

# Akcelerált parciális konformális külső emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után - fázis II prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményei

Mózsa Emőke<sup>1</sup>, Polgár Csaba<sup>1</sup>, Fröhlich Georgina<sup>1</sup>, Major Tibor<sup>1</sup>, Jánváry Levente<sup>2</sup>, Lövey Katalin<sup>3</sup>, Sulyok Zoltán<sup>4</sup>, Takácsi Nagy László<sup>1</sup>, Fodor János<sup>1</sup>, Kásler Miklós<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest, <sup>2</sup>Liège University Hospital, Department of Radiotherapy, Liège, Belgium, <sup>3</sup>State Hospital Krems, Department of Radiooncology, Krems an der Donau, Ausztria, <sup>4</sup>Országos Onkológiai Intézet, Daganatsebészeti Központ, <sup>5</sup>Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A munka célja korai invazív emlőrák konzervatív műtete után a háromdimenziós konformális radioterápiával (3D-KRT) végzett akcelerált parciális emlőbesugárzás (APERT) bevezetése és az előzetes klinikai eredmények bemutatása. 2006. december és 2011. február között 45, I-II. stádiumú, helyi kiújulás szempontjából alacsony kockázatú emlődaganat miatt parciális masztektómiával kezelt betegnél a műtét során titán klipekkel jelöltük a tumorágy széli részeit. A posztoperatív akcelerált parciális emlőbesugárzást 3D-KRT-val végeztük 3-5 non-koplanáris mező használatával. Az APERT dózisa 36,9 Gy (9 x 4,1 Gy) volt, napi két frakcióval, 5 egymást követő napon. A jelen feldolgozásban az első 30, minimálisan 1 évig követett betegnél elemeztük az akut és késői irradiációs mellékhatásokat és a kozmetikai eredményeket. A 25,2 hónapos átlagos követési idő alatt lokoregionális kiújulást és távoli áttétet nem észleltünk. Kiváló, jó, megfelelő és rossz kozmetikai eredményt azonos sorrendben 10 (33,3%), 16 (53,4%), 4 (13,3%) és 0 (0%) betegnél tapasztaltunk. Grade 2 vagy súlyosabb akut mellékhatást nem észleltünk. A késői szövődmények közül grade 1 fibrózis 4 (13,3%), grade 2 teleangiectázia 1 (3,3%), tünetmentes zsírnekrózis pedig 5 betegnél (16,7%) alakult ki. Grade 3-4 késői mellékhatást nem észleltünk. A 3D-KRT-val végzett APERT reprodukálható, könnyen kiszolgáltatható kezelés a jó prognózisú, korai invazív emlőrák konzervatív műtete után. Előzetes eredményeink biztatóak, a korai és középtávú irradiációs mellékhatások aránya alacsony, a kozmetikai eredmények kiválóak. Magyar Onkológia 56:235-241, 2012

**Kulcsszavak:** akcelerált parciális emlőbesugárzás, háromdimenziós konformális külső sugárkezelés, korai emlőrák, emlőmegtartó műtét

The aim of the study was to implement accelerated partial breast irradiation (APBI) by means of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) following breast-conserving surgery (BCS) for early-stage breast cancer. Between December 2006 and February 2011, in 45 cases of low-risk, stage I-II breast cancer the tumour bed was marked with titanium clips during BCS. Postoperative APBI was given by means of 3D-CRT using 3 to 5 non-coplanar fields. The total dose of APBI was 36.9 Gy (9 x 4.1 Gy) using a twice-a-day fractionation over 5 consecutive days. Early and late radiation side effects and cosmetic results were analysed for the first 30 patients with a minimum follow-up of 1 year. At a mean follow-up of 25.2 months neither loco-regional nor distant failure was observed. Excellent, good, fair, and poor cosmetic outcome was detected in 10 (33.3%), 16 (53.4%), 4 (13.3%), and 0 (0%) patients, respectively. Grade 2 or worse acute side effect was not observed. Grade 1 fibrosis, grade 2 teleangiectasia and asymptomatic fat necrosis occurred in 4 (13.3%), 1 (3.3%) and 5 (16.7%) patients, respectively. No grade 3-4 late side effects were detected. 3D-CRT is a reproducible and feasible technique for the delivery of APBI following conservative surgery for the treatment of low-risk, early-stage invasive breast carcinoma. The preliminary results are promising, early- and mid-term radiation side effects are rare, and cosmetic results are excellent.

Mózsa E, Polgár C, Fröhlich G, Major T, Jánváry L, Lövey K, Sulyok Z, Takácsi Nagy L, Fodor J, Kásler M. Accelerated partial breast irradiation with three-dimensional conformal external beam radiotherapy following breast-conserving surgery - Preliminary results of a phase II clinical study. Hungarian Oncology 56:235-241, 2012

**Keywords:** accelerated partial breast irradiation, three-dimensional conformal external beam radiotherapy, early-stage breast cancer, breast-conserving surgery

Levelezési cím: Dr. Mózsai Emőke, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9. Telefon: (06-1) 224-8600/3190, Fax: (06-1) 224-8680, e-mail: emozsa@gmail.com

Közlésre érkezett: 2011. június 10. • Elfogadva: 2012. január 11.

