

Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei

Mészáros Norbert, Major Tibor, Stelczer Gábor, Zaka Zoltán, Mózsai Emőke, Fodor János, Polgár Csaba

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

A munka célja alacsony kockázatú, korai invazív emlőrák miatt konzervatívan operált nőbetegeknél a posztoperatív képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával (IG-IMRT) végzett akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT) bevezetése és korai eredményeinek bemutatása. 2011. július és 2014. március között 60 válogatott, korai invazív (St. I–II) emlőrák miatt konzervatívan operált beteget soroltunk be II. fázisú prospektív vizsgálatunkba. A kezelést 4–5 mezővel, „step and shoot” IMRT technikával végeztük 9×4,1 Gy (összdózis: 36,9 Gy) dózissal, napi 2 frakcióval. Valamennyi frakció előtt a kezelőhelyiségben lévő, sínen mozgó kilovoltos CT-vel sorozatképeket készítettünk a céltérfogat környékéről. Ezt követően képfúziós szoftver segítségével automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT-képekre, majd három irányban (LAT, LONG, VERT) meghatároztuk a betegbeállítás pontatlanságát, és eltérés esetén a kezelőasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk. Az emlőrákos eseményeket, valamint a korai és késői mellékhatásokat feljegyeztük és a kozmetikai eredményekkel együtt elemeztük. A 24 hónapos medián követési idő (tartomány: 12–44 hó) alatt helyi és környéki daganatkiújulást és távoli áttétet nem észleltünk. Korai mellékhatásként Grade 1 (G1) és G2 bőrpír 21 (35%) és 2 (3,3%), G1 ödéma 23 (38,3%), G1 és G2 fájdalom pedig 6 (10%) és 2 (3,3%) betegnél jelentkezett. Grade 3–4 akut mellékhatást nem észleltünk. Késői mellékhatásként G1 pigmentáció 5 (8,3%), G1 fibrózis 7 (11,7%), G1 zsírnekrózis pedig 2 (3,3%) betegnél alakult ki, ≥G2 késői mellékhatás eddig nem fordult elő. A kozmetikai eredmény minden betegnél kiváló 45 (75%) vagy jó 15 (25%) volt. A képvezérelt, intenzitásmodulált gyorsított részleges emlőbesugárzás technikailag kivitelezhető és megfelelő dóziseloszlást eredményez. Előzetes eredményeink szerint a betegek a kezelést jól tolerálják, a korai mellékhatások enyhék, a kozmetikai eredmények kiválóak. Magyar Onkológia 59:111–118, 2015

Kulcsszavak: képvezérelt, részleges, gyorsított, intenzitásmodulált, emlőbesugárzás

The purpose of the study was to implement accelerated partial breast irradiation (APBI) by means of image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) following breast-conserving surgery (BCS) for low-risk early invasive breast cancer. Between July 2011 and March 2014, 60 patients with low-risk early invasive (St I-II) breast cancer who underwent BCS were enrolled in our phase

Levelezési cím: Dr. Mészáros Norbert,

Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. Tel.: 224-8600/3710, fax.: 224-8620, e-mail: meszarosnorbert@oncol.hu

Közlésre érkezett: 2015. február 12. • Elfogadva: 2015. március 11.

II prospective study. Postoperative APBI was given by means of step and shoot IG-IMRT using 4 to 5 fields to a total dose of 36.9 Gy (9×4.1 Gy) using a twice-a-day fractionation. Before each fraction, series of CT images were taken from the region of the target volume using a kV CT on-rail mounted in the treatment room. An image fusion software was used for automatic image registration of the planning and verification CT images. Patient set-up errors were detected in three directions (LAT, LONG, VERT), and inaccuracies were adjusted by automatic movements of the treatment table. Breast cancer related events, acute and late toxicities, and cosmetic results were registered and analysed. At a median follow-up of 24 months (range 12–44) neither locoregional nor distant failure was observed. Grade 1 (G1), G2 erythema, G1 oedema, and G1 and G2 pain occurred in 21 (35%), 2 (3.3%), 23 (38.3%), 6 (10%) and 2 (3.3%) patients, respectively. No G3–4 acute side effects were detected. Among late radiation side effects G1 pigmentation, G1 fibrosis, and G1 fat necrosis occurred in 5 (8.3%), 7 (11.7%), and 2 (3.3%) patients, respectively. No ≥G2 late toxicity was detected. Excellent and good cosmetic outcome was detected in 45 (75%) and 15 (25%) patients. IG-IMRT 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. Preliminary results are promising, early radiation side effects are minimal, and cosmetic results are excellent.

