

III. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Sugárterápiás irányelvek

POLGÁR CSABA¹, KAHÁN ZSUZSANNA², CSEJTEI ANDRÁS³, GÁBOR GABRIELLA⁴, LANDHERR LÁSZLÓ⁵, MANGEL LÁSZLÓ⁶,
MAYER ÁRPÁD⁵, FODOR JÁNOS¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest, ²Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, ³Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Onkoradiológiai Osztály, Szombathely, ⁴Bács-Kiskun Megyei Kórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét, ⁵Uzsoki utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest, ⁶Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Polgár Csaba, Országos Onkológiai Intézet,
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György utca 7–9.
Tel.: +36-1-224-8690, e-mail: polgar@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2016. június 9.

Elfogadva:

2016. június 15.

A sugárterápiás szakértői bizottság a II. Emlőrák Konszenzus Konferencián (2009) elfogadott sugárterápiás irányelveket az azóta megjelent új tudományos bizonyítékok alapján vizsgálta felül és frissítette. A maradék emlő sugárkezelése *in situ* duktális karcinóma (St. 0) esetén indokolt, mivel a besugárzás 60%-kal csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát. Korai invazív (St. I-II) emlőrákban, emlőmegtartó műtét után a besugárzás továbbra is standard eljárás, de idősebb (≥ 70 év) betegeknél, I. stádium és hormonreceptor-pozitív daganat esetén az egyedüli hormonterápia és a sugárkezelés elhagyása mérlegelhető kezelési alternatíva. A hipofrakcionált ($15 \times 2,67$ Gy) teljesemlő-besugárzás és válogatott esetekben a gyorsított részleges emlőbesugárzás egyenértékű alternatívája a hagyományos ötletes (25×2 Gy) teljesemlő-sugárkezelésnek. Masztectómia után, 1–3 (pN1a) vagy ≥ 4 (pN2a, pN3a) hónalji nyirokcsomóattét esetén a besugárzás jelentősen csökkenti a lokoregionális recidíva kockázatát és a teljes túlélést is javítja. Egy-két pozitív őrszemnyirokcsomó esetén a komplettáló hónalji disszekciót válogatott esetekben helyettesítheti az axilláris régió besugárzása. Neoadjuváns szisztémás kezelés és emlőmegtartó műtét után a maradék emlő sugárkezelése minden esetben indokolt, míg masztectómia után kezelés előtti III-IV. stádium és ypN1 státusz esetén indokolt a posztoperatív lokoregionális radioterápia. Magyar Onkológia 60:229–239, 2016

Kulcsszavak: emlőrák, sugárkezelés, irányelvek

The radiotherapy expert panel revised and updated the radiotherapy (RT) guidelines accepted in 2009 at the 2nd Hungarian Breast Cancer Consensus Conference based on new scientific evidence. Radiotherapy of the conserved breast is indicated in ductal carcinoma in situ (St. 0), as RT decreases the risk of local recurrence by 60%. In early stage (St. I-II) invasive breast cancer RT remains a standard treatment following breast conserving surgery. However, in elderly (≥ 70 years) patients with stage I, hormone receptor positive tumour hormonal therapy without RT can be considered. Hypofractionated (15×2.67 Gy) whole breast irradiation and for selected cases accelerated partial breast irradiation are validated treatment alternatives of conventional (25×2 Gy) whole breast irradiation. Following mastectomy RT significantly decreases the risk of locoregional recurrence and improves overall survival of patients having 1 to 3 (pN1a) or ≥ 4 (pN2a, pN3a) positive axillary lymph nodes. In selected cases of patients with 1 to 2 positive sentinel lymph nodes axillary dissection can be omitted and substituted with axillary RT. After neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by breast conserving surgery whole breast irradiation is mandatory, while after NAC followed by mastectomy locoregional RT should be given in cases of initial stage III-IV and ypN1 axillary status.

Polgár C, Kahán Z, Csejtei A, Gábor G, Landherr L, Mangel L, Mayer Á, Fodor J. 3rd Hungarian Breast Cancer Consensus Conference – Radiotherapy Guidelines. Hungarian Oncology 60:229–239, 2016

Keywords: breast cancer, radiotherapy, guidelines

BEVEZETÉS

A sugárterápia továbbra is lényeges része az emlőrák kombinált kezelésének. A II. Emlőrák Konszenzus Konferencia óta eltelt több mint 6 évben megjelent új eredmények a sugárterápiás klinikai gyakorlatot alapjaiban nem változtatták meg, de az új tudományos bizonyítékoknak megfelelően szükséges a sugárterápiás irányelvek módosítása, frissítése.