## BEVEZETÉS

Korai invazív emlőrákban a szervmegtartó műtét és a teljes maradék emlő posztoperatív sugárkezelése általánosan elfogadott, standard kezelés (7, 22, 33). Számos prospektív, fázis I–II klinikai vizsgálat igazolta ugyanakkor, hogy megfelelően válogatott korai stádiumú, alacsony rizikójú emlődaganatok esetén a csak a tumorágyra és közvetlen környezetére korlátozott, ún. akcelerált parciális emlőbesugárzással (APERT) is megfelelő 5–12 éves helyi daganatmentesség érhető el, jó kozmetikai eredménnyel (1, 2, 24, 25, 27, 30). Az APERT végezhető szövetközi brachyterápiával, intraoperatív radioterápiával és teleterápia különböző módszereivel, amelyek közül eddig 5 évnél hosszabb követési idővel csak brachytherápia alkalmazásával közöltek eredményeket (1, 3, 6, 8–10, 14, 16, 21, 23–25, 31, 32, 34). A szövetközi brachyterápia hátránya azonban, hogy egyrészt invazív beavatkozás, amely a tumorágyba vezetett 10–25 katéterrel végezhető, másrészt megfelelő szakmai képzést és gyakorlatot igényel, ami nem minden sugárterápiás osztályon biztosított. A teleterápiás módszerek közül a 3D konformális radioterápia (3D-KRT) előnye, hogy nem invazív módszer, egyszerűen kivitelezhető és már a legtöbb sugárterápiás osztályon rendelkeznek a szükséges technikai feltételekkel, ezért az utóbbi 1–2 évtizedben egyre több intézetben alkalmaznak 3D-KRT-t parciális emlőbesugárzásra (3, 6, 8, 9, 11, 31, 34–36).

Az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) 2006 decemberében indítottunk prospektív, fázis II klinikai vizsgálatot a teleterápiával végzett APERT magyarországi bevezetésére, valamint a 3D-KRT és az intenzitásmodulált radioterápia (IMRT) összehasonlítására. A jelen közlemény a 3D-KRT-val végzett APERT-val elért előzetes eredményeinket ismerteti.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

A klinikai vizsgálatba 2006. december 18. és 2011. február 14. között 45, 40 évnél idősebb nőbeteget soroltunk be. A jelen tanulmány anyagát az első 30, legalább 12 hónapig követett beteg alkotja (1. táblázat). A vizsgálatba bevont összes betegnél I–IIA stádiumú, invazív emlőrák miatt emlőmegtartó műtét történt.

A parciális emlőbesugárzást a következő feltételek együttes teljesülésekor végeztük el: ECOG 0–1 státusz; 40 év feletti életkor; 5 évnél hosszabb várható élettartam; invazív, egygócú daganat; primer tumor patológiai mérete  $\leq 30$  mm; legalább 2 mm-es ép sebési szél; negatív nyirokcsomó-státusz (negatív őrszemnyirokcsomó vagy hónaljhi disszekció esetén minimum 6 negatív nyirokcsomó); műtét utáni topometriai computertomográfias vizsgálaton (TOP CT)

1. táblázat. A betegek megoszlása klinikopatológiai jellemzők szerint

|  |                    |
|--|--------------------|
| <b>Átlagos életkor (év)</b>              | <b>62 (47–77)</b>  |
| <b>Életkor</b>                           |                    |
| 40–50                                    | 3 (10%)            |
| 50–60                                    | 9 (30%)            |
| >60                                      | 18 (60%)           |
| <b>Posztmenopauza</b>                    | <b>27 (90%)</b>    |
| <b>Átlagos tumorméret (mm)</b>           | <b>13,6 (5–30)</b> |
| $\leq 5$                                 | 1 (3,3%)           |
| 5–10                                     | 10 (33,4%)         |
| 10–20                                    | 15 (50%)           |
| 20–30                                    | 4 (13,3%)          |
| <b>Szöveti típus</b>                     |                    |
| Invazív duktális                         | 26 (86,6%)         |
| Invazív papilláris                       | 2 (6,7%)           |
| Invazív lobuláris                        | 2 (6,7%)           |
| <b>Tussal jelölt ép sebési szél (mm)</b> |                    |
| 0–2                                      | 2 (6,7%)           |
| 2–5                                      | 11 (36,7%)         |
| 6–10                                     | 17 (56,6%)         |
| <b>Nyirokcsomó-státusz</b>               |                    |
| pNO (SLNB)                               | 26 (86,7%)         |
| pNO (AD)                                 | 4 (13,3%)          |
| <b>Szöveti grade</b>                     |                    |
| 1  | 16 (53,3%)         |
| 2  | 11 (36,7%)         |
| 3  | 3 (10%)            |
| <b>ÉR/nyirokérbetörés negatív</b>        | <b>30 (100%)</b>   |
| <b>EIC negatív</b>                       | <b>30 (100%)</b>   |
| <b>Receptorstátusz</b>                   |                    |
| ER poz., PR poz.                         | 28 (93,3%)         |
| ER poz., PR neg.                         | 2 (6,7%)           |
| HER2 negatív                             | 30 (100%)          |
| <b>Emlőkosárméret</b>                    |                    |
| A  | 1 (3,3%)           |
| B  | 18 (60,0%)         |
| C  | 8 (26,7%)          |
| D és D+                                  | 3 (10,0%)          |
| <b>Oldal</b>                             |                    |
| Bal                                      | 13 (43,3%)         |
| Jobb                                     | 17 (56,7%)         |
| <b>Tumorlokalizáció (kvadráns)</b>       |                    |
| Külső-felső                              | 16 (53,3%)         |
| Külső-alsó                               | 4 (13,3%)          |
| Belső-felső                              | 6 (20,0%)          |
| Belső-alsó                               | 1 (3,3%)           |
| Centrális                                | 3 (10,0%)          |