Mészáros N, Major T, Stelczer G, Zaka Z, Mózsai E, Fodor J, Polgár C. Accelerated partial breast irradiation with image-guided intensity-modulated radiotherapy following breast-conserving surgery – preliminary results of a phase II clinical study. *Hungarian Oncology* 59:111–118, 2015

Keywords: image-guided, accelerated, intensity-modulated, partial breast irradiation

BEVEZETÉS

Korai, invazív (I–II-es stádiumú) emlőrák miatt konzervatívan operált nőbetegeknél a teljes maradék emlő posztoperatív sugárkezelése a lokoregionális daganatmentességet és túlélést is javítja, amit számos prospektív randomizált vizsgálat és azok metaanalízise is bizonyított (1. szintű evidencia) (1–3). Holland és mtsai (4) 1980-as években végzett patológiai tanulmányai igazolni látszottak, hogy az emlőrákok jelentős részében előforduló multicentricitás miatt a teljes emlő sugárkezelése indokolt. Később azonban Faverly (5) és Vicini (6) válogatott beteganyagon végzett patológiai vizsgálataiból kiderült, hogy az extenzív intraduktális komponenst nem tartalmazó tumoroknál a primer daganat szélétől 1,5–2 cm-es távolságra csak az esetek elenyésző hányadában (2–4%-ban) találtak mikroszkopikus maradék tumort. Nagy betegszámú, kontrollált vizsgálatok igazolták azt is, hogy az azonos oldali emlőben kialakuló lokális recidívák túlnyomó többsége (67–100%-a) a tumorágyban, illetve annak közvetlen környezetében alakul ki, a tumorágyon kívüli daganatkiújulás pedig nem haladja meg az ellenoldali emlőben megjelenő második primer tumorok gyakoriságát (7–11). Ezek az adatok képezték az alapiát azoknak az 1990-es években elkezdett klinikai tanulmányoknak, amelyekben a teljes maradék emlő sugárkezelése helyett az egyedüli tumorágy-besugárzás hatékonyságát vizsgálták (11). Az utóbbi 2 évtizedben, alacsony rizikójú betegeknél szövetségi magas dózisteljesítményű brachyterápiával végzett akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT) a teljes emlő besugárzásával összemérhető daganatmentességet biztosított, kevesebb

mellékhatást okozott, és jobbnak bizonyult a kozmetikai eredmények tekintetében is (11–16). A szövetségi tüzeléses technika kivitelezése azonban jól képzett szakembereket és megfelelő minőségbiztosítást követel, ezért csak a nagyobb centrumokban terjedt el alkalmazása. Más, egyszerűbben kivitelezhető sugárkezelési technikák, mint az USA-ban az üregi (MammoSite) brachyterápia vagy Európa egyes országaiban az intraoperatív elektron- és röntgenbesugárzás mind a betegek, mind az orvosok körében igen népszerűnek bizonyultak, azonban a ballon-brachyterápia mellékhatások és kozmetikai eredményeik tekintetében, míg az intraoperatív technikák a helyi daganatmentesség vonatkozásában elmaradtak a tüzeléses módszerrel elért eredményektől (11, 17–21). E technikákkal végzett APERT során a dózis individuális anatómiai viszonyoknak megfelelő térbeli alakítása nem lehetséges, ezért sok esetben a normális szövetek védelme és/vagy a céltér fogat (tumorágy + 1–2 cm-es biztonsági zóna) lefedettsége nem biztosítható. A lineáris gyorsítók és a besugárzási technikák fejlődésének köszönhetően lehetővé vált az APERT non-invazív külső sugárkezeléssel, háromdimenziós konformális radioterápiával (3D-KRT) való kivitelezése is (11). Több prospektív fázis II vizsgálat igazolta, hogy a 3D-KRT lokális daganatmentesség, korai és késői mellékhatások, valamint életminőség tekintetében összevethető eredményeket biztosít a teljes emlő besugárzásával és az egyedüli tumorágy-brachyterápiával (11, 22–29). Korábbi közleményeinkben mi is beszámoltunk a 3D konformális APERT-val elért biztató eredményeinkről (24, 25). Ezzel szemben mások viszonylag magas toxicitási arányról és rosszabb kozmetikai eredményekről számoltak

be, aminek feltételezhető oka részben a külső besugárzás során a napi beállítási pontatlanságok elkerülése miatt alkalmazott nagyobb céltérfogat körüli biztonsági zóna következtében megnövekedett besugárzott térfogat lehetett (30–32). A külső besugárzással végzett APERT esetén a klinikai céltérfogat („clinical target volume”; CTV) körüli biztonsági zóna megkisebbitése és a céltérfogat dózishomogenitásának javítása révén lehetséges a sugárkezelés okozta mellékhatások további csökkentése, amire a képvezérelt (ún. „image-guided”) és intenzitásmodulált radioterápia (IG-IMRT) klinikai bevezetése ad lehetőséget (11). E célok elérése érdekében APERT vizsgálatunk 3D-KRT-val végzett első szakasza után az egyedüli tumorágy-besugárzás kivitelezésére bevezettük az IG-IMRT-t. Jelen közleményünkben a képvezérelt, intenzitásmodulált gyorsított részleges emlőbesugárzás korai eredményeit mutatjuk be.