A maradék emlő sugárkezelése *in situ* duktális karcinóma (St. 0) esetén indokolt, mivel a besugárzás 60%-kal csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát (1–9). Korai invazív (St. I-II) emlőrákban, emlőmegtartó műtét után a besugárzás továbbra is standard eljárás, de idősebb (≥ 70 év) betegeknél, I. stádium és hormonreceptor-pozitív daganat esetén az egyedüli hormonterápia és a sugárkezelés elhagyása mérlegelhető kezelési alternatíva (10–17). A hipofrakcionált (15 \times 2,67 Gy) teljesemlő-besugárzás egyenértékű alternatívája a hagyományos öthetes (25 \times 2 Gy) teljesemlő-sugárkezelésnek (18–23). Emlőmegtartó műtét után, válogatott esetekben nem szükséges a teljes emlő kezelése. Azt helyettesítheti a tumorágy és közvetlen környezetének besugárzása (ún. akcelerált parciális emlő-besugárzás) (24–36).

Masztektómia után, 1–3 (pN1a) vagy ≥ 4 (pN2a, pN3a) hónalji nyirokcsomóáttét esetén a besugárzás jelentősen csökkenti a lokoregionális recidíva kockázatát és a teljes túlélést is javítja (37–45). A legújabb randomizált vizsgálatok (EORTC 22922/10925 és NCIC-CTG MA.20) szerint a regionális sugárkezelés szignifikánsan javítja a daganatmentes és távoli áttétől mentes túlélést is, míg a teljes túlélést javító hatása ellentmondásos (46–47).

Egy-két pozitív őrszemnyirokcsomó esetén – a legfrissebb sebészeti stádiumok alapján – komplettáló hónalji disszekcióra válogatott esetekben nincs szükség, de mikrometasztázis (pN1mi) kivételével ilyenkor axilláris, vagy az egyéni rizikó alapján szükséges egyéb régiós nyirokcsomók besugárzása is javasolt (48–52).

Neoadjuváns szisztémás kezelés és emlőmegtartó műtét után a maradék emlő sugárkezelése minden esetben indokolt, míg masztektómia után kezelés előtti III-IV. stádium és ypN1 státusz esetén indokolt a posztoperatív radioterápia (53–64).

A betegek túlnyomó többségénél a sugárkezelés magasabb szintű evidenciákra alapozott. A jövőben a molekuláris és genetikai markerek klinikai validálása teheti egyénre szabottabbá a sugárkezelést.

A sugárterápiás ajánlási kategóriákat a kezelési irányelveket támogató evidenciák és a szakértői bizottság tagjai közötti egyetértés szintjei szerint adjuk meg:

- 1: teljes konszenzus, 1. szintű evidencia
- 2A: teljes konszenzus, 2-3. szintű evidencia
- 2B: általában egybehangzó vélemény, 2-3. szintű evidencia
- 3: különböző vélemények, 2-4. szintű, egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények, vagy nincs, ill. kevés tapasztalati evidencia.

SUGÁRTERÁPIÁS ALAPELVEK – BESUGÁRZÁS TECHNIKAI FELTÉTELEI, CÉLTÉRFOGATOK, DOZÍROZÁS

I. Teljes emlő besugárzása

Céltérfogatok: A teljes maradék emlő „Boost” kezeléseknél a klinikai céltérfogat (CTV) brachyterápiánál az eredeti tumor-nak megfelelő terület 2 cm-es biztonsági zónával (sugárterápiás biztonsági zóna = 20 mm – ép sebési szél mm-ben) (ajánlási kategória: 2B) (65). Brachyterápiánál további PTV-CTV kiterjesztés nem szükséges (PTV=CTV). Teletarápiánál a CTV-t frakciónkénti képvezérelt sugárkezelésnél további 0,5 cm-rel, képvezérlés nélkül 1 cm-rel javasolt kiterjeszteni a nagyobb beállítási pontatlanság és a légzés okozta elmozdulás miatt (28). A PTV-CTV kiterjesztés mértéke a központokban alkalmazott betegrögzítési és minőség-ellenőrzési protokollok függvényében egyedi megfontolást igényel. Amennyiben a sebési szél irányonkénti meghatározása nem biztosított, úgy a „boost” besugárzás CTV-je a tumorágy 15 mm-es kiterjesztéssel (ajánlási kategória: 3).