AD: axilláris disszekció (minimálisan 6 eltávolított nyirokcsomóval), SLNB: őrszemnyirokcsomó-biopszia, EIC: extenzív intraduktális komponens, ER: ösztrogénreceptor, PR: progesteronreceptor

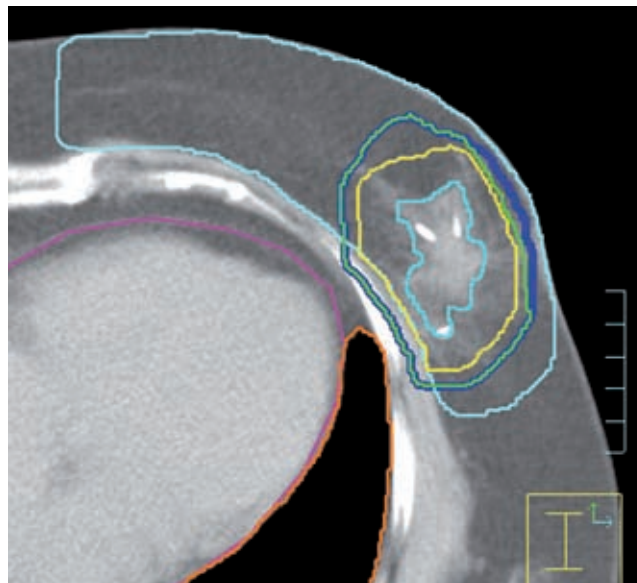
jól meghatározható, sebészi kapcsokkal jelölt tumorágy; felvilágosítást követően aláírt beleegyező nyilatkozat.

Besorolást kizáró okok: multifokális tumor; in situ karcinóma (pTis); extenzív intraduktális komponens (EIC); ér/nyirokérbetörés (LVI); emlőbimbó Paget-kórja; bilaterális emlőrák; egyidejű terhesség vagy laktáció; fokozott sugárérzékenységgel járó állapot; 5 éven belül előforduló egyéb rosszindulatú megbetegedés (kivéve gyógyult in situ méhnyakrák és a bőr basaliomája vagy in situ planocellularis karcinómája; pszichiátriai betegség.

A besorolás előtt minden esetben CT-vizsgálatot végeztünk annak megállapítására, hogy a tumorágy megfelelő minőségben definiálható-e. A besugárzástervezéshez használt CT-sorozatok 3 mm szeletvastagsággal készültek, háton fekvő pozícióban, reprodukálható, kartartóval ellátott fektető rendszer alkalmazásával. Termoplasztikus teströgzítést nem alkalmaztunk. A CT-felvételek a mandibula magasságától az emlőáthajlason túl mindkét oldali teljes tüdőterefogatot, mindkét emlőt és a mellkasfal egészét magukba foglalták. Az emlőállomány medio-lateralis és caudocranialis határait a tervezési CT elkészítésekor szem- és tapintás ellenőrzése mellett röntgenárnyékot adó jelöléseket helyeztünk. A tumorágyat, a szívet, nagy ereket, mindkét oldali emlőt és tüdőt minden betegnél CT-szeletenként körberajzoltuk. Az emlő kontúrozásához a tervezési CT-n használt markerek, a szegycsont azonos oldali széle, illetve az emlőállomány és a mellkasfali izomzat határa adott támpontokat.

A céltérfogat meghatározásánál a sebészi kapcsokkal határolt műtéti területet (ún. tumorágyat) tekintettük GTV-nek („gross tumour volume”). A klinikai céltérfogat („clinical target volume”; CTV) meghatározása a szövettani leletben 6 irányban (anterior, posterior, cranialis, caudalis, medialis és lateralis) megadott ép sebészi szél alapján történt. A CTV-t a GTV-ből a következő képlet alapján képeztük:  $CTV = GTV + 20 \text{ mm} - \text{ép sebészi szél (mm-ben)}$ . A CTV-kiterjesztést limitáló térfogatok a bőrfelszín alatti 5 mm széles zóna, illetve az emlőparenchyma és a mellkasfali izomzat határa voltak. A napi beállítási pontatlanság (ún. „set-up error”) és a légzési elmozdulások kompenzálására a tervezési céltérfogatot („planning target volume”; PTV) a CTV-hez minden irányban adott 5 mm-es biztonsági zónával képeztük. Tekintettel arra, hogy az így nyert PTV, a tumorágy lokalizációjától függően, bizonyos esetekben túlterjedhet a beteg kontúrjain, a besugárzási tervek kiértékeléséhez Vicini és mtsai (35, 36) ajánlásainak megfelelően egy ún.  $PTV_{EVAL}$ -t hoztunk létre, amelynél a PTV-t korlátoztuk a bőr alatti 5 mm-es zónával és a mellkasfal/tüdőszövet határán. A GTV, CTV, PTV és  $PTV_{EVAL}$  fenti szabályok szerinti meghatározását az 1. ábrán szemléltetjük. A 3D-KRT során 3–5 mezős izocentrikus, irreguláris, non-koplanáris