ANYAG ÉS MÓDSZEREK

2011. július és 2014. március között 60, korai (St. I–II) emlőrák miatt konzervatívan operált beteget soroltunk be II. fázisú prospektív vizsgálatunkba (1. táblázat). A vizsgálatba való betegbeválasztási követelmények a következők voltak: 40 év feletti életkor; ECOG: 0–1; várható élettartam >5 év; I–II-es stádiumú (pT1–2 pN0 M0) emlődaganat; invazív duktális, papilláris, mucinózus, medulláris vagy tubuláris karcinóma; unifokális tumor; patológiai tumorméret ≤30 mm; tumorágyjelölés sebészi klipekkel; posztoperatív CT-szeleteken definiálható tumorágy; tussal jelölt ép sebészi szél ≥2 mm; felvilágosítást követően aláírt beleegyező nyilatkozat. Besorolást kizáró okok: multifokális tumor; *in situ* karcinóma; ér/nyirokérbetörés; extenzív intraduktális komponens; távoli áttét; 5 éven belül egyéb rosszindulatú megbetegedés (kivéve gyógyult *in situ* méhnyakrák, bőr bazaliómája vagy *in situ* karcinómája); fokozott sugárérzékenységgel járó állapotok; bilaterális emlőrák; emlőbimbó Paget-kórja; terhesség vagy laktáció; pszichiátriai betegség.

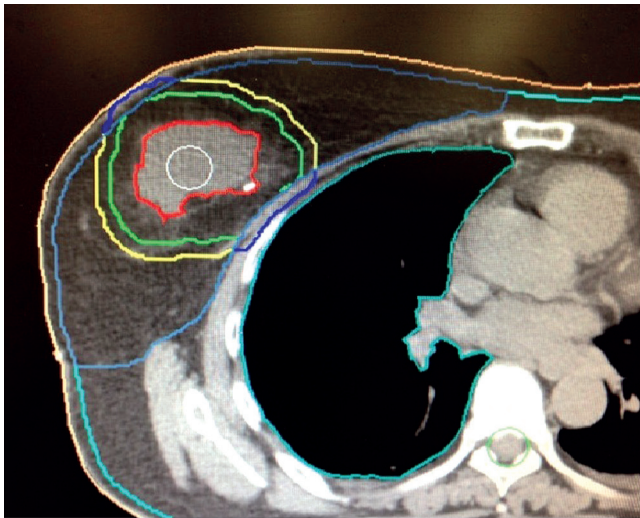
A műtétet megelőzően valamennyi betegnél mammoграфия, mellkasröntgen, hasi ultrahang, valamint csontfájdalom esetén csont-izotópvizsgálat készült. Az emlőmegtartó műtét típusa quadrantectomia vagy széles kimetszés volt őrszemnyirokcsomó-biopsziával vagy hónalji disszekcióval. A műtét során a daganatágy jelölésére 4–6 sebészi klip került behelyezésre.

A vizsgálatba történt besorolás előtt szükség volt az operált emlő CT-vizsgálatára a tumorágy meghatározhatóságának eldöntéséhez. A besugárzástervezéshez használt CT-szeletek 3 mm szeletvastagsággal készültek, hanyatt fekvő helyzetben, reprodukálható, kartartóval ellátott fektetőrendszer alkalmazásával. A tervezési CT-vizsgálat során a betegek bőrére 4 jelet tetováltunk a beteg beállítá-

1. táblázat. A betegek, a daganatok és a kezelések jellemzői

Változó	n (%)
Átlagos életkor (tartomány)	61 év (40–74 év)
Oldal	
Jobb	32 (53,3%)
Bal	28 (46,7%)
Tumorlokalizáció (kvadráns)	
Külső-felső	38 (63,3%)
Külső-alsó	9 (15%)
Belső-felső	6 (10%)
Belső-alsó	5 (8,3%)
Centrális	2 (3,3%)
Primer tumor mérete (mm)	
≤5	2 (3,3%)
5–10	24 (40%)
10–20	33 (55%)
20–30	1 (1,7%)
Legkisebb ép sebészi szél (mm)	
2–5	18 (30%)
6–10	20 (33,3%)
>10	22 (36,7%)
Szövettani típus	
Invazív duktális	56 (93,3%)
Invazív lobuláris	1 (1,7%)
Invazív mucinózus	1 (1,7%)
Invazív tubuláris	2 (3,3%)
Szövettani grade	
1	42 (70%)
2	17 (28,3%)
3	1 (1,7%)
Receptorstátusz	
ER-, PR-pozitív	49 (81,6%)
ER-pozitív, PR-negatív	10 (16,7%)
ER-, PR-negatív	1 (1,7%)
Hormonterápia	
Igen	55 (91,7%)
Nem	5 (8,3%)
Kemoterápia	
Igen	1 (1,7%)
Nem	59 (98,3%)
Emlőkosárméret	
A	1 (1,7%)
B	13 (21,6%)
C	33 (55%)
D, D+	13 (21,6%)

