleg a lokális (ipsilateralis emlő és mellkasfal) recidíva megelőzése okozza.

A betegek egy részénél a sugárkezelés után is kialakul lokális recidíva. Jó prognosztikai faktorokkal (idősebb kor: >40 év, kezdetben negatív nyirokcsomó-státusz, hosszabb idő a recidíva kialakulásáig: >24 hónap) a recidíva kezelése utáni elhalálozás kockázata kisebb.

A korszerű sugárkezelési technikával a szív és tüdő lényeges károsodása elkerülhető. Súlyosabb atrófiás dermatitis és fibrózis ritka, és a kozmetikai eredmények jók. Emlőmegtartó kezelés után az ipsilateralis emlőben kialakuló angiosarcoma gyakorisága két ezrelék alatt van, de az elhalálozási arány nagyon magas.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet és hálámat fejezem ki idézett szerzőtársaimnak, a Sugárterápiás Osztály orvosainak, fizikusainak, szakasszisztenseinek és nővéreinek a klinikai kutatással kapcsolatos áldozatos munkájukért.

## IRODALOM

- Alsner J, Radningen OK, Overgaard J. Differential gene expression before and after ionizing radiation of subcutaneous fibroblasts identifies breast cancer patients resistant to radiation-induced fibrosis. *Radiother Oncol* 83:261–266, 2007
- Arriagada R, Rutqvist E, Mattsson A, et al. Adequate locoregional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 13:2869–2878, 1995
- Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* 9:606–616, 2004
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 366:2087–2106, 2005
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 355:1757–1770, 2000
- Elkhuizen PH, Voogd AC, van der Broek LC, et al. Risk factors for local recurrence after breast-conserving therapy for invasive carcinomas: A case-control study of histological factors and alterations in oncogene expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:73–83, 1999
- 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. *N Engl J Med* 347:1233–1241, 2002
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al. Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trials comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 333:1456–1461, 1995
- Fodor J. Emlőmegettartó kezelés korai invazív emlőrákban: a lokális recidíva kezelése utáni túlélés prognosztikai faktora. *Magyar Onkológia* 51:127–131, 2007
- 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
- Fodor J, Major T, Polgár C, et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast* 17:302–308, 2008
- Fodor J, Orosz Z, Szabó É, et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: Our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 54:499–504, 2006
- 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
- Fodor J, Polgár C, Major T, et al. The time-course of metastases from breast cancer after mastectomy and breast-conserving surgery with and without isolated local-regional recurrence. *Breast* 11:53–57, 2002
- Fodor J, Polgár Cs, Németh Gy. Az operábilis emlőrák bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: az 1990-es évek eredményeinek elemzése. *Orvosi Hetilap* 141:1551–1555, 2000
- Fodor J, Polgár Cs, Péley G, és mtsai. Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések. *Orvosi Hetilap* 142:1941–1950, 2001
- 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
- Goldstein NS, Vicini FA, Hunter S, et al. Molecular clonality determination of ipsilateral recurrence of invasive breast carcinomas after breast-conserving therapy: Comparison with clinical and biological factors. *Am J Clin Pathol* 123:679–689, 2005
- Haffty BG. Molecular and genetic markers in the local-regional management of breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 12:329–340, 2002
- Haffty BG, Hauser A, Choi DH, et al. Molecular markers for prognosis after isolated postmastectomy chest wall recurrence. *Cancer* 100:252–263, 2004
- Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:5652–5657, 2006
- Hamilton A, Piccart M. The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: A review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2. *Ann Oncol* 11:647–663, 2000
- Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:989–990, 1999
- Kurtz J for the EUSOMA Working Party. The curative role of radiotherapy in the treatment of operable breast cancer. EUSOMA Guidelines. *Eur J Cancer* 38:1961–1974, 2002
- Kyndi M, Overgaard M, Nielsen HM, et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: A subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 90: 74–79, 2009
- Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 26:1419–1426, 2008
- Lövey K, Fodor J, Szabó É, et al. Fat necrosis after partial-breast irradiation with brachytherapy or electron irradiation versus standard whole-breast radiotherapy – 4-year results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:724–731, 2007
- McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. REporting recommendations for tumor 'MARKer prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst* 97:1180–1184, 2005
- Major T, Fröhlich G, Lövey K, et al. Dosimetric experience with accelerated partial breast irradiation using image-guided interstitial brachytherapy. *Radiother Oncol* 90:48–55, 2009
- Major T, Skriba Z, Varjas G, Fodor J. Emlődaganatos betegek külső besugárzási terveinek dozimetriai vizsgálata: a dóziselőírás megválasztásának jelentősége. *Magyar Onkológia* 49:235–243, 2005
- Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast conserving therapy. *J Clin Oncol* 26:2373–2378, 2008
- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy for high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 337:949–955, 1997
- Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 353:1641–1648, 1999
- Parikh RR, Housman D, Yang Q, et al. Prognostic value of triple-negative phenotype at the time of locally recurrent conservatively treated breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1056–1063, 2008
- Prikh RR, Yang Q, Higgins SA, et al. Outcomes in young women with breast cancer of triple-negative phenotype: the prognostic significance of CK19 expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:35–42, 2008
- 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

37. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1173–1181, 2004
38. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 354:2103–2111, 2006
39. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 337:956–962, 1997
40. Recht A. The return (?) of postmastectomy radiotherapy. *Editorial, J Clin Oncol* 13:2861–2864, 1995
41. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 19:1539–1569, 2001
42. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353:1673–1684, 2005
43. Schnitt SJ. Traditional and newer pathologic factors. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30:22–26, 2001
44. Silvestrini R, Daidone MG, Luisi A, et al. Biologic and clinicopathologic factors as indicators of specific relapse types in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 13:697–704, 1995
45. Strobbe LJ, Peterse HL, van Tinteren H, et al. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat* 47:101–109, 1998
46. 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
47. Varjas G, Pazonyi B, Forgács Gy. Számítógépes besugárzástervezés: visszatekintés és korszerű módszerek. *Magyar Onkológia* 49:245–249, 2005
48. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 96:115–121, 2004
49. Wapnir IL, Anderson SJ, Mamounas EP, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 24:2028–2037, 2006
50. Yang Q, Moran SM, Haffty BG. Bcl-2 expression predicts local relapse for early-stage breast cancer receiving conserving surgery and radiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* (Epub ahead of print), 2008
51. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:1832–1840, 2002