1. ábra. A tumorágy, a klinikai és tervezési céltérfogatok meghatározása axiális CT-szeleten. Tumorágy (világoskék vonal) = a CT-n látható műtéti üreg a sebészi kapcsokkal határolva. Klinikai céltérfogat (CTV; sárga vonal) = tumorágy + 20 mm - ép sebészi szél (mm-ben). CTV-kiterjesztést limitáló térfogatok: a bőr alatti 5 mm széles zóna, illetve az emlőállomány és a mellkasfali izomzat határa. Tervezési céltérfogat (PTV; lila vonal) = CTV + 5 mm-es biztonsági zóna. Tervkiértékeléshez használt tervezési céltérfogat ( $PTV_{EVAL}$ ; zöld vonal) = PTV korlátozva a bőr alatt 5 mm-re, illetve a mellkasfal/tüdőszövet határán

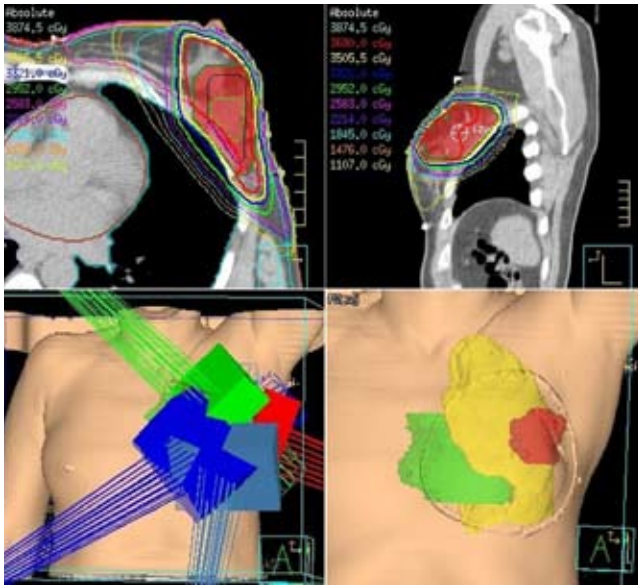


fotonmezőket alkalmaztunk (2. ábra). A megfelelő terv kiválasztása a dózis-térfogat hisztogramok („dose-volume histogram”; DVH) kiértékelése alapján történt, a céltérfogatokra (CTV és  $PTV_{EVAL}$ ), illetve a védendő szervekre meghatározott dóziskövetelmények figyelembevételével. A céltérfogatok és kritikus szervek dózis-térfogat követelményeit, illetve az általunk számított dozimetriai paramétereiket a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A dózist az ICRU pontra (izocentrum; 100%) írtuk elő. A  $PTV$ -re leadott összdózis 36,9 Gy volt, összesen 9 frakcióra elosztva (9 x 4,1 Gy). A besugárzást 5 egymást követő napon, napi két, minimum 6 órás különbséggel leadott frakcióval végeztük. Elektronikus mezőellenőrzést végeztünk az 1., 2., 5. és 8. kezelési frakciónál.

A betegek szisztémás kezelését az OOI kezelési protokollja alapján végeztük (12). Huszonnyolc beteg (93,3%) részesült hormonterápiában: 20 (66,7%) aromatázinhibitor-, 5 (16,7%) tamoxifen-, 1 (3,3%) tamoxifen + LHRH-analóg-, míg 2 (6,7%) egyéb klinikai vizsgálat keretében triptorelin + exemestan kezelést kapott. A hormonterápia előtt kemo-terápiát (4 ciklus AC- ill. EC-kezelés) két betegnél (6,7%)

2. ábra. Mezőelrendezés, abszolút dóziseloszlás 3D-KRT-val végzett akcelerált parciális emlőbesugárzásnál. Balra fent: abszolút dóziseloszlás transzverzális síkban, jobbra fent: abszolút dóziseloszlás szagittális síkban, balra lent: 4 non-koplanáris fotonmező, jobbra lent: berajzolt térfogatok 3D rekonstrukciója



alkalmaztunk. A citosztatikus kezelésben részesülő betegeknél a sugárkezelést az utolsó kemoterápiás ciklus után 3–4 héttel, míg a kemoterápiát nem igénylő nőbetegeknél a műtét utáni 12 héten belül kezdtük meg. Két beteg (6,7%) a felajánlott hormonterápiát elutasította, így szisztémás kezelésben nem részesült.

Az első kontroll, a korai mellékhatások feljegyzésére, a sugárkezelést követő 7–14. napon történt. Ezt követően fizikális vizsgálatot a sugárkezelést követő 2 évben 3 havonta, majd az 5. követési év végéig 6 havonta végeztünk. Mamográfiát és ultrahang (UH) vizsgálatot az azonos oldali emlőről az első 2 évben félévente, majd évente végeztünk. Emellett évente mellkasröntgen- és hasi UH-vizsgálatot, CA-15-3 tumormarker- és általános laborvizsgálatot is végeztünk. Fotódokumentáció a sugárkezelés előtt, a sugárkezelés utáni 7–14. napon, majd évente történt. Az életminőség változásának követésére standardizált kérdőíveket (EORTC QLQ-30 és BR-23) használtunk. A kozmetikai eredményt mind a beteg, mind a vizsgáló orvos 4 fokozatú beosztás szerint (kiváló, jó, megfelelő, rossz) értékelte (3. táblázat) a besugárzás előtt, a sugárkezelés utáni 7–14. napon, a 3., 6. és 12. havi kontrollnál, majd évente. A korai és késői mellékhatásokat az EORTC/RTOG osztályozási rendszer (4. táblázat) alapján végeztük, az első 2 évben 3 havonta, majd félévente. A zsírnekrózis értékelését az osztályunk munkatársai által kidolgozott osztályozási rendszer alapján végeztük (17). A statisztikai elemzést a Statistica 7.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA) programmal végeztük.