1. ábra. Céltérfogatok CT-alapú meghatározása képvezérelt, intenzitásmodulált parciális emlőbesugárzáshoz. A tumorág, a klinikai és tervezési céltérfogatok meghatározása axiális CT-szeleten. Tumorág (piros vonal) = a CT-n látható műtéti üreg a sebészi klipekkel határolva. Klinikai céltérfogat (CTV; zöld vonal) = tumorág + 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; kék vonal) = CTV + 5 mm-es biztonsági zóna. Tervkiértékeléshez használt tervezési céltérfogat (PTV_{EVAL}; sárga vonal) = PTV korlátozva a bőr alatt 5 mm-re, illetve a mellkasfal/tüdőszövet



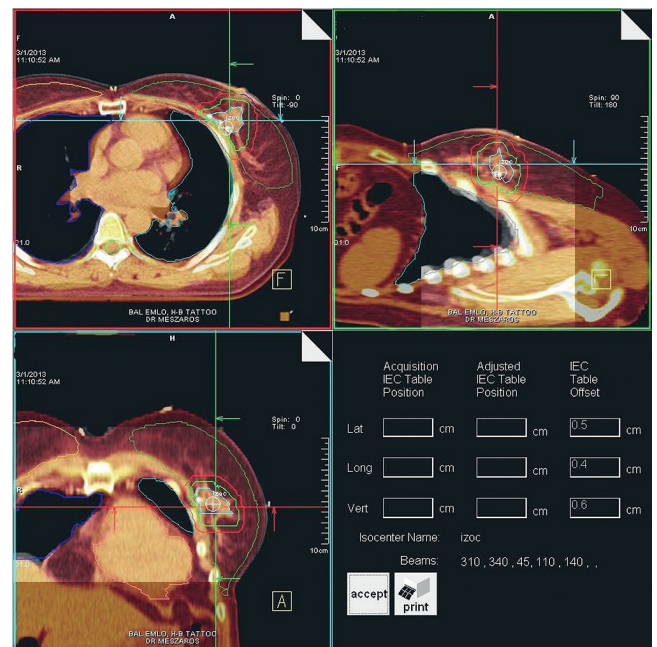
sához, amelyeket a tervezési CT elkészítése előtt, sugárfogó fémmarkerekkel jelöltünk meg. Besugárzástervezéskor a jelölések alapján határoztuk meg az ún. referenciapontot a betegben. Klinikai céltérfogatnak (CTV) a klipekkel jelölt tumorágot tekintettük megfelelő biztonsági zónával (CTV=tumorág+20 mm – ép sebészi szél mm-ben). A tervezési céltérfogatot („planning target volume”; PTV) a CTV 5 mm-es kiterjesztésével nyertük. A terv kiértékeléséhez PTV_{EVAL} (PTV – bőrfelszín alatti 5 mm-es zóna) került meghatározásra (1. ábra). Védendő szerveknek az azonos oldali tüdőt, a szívet, az ellenoldali és azonos oldali emlőt tekintettük. A klinikai és tervezési céltérfogatok meghatározása után elkészítettük a besugárzási tervet.

A kezelés előtt az oldal- és hosszirányú lézerekkel a betegre tetovált referencia-bőrpontokra álltunk rá. A besugárzási terv alapján a referenciapont és a besugárzási középpont (izocentrum) LAT, LONG és VERT irányú eltérése szerint az asztalt úgy mozgattuk el, hogy a lézerek az izocentrumra mutattak. A betegben a beállított izocentrumot 3 db gömb alakú sugárfogó bőrmarkerrel megjelöltük, majd valamenynyik frakció előtt az asztalt a beteggel együtt 180 fokkal elforgatva, a kezelőhelyiségben lévő, sínben mozgó kilovolts

CT-vel sorozatképeket készítettünk a céltérfogat környékéről. Ezt követően képfúziós szoftver segítségével a lágyrész- és a csontos anatómia alapján automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT-képekre, majd három irányban (LAT, LONG, VERT) meghatároztuk a betegbeállítás hibáját, és a kezelőasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk (2. ábra). A kezelést ún. „step and shoot” IMRT technikával, 4-5 mezővel és átlagosan 30 szegmensből végeztük 9×4,1 Gy (összdózis: 36,9 Gy) dózissal, napi 2 frakcióval, a kezelések között minimum 6 óra szünettel.

A betegek követése során feljegyeztük és a Radiation Therapy Oncology Group/European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (RTOG/EORTC) rendszer szerint osztályoztuk az akut mellékhatásokat a sugárkezelés befejezését követő 7–14. nap között (33). További ellenőrzések során fizikális vizsgálatot végeztünk a sugárkezelés után 2 évig 3 havonta, majd 6 havonta az 5. követési év végéig. Mammográfia és emlőultrahang a sugárkezelés után 6, 12, 18, 24 hónappal, majd évente mindkét oldali emlőről történt. Mellkasröntgen, hasi ultrahang és laborvizsgálatok (vérkép, májfunkciós próbák) évente történtek. A betegek-

2. ábra. Tervezési és verifikációs CT-felvételek fúziója a napi beállítási pontatlanságok javításához. Képfúziós szoftver segítségével, a lágyrész- és a csontos anatómia alapján automatikus képregisztrációt végeztünk a tervezési és verifikációs CT-képekre, majd három irányban (LAT, LONG, VERT) meghatároztuk a betegbeállítás hibáját, és a kezelőasztal automatikus elmozdításával korrekciót végeztünk



kel a sugárkezelés megkezdése előtt, a sugárkezelés befejezése utáni 7–14. napon, a 3., 6. és 12. hónapban, majd évente életminőségi kérdőíveket (EORTC QLQ-30 és BR-23) töltöttünk ki. A kozmetikai eredmény értékelése a betegek és a vizsgáló orvos által is megtörtént, a sugárkezelés megkezdése előtt, a sugárkezelés utáni 3., 6. és 12. hónapban, majd évente. A kozmetikai eredményeket fényképfelvételekkel is dokumentáltuk, és a Harvard-kritériumok alapján, 4 fokozatú skálán (kiváló-jó-megfelelő-rossz) osztályoztuk (34). A késői mellékhatásokat (fibrózis és bőrmellékhatások) ugyancsak az RTOG/EORTC osztályozási rendszer alapján értékeltük: az első 2 évben 3 havonta, majd félévente (33). A zsírnekrózis értékeléséhez a munkacsoportunk által korábban kidolgozott osztályozási rendszert használtuk (35). A vizsgálati protokollt mind az intézeti etikai bizottság, mind az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásait Bizottsága (ETT TUKEB) jóváhagyta. Vizsgálatunkat a „clinicaltrials.gov” honlapon NCT02003560 azonosítási számon regisztráltuk.

EREDMÉNYEK

A gyorsított részleges emlőbesugárzást valamennyi betegnél sikeresen elvégeztük. Az előírt dóziskövetelmények és dóziskorlátok valamennyi betegnél teljesültek (2. táblázat). A besorolt betegeknek a primer tumor átlagos patológiai mérete 11,5 mm (tartomány: 5–24 mm) volt. A tumorágy átlagos térfogata 18,1 cm³ (tartomány: 2,9–46,8 cm³), a CTV 84,9 cm³ (tartomány: 17,8–187,5 cm³), a PTV 164,9 cm³ (tartomány: 72,4–322,3 cm³), a PTV_{EVAL} 155,9 cm³ (tartomány: 63–319,3 cm³) volt. A PTV/ teljes emlő arány középértéke 0,16 volt. A PTV_{EVAL} és CTV céltérfogatok átlagos 95%-os izodózis általi lefedettsége 99,8% és 99,9% volt (tartományok: 99,1–100% és 99,4–100%). A PTV_{EVAL} céltérfogat 90%-os izodózis általi lefedettsége 99,9% volt (tartomány: 97,3–100%). A céltérfogat legalább 90%-át lefedő dózis (D90) átlagosan a referenciadózis 99,9%-a volt. Az átlagos szív dózis („mean heart dose”; MHD)

2,6% (tartomány: 0,4–7,6%), a V5_{szív} pedig 15,2% (tartomány: 0–64%) volt. Az azonos oldali tüdő átlagos dózisa („mean lung dose”; MLD) 9,6% (tartomány: 3,9–13,4%), a V10_{tüdő} átlagosan 33,4% (tartomány: 8,1–51,8%) volt, míg az ellenoldali tüdő átlagos dózisa 1,4% (tartomány: 0,4–6,3%), az átlag V10_{tüdő} pedig 1,3% (tartomány: 0–30,8%) volt.

Helyi daganatkiújulást és távoli áttétet a 24 hónapos medián követési idő (tartomány: 12–44 hó) alatt nem észleltünk. Egy betegnél a sugárkezelést követő 12. hónapban szövettanilag igazolt végbélkarcinóma igazolódott, szinkron többszörös májjátékkal, mely miatt kemoterápiás kezeléseket kapott. Jelenleg még minden beteg él.

Akut mellékhatásként Grade 1 (G1) és G2 bőrpír 21 (35%) és 2 (3,3%), G1 ödéma 23 (38,3%), G1 és G2 fájdalom pedig 6 (10%) és 2 (3,3%) betegnél jelentkezett, G3–4 akut mellékhatást nem észleltünk. Késői mellékhatásként G1 pigmentáció 5 (8,3%), G1 fibrózis 7 (11,7%), G1 zsírnekrózis 2 (3,3%) betegnél alakult ki. Valamennyi beteg esetében kiváló 45 (75%) vagy jó 15 (25%) kozmetikai eredményről számolhatunk be, megfelelő vagy rossz kozmetikai eredményt ez idáig nem tapasztaltunk. Grade 2 vagy súlyosabb fokozatú késői mellékhatást, szív- vagy tüdőkárosodást a következtetések során eddig nem észleltünk.