A vizsgálati protokollt mind az OOI etikai bizottsága, mind az Egészségtudományi Tanács Tudományos Kutatás-etikai Bizottsága (ETT TUKEB) jóváhagyta.

## EREDMÉNYEK

A parciális emlőbesugárzást mind a 30 betegnél sikeresen elvégeztük. Két betegnél 3, 12 betegnél 4, 16 beteg esetében pedig 5 besugárzási mezőt alkalmaztunk. A céltérfogat át-

2. táblázat. A céltérfogat és kritikus szervek dózis-térfogat előírásai 3D-KRT-val végzett akcelerált parciális emlőbesugárzásnál

|   | Dózis-térfogat követelmény   | Számított dozimetriai paraméterek   |
|---|--|---|
| <b>Céltérfogatra vonatkozó paraméterek</b>      |  |   |
| PTV-lefedettség                                 | $V95_{PTV_{EVAL}} = 100\%$ (a $PTV_{EVAL}$ -t a 95%-os izodózis-felület lefedje) | PTV: V100, V95, V90, $D_{min}$ , $D_{max}$                                |
| Dózishomogenitás                                | $D_{min}(PTV_{EVAL}) \geq 95\%$ és $D_{max}(PTV_{EVAL}) \leq 110\%$              | CTV: V100, V95, V90, $D_{min}$ , $D_{max}$                                |
| <b>Kritikus szervekre vonatkozó paraméterek</b> |  |   |
| Azonos oldali emlő                              | $V100_{emlő} \leq 35\%$ és $V50_{emlő} \leq 60\%$                                | V100, V50   |
| Azonos és ellenoldali tüdő                      | $V30_{tüdő} \leq 20\%$   | átlagos tüdő dózis („mean lung dose”; MLD), V10, V30, D10, D20, $D_{1/3}$ |
| Szív (jobb oldali tumornál)                     | $V15_{szív} \leq 10\%$   | átlagos szív dózis („mean heart dose”; MHD), V5, V15, D5, D10             |
| Szív (bal oldali tumornál)                      | $V5_{szív} \leq V5_{tang}$   |   |

PTV: tervezési céltérfogat;  $PTV_{EVAL}$ : a besugárzási tervek kiértékeléséhez használt tervezési céltérfogat = PTV korlátozva a bőr alatt 5 mm-re, ill. a mellkasfal/tüdőszövet határán;  $D_{min}$  = minimális dózis;  $D_{max}$  = maximális dózis.  $V100_{emlő} \leq 35\%$ : azonos oldali emlőtérfogat maximum 35%-a kapja meg az előírt dózist.  $V50_{emlő} \leq 60\%$ : azonos oldali emlőtérfogat maximum 60%-a kapja meg az előírt dózis felét.  $V30_{tüdő} \leq 20\%$ : azonos oldali tüdőtérfogat maximum 20%-a kapja meg az előírt dózis 30%-át.  $V15_{szív} \leq 10\%$ : szívtérfogat maximum 10%-a kapja meg az előírt dózis 15%-át.  $V5_{szív} \leq V5_{tang}$ : az előírt dózis 5%-ával besugárzott szívtérfogat kisebb, mint a konvencionális tangenciális mezős teljes emlőbesugárzásnál

### 3. táblázat. Kosmetikai eredmény értékelése

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>Kiváló</b>      | Teljes szimmetria, látható torzulás vagy bőrelváltozás nélkül   |
| <b>Jó</b>          | Enyhe torzulás, behúzóds vagy ödéma, látható teleangiectázia, enyhe hiperpigmentáció                                      |
| <b>Elfogadható</b> | Az emlőbimbó vagy a szimmetria kp. fokú torzulása, kp. hiperpigmentáció, feltűnő bőrbéhusódás, ödéma vagy teleangiectázia |
| <b>Rossz</b>       | Kifejezett torzulás, ödéma, fibrózis vagy hiperpigmentáció  |

lagos nagysága 183,1 cm<sup>3</sup> volt (tartomány: 61,8–469,3 cm<sup>3</sup>), mely átlagosan 19%-a (tartomány: 7–37%) volt a kezelt emlő teljes térfogatának. Az átlagos szív dózis („mean heart dose”; MHD) 2,5% (tartomány: 0,4–8,1%), a V5<sub>szív</sub> pedig 9,1% (tartomány: 0–40%) volt. Az átlagos tüdő dózis („mean lung dose”; MLD) 7,6% (tartomány: 0,1–19%), a V10<sub>tüdő</sub> 19,8% (tartomány: 0–58%) volt. A céltérfogat legalább 90%-át lefedő dózis (D90) átlagosan 97,5%-a volt a referenciadózisnak. A konformalitási index („conformal index”; COIN) átlagosan 0,54 (tartomány: 0,13–0,86) volt. Az ellenoldali emlő térfogatának átlagosan 3,9%-a (tartomány: 0–30%) kapta meg az előírt dózis 5%-át.