MEGBESZÉLÉS

Az első, parciális emlőbesugárzással foglalkozó klinikai vizsgálatokat az 1980-as években szövetségi brachyterápiával végezték, azonban ekkor még válogatatlan beteganyag, így a helyi daganatkiújulás aránya ezekben a tanulmá-

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

	Dózis-térfogat követelmény	Számított dozimetriai paraméterek
Céltérfogatra vonatkozó paraméterek		PTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max}
		CTV: V100, V95, V90, D _{min} , D _{max}
PTV-lefedettség	V95PTV _{EVAL} =100% (a PTV _{EVAL} -t a 95%-os izodózis-felület lefedje)	
Dózishomogenitás	D _{min} (PTV _{EVAL})≥95% és D _{max} (PTV _{EVAL})≤110%	
Kritikus szervekre vonatkozó paraméterek		
Azonos oldali emlő	V100 _{emlő} ≤35% és V50 _{emlő} ≤60%	V100, V50
Azonos és ellenoldali tüdő	V30 _{tüdő} ≤20%	átlagos tüdő dózis (mean lung dose: MLD), V10, V30, D10, D20, D1/3
Szív (jobb oldali tumornál)	V15 _{szív} ≤10%	átlagos szív dózis (mean heart dose: MHD), V5, D5, V15, D10
Szív (bal oldali tumornál)	V5 _{szív} ≤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 határára; D_{min}=minimális dózis; D_{max}=maximális dózis. V100_{emlő}≤35%: azonos oldali emlőtér fogat maximum 35%-a kapja meg az előírt dózist. V50_{emlő}≤60%: azonos oldali emlőtér fogat maximum 60%-a kapja meg az előírt dózis felét. V30_{tüdő}≤20%: azonos oldali tüdőter fogat maximum 20%-a kapja meg az előírt dózis 30%-át. V15_{szív}≤10%: szívtér fogat maximum 10%-a kapja meg az előírt dózis 15%-át. V5_{szív}≤V5_{tang}: az előírt dózis 5%-ával besugárzott szívtér fogat kisebb, mint a konvencionális tangenciális mezős teljes emlőbesugárzásnál

3. táblázat. Akcelerált parciális emlőbesugárzás eredményei háromdimenziós konformális és intenzitásmodulált radioterápiával

Intézet	n	Technika	Frakcionálás	Medián követési idő (év)	Lokális recidíva (%)	G3 mellékhatás (%)	Kiváló/jó kozmetikai eredmény (%)
Dana Farber/Harvard Cancer Center (26)	98	3D-KRT; IMRT	8×4 Gy	5,9	5,1	NA	NA
New York University (23)	98	3D-KRT	5×6 Gy	5,3	1	2	89
Florence University (37)	260	IMRT	5×6 Gy	5	1,2	0	100
University Michigan (36)	34	IMRT	10×3,85 Gy	5	2,9	6,7	73
Barcelona (27)	51	3D-KRT	10×3,75 Gy	5	0	0	>75
William Beaumont (28)	192	3D-KRT	10×3,4 Gy; 10×3,85 Gy	4,8	1,6	15,1	81
OOI 3D-KRT fázis II (25)	44	3D-KRT	9×4,1 Gy	4,6	2,3	2,3	84
RTOG 0319 (29)	52	3D-KRT	10×3,85 Gy	4,5	5,8	5,8	57
Rocky Mountain Cancer Centers (38)	136	IMRT	10×3,4 Gy; 10×3,85 Gy	4,4	0,7	0	
Baptist Hospital, Miami (39)	36	IMRT + „gating”	10×3,8 Gy	3,8	2,8	0	97
Kanadai fázis II (22)	104	3D-KRT	10×3,5 Gy; 10×3,6 Gy; 10×3,85 Gy	3,1	1	1	82
Jelen tanulmány	60	IG-IMRT	9×4,1 Gy	2	0	0	100

3D-KRT: háromdimenziós konformális radioterápia; IMRT: intenzitásmodulált radioterápia; APERT: akcelerált parciális emlőbesugárzás; OOI: Országos Onkológiai Intézet; NA: nincs adat

nyokban még igen magas (15–37%) volt (11). Az 1990-es években már szigorú betegbeválasztási kritériumok és megfelelő minőségbiztosítás mellett folytatódtak az APERT vizsgálatok, és az így nyert eredmények már összevethetőek voltak a hagyományos teljesemlő-besugárzás eredményeivel (11–16). Csak bő egy évtizeddel később, a 2000-es években kezdődtek meg az első, külső 3D-KRT-val végzett klinikai vizsgálatok (22–29). Az azóta eltelt években az APERT kezelések száma az Egyesült Államokban és Európában is ugrásszerű növekedésnek indult, illetve a további teleterápiás technikai fejlesztések lehetővé tették az intenzitásmodulált, majd képvezérelt sugárkezelés bevezetését a részleges emlőbesugárzásban is (36–42). A 3D-KRT-val végzett klinikai tanulmányok többségében a középtávú (3–5 éves) eredmények megfelelőek voltak mind a helyi daganatmentesség, mind a késői mellékhatások, mind a kozmetikai eredmények vonatkozásában (22–29) (3. táblázat). Azonban az utóbbi időben olyan közlemények is megjelentek, amelyek a teleterápiával végzett APERT-et követően magasabb késői toxicitási rátát és rosszabb kozmetikai eredményeket írtak le (28, 30–32). E tanulmányokban azonban a késői mellékhatások megnövekedett arányának oka valószínűleg a nagyméretű sugárkezelt céltérfogat ($PTV_{EVAL} > 260 \text{ cm}^3$) volt. Jelen tanulmányunkban napi képvezérléssel a CTV-PTV biztonsági zóna 5 mm-re volt csökkenthető, aminek köszönhetően betegeinknél a céltérfogat (PTV_{EVAL}) átlagos mérete 155,9 cm^3 -re csökkent, a PTV_{EVAL} teljes emlőhöz vi-

szonyított aránya pedig mindössze 16% volt. Véleményünk szerint teleterápiával végzett APERT esetén a minden egyes frakció előtt alkalmazott képvezérelt sugárkezelés révén a késői mellékhatások kialakulásának kockázata jelentősen csökkenthető. Ezt igazolják saját eredményeink is, mivel a jelen tanulmányban késői G2 vagy súlyosabb mellékhatást nem észleltünk, és eddig a kozmetikai eredmény is minden betegünkönél jó vagy kiváló. Ezzel szemben a képvezérlés nélkül végzett APERT esetén minimálisan 1 cm-es PTV-CTV biztonsági zóna alkalmazása szükséges a céltérfogat-tesztelés elkerülése érdekében, ami azonban közel 50%-kal megnöveli a besugárzandó céltérfogat nagyságát.

A teljes emlő sugárkezelésében már számos tanulmány igazolta az IMRT dozimetriai előnyeit és az ennek köszönhető enyhébb mellékhatásokat (43–45). Ezzel szemben csak kevés tanulmány foglalkozott IMRT-val végzett parciális emlőbesugárzással (36–39) (3. táblázat). A vizsgálatok többségében az eddig közölt eredmények a 3D-KRT vizsgálatokhoz hasonlóan kielégítőek: a helyi daganatmentesség aránya magas, a súlyos (G3) késői mellékhatások aránya elhanyagolható és a kozmetikai eredmények kiválóak (38, 39). Ezzel szemben a Michigani Egyetem prospektív vizsgálatát idő előtt leállították a vártnál kedvezőtlenebb kozmetikai eredmények gyakori előfordulása miatt (36). A besugárzási tervek dozimetriai elemzésekor a rossz kozmetikai eredmény azoknál a betegeknél fordult elő, ahol a PTV jelentősen nagyobb (245 cm^3 vs. 171 cm^3) volt, és a PTV/teljes emlő

térfogat aránya magasabb (18,4% vs. 13,4%) volt. Ezek az eredmények is alátámasztják, hogy a jelen tanulmányunkban alkalmazott képzérelt technika szükséges a céltérfogat nagyságának lehetőség szerinti csökkentéséhez, amihez képest az intenzitásmodulált besugárzásnak köszönhető jobb dózishomogenitás csak másodlagos fontosságú.

A Firenzei Egyetem munkatársai által publikált legfrissebb prospektív randomizált vizsgálat eredményei is igazolták, hogy az IMRT-val végzett APERT a teljes emlő besugárzásával azonos lokális daganatmentességet biztosított, és a kozmetikai eredmények szignifikánsan jobbnak bizonyultak parciális emlőbesugárzással (37). Jelen tanulmányunk korai eredményei gyakorlatilag megegyeznek az olasz randomizált vizsgálat eredményeivel (3. táblázat).

KÖVETKEZTETÉSEK

A képzérelt, intenzitásmodulált APERT technikailag kivitelezhető és megfelelő dóziseloszlást eredményez, ezért biztonságos adjuváns kezelésnek tűnik a korai stádiumú, jó prognózisú emlőrák miatt emlőmegtartó műtéten átesett betegeknek. A külső részleges emlőbesugárzás előnye, hogy a teljes kezelési idő rövidülésével csökken az ápolási napok száma, a kezelés költsége és a beteget terhelő bejárás, illetve a munkából való kiesés időtartama. Tapasztalataink alapján a minden egyes besugárzási frakció előtt végzett képzérelés feltétele a céltérfogat olyan mértékű csökkentésének, ami által a súlyos késői mellékhatások elkerülhetőek. Előzetes eredményeink szerint az alkalmazott technikával a betegek a kezelést jól tolerálják, a korai mellékhatások elhanyagolhatóak, a kozmetikai eredmények kiválóak. Természetesen nagyobb betegszám és hosszabb követési idő szükséges következtetéseink megerősítéséhez.