A 25,2 hónapos átlagos követési idő (tartomány: 3–48 hónap) alatt lokoregionális kiújulást és távoli áttétet nem észleltünk. Kiváló, jó, megfelelő és rossz kozmetikai ered-

ményt azonos sorrendben 10 (33,3%), 16 (53,4%), 4 (13,3%) és 0 (0%) betegnél jegyeztünk fel. Grade 2 vagy súlyosabb akut mellékhatást nem észleltünk. A késői mellékhatások közül grade 1 fibrózis 4 (13,3%), grade 2 teleangiectázia 1 (3,3%), tünetmentes zsírnekrózis pedig 5 betegnél (16,7%) alakult ki. Grade 3–4 késői mellékhatást eddig nem észleltünk. A korai és késői mellékhatásokat az 5. táblázatban foglaltuk össze.

### MEGBESZÉLÉS

Tekintettel arra, hogy emlőmegtartó műtét után a helyi da-ganatküijulások 75–95%-a a tumorágyban és annak közvetlen környezetében alakul ki, illetve, hogy az egyéb területeken történő kiújulás (ún. „elsewhere breast failure”) mértéke nem haladja meg az ellenoldali emlőben talált második primer tumor előfordulási gyakoriságát (0–3,8%), a korai stádiumú, jó prognózisú invazív emlőrák miatt végzett szervmegtartó műtétet követő adjuváns kezelésben a parciális emlőbesugárzás hasonló hatékonyságú lehet, mint a standard kezelésnek számító teljes emlőbesugárzás (1, 7, 25, 33). A jelen vizsgálati protokoll összeállításakor figyelembe vettük a tumorágy egyedüli külső besugárzásával foglalkozó amerikai centrumok (William Beaumont Hospital, New York University School of Medicine, University of Southern California) tapasztalatait (6, 33). A 3D-KRT-val végzett APERT-val eddig közölt leghosszabb, 4,5 éves követési idővel

### 4. táblázat. Korai- és késői irradiációs mellékhatások osztályozása

| Korai           | Grade 0           | Grade 1   | Grade 2  | Grade 3   | Grade 4                                     |
|-----------------|-------------------|---|--|---|---|
| Bőr             | nincs mellékhatás | enyhe erythema és/vagy száraz hámlévalás  | közepes-erős erythema, foltokban nedves hámlévalás   | összefüggő nedves hámlévalás                                      | fekély, haemorrhagia                        |
| Emlő-parenchyma | nincs mellékhatás | enyhe ödéma, induráció  | közepes ödéma, induráció   | kifejezett ödéma, induráció                                       | szöveti nekrosis                            |
| Fájdalom        | nincs             | enyhe: gyógyszeres kezelést nem igénylő   | közepes: gyógyszeres kezelést igénylő, aktív napi életvitelt nem befolyásoló                                   | erős: aktív napi életvitelt megnehezítő                           | elviselhetetlen: munkaképtelenséget okozó   |
| Késői           | Grade 0           | Grade 1   | Grade 2  | Grade 3   | Grade 4                                     |
| Bőr             | nincs mellékhatás | enyhe atrofia, pigmentáció-változás, teleangiectázia <1 cm <sup>2</sup>   | kp. fokú atrofia, teleangiectázia 1–4 cm <sup>2</sup>  | kifejezett atrofia, kiterjedt teleangiectázia, >4 cm <sup>2</sup> | radiogén fekély                             |
| Fibrózis        | nincs             | enyhe fibrózis, kisméretű subcutan zsírhiány  | kp. fokú fibrózis, kp. fokú subcutan zsírhiány   | erős fibrózis, kifejezett subcutan zsírhiány                      | sebészi kezelést igénylő fibrózis, nekrosis |
| Zsírnekrózis    | nincs             | tünetmentes, csak képkalkotó vizsgálattal és/vagy citológiával kimutatható, szubjektív panasz és tapintható terime nélkül | enyhe szubjektív panaszt (gyógyszeres kezelést nem igénylő fájdalom) és/vagy tünetet (tapintható terime) okozó | kifejezett panaszt (gyógyszeres kezelést igénylő fájdalom) okozó  | sebészi beavatkozást igénylő zsírnekrózis   |

### 5. táblázat. Korai- és késői irradiációs mellékhatások megoszlása

| Korai mellékhatás | Grade 0    | Grade 1    | Grade 2  | Grade 3–4 |
|-------------------|------------|------------|----------|-----------|
| Bőr               | 8 (26,7%)  | 22 (73,3%) | 0 (0%)   | 0 (0%)    |
| Emlőparenchyma    | 16 (53,3%) | 14 (46,7%) | 0 (0%)   | 0 (0%)    |
| Fájdalom          | 16 (53,3%) | 14 (46,7%) | 0 (0%)   | 0 (0%)    |
| Késői mellékhatás | Grade 0    | Grade 1    | Grade 2  | Grade 3   |
| Bőr               | 24 (80,0%) | 5 (16,7%)  | 1 (3,3%) | 0 (0%)    |
| Fibrózis          | 26 (86,7%) | 4 (13,3%)  | 0 (0%)   | 0 (0%)    |
| Zsírnekrozis      | 25 (83,3%) | 5 (16,7%)  | 0 (0%)   | 0 (0%)    |
| Fájdalom*         | 24 (80%)   | 4 (13,3%)  | 1 (3,3%) | 0 (0%)    |

\*1 betegnél (3,3%) nincs adat

rendelkező amerikai tanulmány eredményei mind a lokális tumormentesség, mind a toxicitás szempontjából összemérhetőek a hasonló követési idővel rendelkező egyéb APERT technikákkal (elsősorban intersticiális brachyterápiával) elért eredményekkel (6, 25, 30).