IRODALOM

1. Fischer B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Engl J Med* 347:1233–1241, 2002
2. 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
3. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716, 2011
4. Holland R, Velling SHJ, Mravunac M, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implication for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer* 56:979–990, 1985
5. Faverly D, Hendricks JHLC, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 91:647–659, 2001
6. Vicini FA, Kestin LL, Goldstein NS. Defining the clinical target volume for patients with early-stage breast cancer with lumpectomy and ac-

- celerated partial breast irradiation: pathologic analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:722–730, 2004
7. Clark RM, McCulloch PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84:683–689, 1992
8. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol 6) II. Relation of local breast recurrence to multicentricity. *Cancer* 57:1717–1724, 1986
9. Fodor J, Major T, Polgár Cs, et al. Az emlőrák lokális kiújulása emlőmegtartó műtét után: a sugárterápia értékelése. *Magy Onkol* 42:225–228, 1998
10. Liljegren G, Holmberg L, Bergh J, et al. 10-Year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 17:2326–2333, 1999
11. Polgár Cs, Major T, Fodor J. Gyorsított részleges emlőbesugárzás helye a korai emlőrák kezelésében. *Onkológia* 3:143–152, 2014
12. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, et al. A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: Tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:467–473, 2008
13. Polgár 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
14. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 108:197–202, 2013
15. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB, et al. Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: Results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 100:210–214, 2011
16. Strnad V, Hildebrandt G, Potter 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
17. Benítez PR, Keisch ME, Vicini F, et al. Five-year results: the initial clinical trial of MammoSite balloon brachytherapy for partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *Am J Surg* 194:456–462, 2007
18. Niehoff P, Polgár C, Ostertag H, et al. Clinical experience with the MammoSite radiation therapy system for brachytherapy of breast cancer: Results from an international phase II trial. *Radiother Oncol* 79:316–320, 2006
19. Vargo JA, Verma V, Kim H, et al. Extended (5-year) outcomes of accelerated partial breast irradiation using MammoSite balloon brachytherapy: Patterns of failure, patient selection, and dosimetric correlates for late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88:285–291, 2014
20. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 383:603–613, 2014
21. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 14:1269–1277, 2013
22. 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
23. Formenti SC, Hsu H, Fenton-Kerimian M, et al. Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: Five-year results of 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:606–611, 2012
24. Mózsai E, Polgár Cs, Fröhlich G, et al. Akcelerált parciális konformális külső emlőbesugárzás emlőmegtartó műtét után – fázis II prospektív klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 56:235–241, 2012

25. Mózsa E, Mészáros N, Major T, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 190:444–450, 2014
26. Pashtan IM, Recht A, Ancukiewicz M, et al. External beam accelerated partial-breast irradiation using 32 Gy in 8 twice-daily fractions: 5-year results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:e-271–277, 2010
27. Rodriguez N, Sanz X, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87:1051–1057, 2013
28. Shah C, Wilkinson JB, Lanni T, et al. Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 13:206–211, 2013.
29. 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
30. Hepel JT, Tokita M, MacAusland SG, et al. Toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy for accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:1290–1296, 2009
31. Jagi R, Ben-David MA, Moran JM, et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 76:71–78, 2010
32. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 31:4038–4045, 2013
33. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341–1346, 1995
34. Harris J, Levine M, Svensson G, et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:257–261, 1979
35. 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
36. Liss AL, Ben-David MA, Jagi R, et al. Decline of cosmetic outcomes following accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiation therapy: Results of a single-institution prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89:96–102, 2014
37. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 51:451–463, 2015
38. Lei RY, Leonard CE, Howell KT, et al. Four-year clinical update from a prospective trial of accelerated partial breast intensity-modulated therapy (APBIMRT). *Breast Cancer* 140:119–133, 2013
39. Lewin AA, Derhagopian R, Saigal K, et al. Accelerated partial breast irradiation is safe and effective using intensity-modulated radiation therapy in selected early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:2104–2110, 2012
40. Bergom C, Prior P, Kainz K, et al. A phase I/II study piloting accelerated partial breast irradiation using CT-guided intensity modulated radiation therapy in the prone position. *Radiother Oncol* 108:215–219, 2013
41. Jozsef G, DeWyngaert JK, Becker SJ, et al. Prospective study of cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy for prone accelerated partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:568–574, 2011
42. 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
43. Harsolia A, Kestin L, Grills I, et al. Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1375–1380, 2007
44. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al. Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol* 31:4488–4495, 2013
45. Pignol JP, Olivetto I, Rakovitch E, et al. A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol* 26:2085–2092, 2008