Az Amerikai Sugárterápiás Társaság (American Society for Radiation Oncology; ASTRO) konszenzus ajánlása szerint az APERT rutinszerű végzésére azok a 60 év feletti betegek alkalmasak, akiknél 20 mm-ig terjedő, egygócú invazív (duktális, vagy egyéb kedvező szövettani altípusú) tumor

miatt, minimum 2 mm-es negatív sebészi széllal sikerül a daganatot eltávolítani, és pozitív ösztrogénreceptor (ER)-, illetve negatív nyirokcsomó (pN0) státusszal rendelkeznek (29). Az amerikai ajánlás szerint a neoadjuváns kemoterápia alkalmazása, igazolt BRCA1/2-mutáció, invazív lobuláris karcinóma, EIC, illetve ér- és nyirokérbetörés (LVI) jelenléte az APERT-t kizáró tényezők között szerepel.

Az Európai Sugárterápiás Társaság Brachyterápiás Csoportjának (Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Therapeutic Radiology and Oncology; GEC-ESTRO) ajánlása az ASTRO ajánlásban meghatározott feltételektől annyiban tér el, hogy az APERT rutinszerű végzésére alkalmas betegek alsó korhatárát 50 évben, a maximális tumorméretet 30 mm-ben határozza meg, és a receptornegativitást önmagában nem tartja az APERT ellenjavallatának (26). BRCA1/2-mutáció jelenlétéről a GEC-ESTRO ajánlás nem foglal állást. A betegbeválasztás feltételei saját vizsgálatunkban – az életkor kivételével – megfeleltek a GEC-ESTRO ajánlásainak. Vizsgálatunkban megengedett volt a 40 és 50 év közötti betegek besorolása is.

A jelen prospektív, fázis II klinikai vizsgálat korai eredményei – összevetve a percután APERT-val kapcsolatban eddig közzétett adatokkal – biztatóak mind a helyi daganatmentesség, mind a mellékhatások és a kiváló/jó kozmetikai eredmény arányát tekintve (6. táblázat). Tervezzük a fázis II vizsgálat folytatását, illetve ennek keretén belül az intenzitásmódult, valamint a képvezérelt akcelerált parciális emlőbesugárzás bevezetését is.

### 6. táblázat. Teleterápiával végzett APERT-val elért irodalmi eredmények összehasonlítása

| Intézet/tanulmány             | Betegszám | Módszer | Frakcionálás                                 | Medián követési idő (év) | LR (%) | G3 toxicitás (%) | Kiváló/jó kozmetikai eredmény (%) |
|-------------------------------|-----------|---------|--|--------------------------|--------|------------------|-----------------------------------|
| RTOG 0319 (36)                | 52        | 3D-KRT  | 10 x 3,85 Gy                                 | 4,5                      | 5,8    | 3,8              | NA                                |
| WBH (6)                       | 94        | 3D-KRT  | 10 x 3,4 Gy;<br>10 x 3,85 Gy                 | 4,2                      | 1,1    | 4,3              | 89                                |
| Canadian Phase II (4)         | 104       | 3D-KRT  | 10 x 3,5 Gy;<br>10 x 3,6 Gy;<br>10 x 3,85 Gy | 3,1                      | 1,0    | 1,0              | 86                                |
| New York University (8–9)     | 47        | 3D-KRT  | 5 x 6 Gy                                     | 1,5                      | 0      | 0                | 94                                |
| IGR (5)                       | 25        | 3D-KRT  | 10 x 4 Gy                                    | 1                        | 0      | 0                | NA                                |
| Rocky Mountain Cancer C. (13) | 55        | IMRT    | 10 x 3,4 Gy;<br>10 x 3,85 Gy                 | <1                       | 0      | 0                | 98                                |
| Jelen tanulmány               | 30        | 3D-KRT  | 9 x 4,1 Gy                                   | 2,1                      | 0      | 0                | 87                                |

3D-KRT: háromdimenziós konformális radioterápia; IMRT: intenzitásmódult radioterápia; APERT: akcelerált parciális emlőbesugárzás; LR: lokális recidíva; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; WBH: William Beaumont Hospital; IGR: Institut Gustave Roussy; NA: nincs adat

## KÖVETKEZTETÉS

A 3D-KRT formájában végzett APERT hatékony és biztonságos adjuváns kezelésnek tűnik a korai stádiumú, jó prognózisú emlőrák miatt emlőmegtartó műtéten átesett betegek-nél. A külső parciális emlőbesugárzás előnye, hogy a teljes kezelési idő rövidülésével csökken az ápolási napok száma, a kezelés költsége, és a beteget terhelő bejárás, ill. a munkából való kiesés időtartama. A tűzdeléses technikával szemben a 3D-KRT nem invazív eljárás, kivitelezése egyszerűbb, a brachyterápiás technikában kevésbé járatos centrumokban is elvégezhető. Nagyobb beteganyag és hosszabb követési idő szükséges következtetéseink megerősítéséhez.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A dolgozat részben az Emberi Erőforrás Fejlesztési Ágazati Operatív Program által támogatott, az Európai Szociális Alap és a Román Kormány által finanszírozott (szerződési szám: POSDRU/89/1.5/S/60782).

## IRODALOM

1. Antonucci JV, Wallace M, Goldstein NS, et al. Differences in patterns of failure in patients treated with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: A matched-pair analysis with 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:447–452, 2009
2. Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation as a part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 23:1726–1735, 2005
3. Baglan KL, Sharpe MB, Jaffray D, et al. Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:302–311, 2003
4. Berrang TS, Olivetto I, Kim DH, et al. Three-year outcomes of a Canadian multicenter study of accelerated partial breast irradiation using conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1220–1227, 2011
5. Bourgie C, Pichenot C, Verstraet R, et al. Early side effects of three-dimensional conformal external beam accelerated partial breast irradiation to a total dose of 40 Gy in one week (a Phase II trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:1228–1235, 2011
6. Chen PY, Wallace M, Mitchell C, et al. Four-year efficacy, cosmesis and toxicity using three-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:991–997, 2010
7. 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
8. Formenti SC, Truong MT, Goldberg JD, et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: preliminary clinical results and dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:493–504, 2004
9. Formenti SC, Rosenstein B, Skinner KA, et al. T1 stage breast cancer: Adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients – Pilot feasibility study. *Radiology* 222:171–178, 2002
10. Hui SK, Das RK, Kapatoes J, et al. Helical tomotherapy as a means of delivering accelerated partial breast irradiation. *Technol Cancer Res Treat* 3:639–646, 2004
11. Kozak KR, Doppke KP, Katz A, et al. Dosimetric comparison of two different three-dimensional conformal external beam accelerated partial breast irradiation techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:340–346, 2006
12. Láng I, Kahan Zs, Pintér T, et al. Az emlőrák belgyógyászati onkológiai (gyógyászati) kezelése. *Magyar Onkológia* 54:237–254, 2010
13. Leonard C, Carter D, Kercher J, et al. Prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1291–1298, 2007
14. Leonard CE, Tallhamer M, Johnson T, et al. Clinical experience with image-guided radiotherapy in an accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:528–534, 2010
15. Lettmaier S, Kreppner S, Lotter M, et al. Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer: A dosimetric comparison between

partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy. *Radiother Oncol* 10:1016–1017, 2010

16. Livi L, Buonamici FB, Simontacchi G, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: New technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:509–515, 2010
17. Lövey K, Fodor J, Major T, 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
18. Moon SH, Shin KH, Kim TH, et al. Dosimetric comparison of four different external beam partial breast irradiation techniques: Three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, helical tomotherapy, and proton beam therapy. *Radiother Oncol* 90:66–73, 2009
19. Moran JM, Ben-David MA, Marsh RB, et al. Accelerated partial breast irradiation: what is dosimetric effect of advanced technology approaches? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:294–301, 2009
20. Oliver M, Chen J, Wong E, et al. A treatment planning study comparing whole breast radiation therapy against conformal, IMRT and tomotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Radiother Oncol* 82:317–323, 2007
21. Orecchia R, Veronesi U. Intraoperative electrons. *Semin Radiat Oncol* 15:76–83, 2005
22. Polgár Cs, Csejtei A, Gábor G, et al. Sugárterápiás irányelvek – A 2. Emlőrák Konszenzus Konferencia szakmai ajánlásai (2009. november 8–9., Kecskemét). *Magyar Onkológia* 54:257–265, 2010
23. Polgar C, Fodor J, Major T, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: 7-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:1173–1181, 2004
24. Polgar 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
25. Polgar C, Major T. Current status and perspective of brachytherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 14:7–24, 2009
26. Polgar C, Van Limbergen EV, Pötter R, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 94:264–273, 2010
27. Polgar C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 94:274–279, 2010
28. Rushhoven KE, Carter DL, Howell K, et al. Accelerated partial-breast intensity-modulated radiotherapy results in improved dose distribution when compared with three-dimensional treatment-planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:296–302, 2008
29. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74:987–1001, 2009
30. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R, et al. Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:17–24, 2011
31. Taghian AG, Kozak KR, Doppke KP, et al. Initial dosimetric experience using simple three-dimensional conformal external-beam accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64:1092–1099, 2006
32. Taghian AG, Kozak KR, Katz A, et al. Accelerated partial breast irradiation using proton beams: Initial dosimetric experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65:1404–1410, 2006
33. 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. *N Engl J Med* 347:1227–1232, 2002
34. Vicini FA, Remouchamps V, Wallace M, et al. Ongoing clinical experience utilizing 3D conformal external beam radiotherapy to deliver partial-breast irradiation in patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:1247–1253, 2003
35. Vicini F, Winter K, Straube W, et al. A phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1531–1537, 2005
36. Vicini F, Winter K, Wong J, et al. Initial efficacy results of RTOG 0319: three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77:1120–1127, 2010