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Megavoltos besugárzás (4–10 MV foton), CT-re alapozott háromdimenziós konformális radioterápia (3D-KRT), tangenciális mezők használata. A tüdő és szív terhelését minimálisra kell csökkenteni (ajánlási kategória: 1) (66–70), aminek érdekében speciális besugárzási technikák (visszatartott mély belégzés melletti vagy légzéskapuzott besugárzás, intenzitásmodulált radioterápia – IMRT, vagy hason fekvő pozícióban végzett sugárkezelés) alkalmazására is szükség lehet az esetek egy részében (21, 71–73). Egyszerű ellenőrzési lehetőségek a centrális tüdő-távolság (<3 cm) és maximális szívtávolság (<1 cm), még pontosabb a dózis-térfogat hisztogram (DVH) analízise. A céltérfogatban a homogén dóziseloszláshoz almezőket (szegmensek), illetve kompenzátorokat, ékszírókat használhatunk, nagy volumenű emlő esetén IMRT javasolt (ajánlási kategória: 2A) (74). A tumorágyra a kiegészítő („boost”) dózist gyorsítóval (elektron, foton) vagy szövetközi brachyterápiával (tűzdelés) adjuk. Kis volumenű emlőben, felszínhez közel eső tumoroknál általában az elektronbesugárzás a kedvezőbb; nagyméretű emlőben, mélyen fekvő daganatoknál brachyterápia vagy 3D konformális foton „boost” javasolt. „Boost” kezeléskor a céltérfogat-tévesztés elkerülésének feltétele a tumorágy intraoperatív jelölése titánklipekkal (65, 75–78).

A sugárkezelést ideális esetben a sebgyógyulást követően, a műtéttől számított 4–6 héttel – de maximum 12 héten belül – javasolt elkezdni (ajánlási kategória: 2A). Előzetes adjuváns kemoterápia után a sugárkezelést az utolsó kemoterápiás ciklust követő 3 hét kezelési szünet közbeiktatása után kezdjük (ajánlási kategória: 2B). A percutan „boost” kezelést a teljesemlő-besugárzást követően, szünet közbeiktatása nélkül végezzük – amennyiben a radiodermatitisz a grade 2 fokozatot nem haladja meg (ajánlási kategória: 2B). Súlyos (grade 3) dermatitisz esetén 1–3 hét irradiációs szünet közbeiktatása mérlegelhető. A brachyterápiás „boost” kezelést általában 1–3 hét szünet közbeiktatásával, a teljesemlő-besugárzás után végezzük, de végezhető előre hozott

(a teljesen besugárzást megelőző) perioperatív brachyterápiás „boost” kezelés is (ajánlási kategória: 3). A perkután „boost” kezelés IMRT-vel szimultán integrált „boost” kezelés (SIB) formájában is végezhető (ajánlási kategória: 2B).

Dozírózás: Az alapdózis 45–50,4 Gy (1,8–2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal, 25–28 frakcióban) vagy 40–42,5 Gy (2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal, 15–16 frakcióban) (ajánlási kategória: 2A). Dózis az izocenterre megadva. Akcelerált, hipofrakcionált kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak és a dózishomogenitás fokozott figyelembevételével végezhető, ami után a helyi daganatmentesség a standard frakcionálás eredményeivel megegyezik és a mellékhatások vonatkozásában is legalább egyenértékű a két frakcionálási séma (18–20, 22, 23). A tumorágy kiegészítő („boost”) dózisa külső sugárkezeléssel 10–16 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), nagy dózisteljesítményű (HDR) brachyterápiával 1×10 Gy vagy 3×4–5 Gy. SIB IMRT esetén a teljes emlőre 50 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), a „boost” céltérfogatra pedig 60 Gy (2,4 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), vagy hipofrakcionált kezelés esetén 21×2,17 Gy a teljes emlőre + 21×2,66 Gy a „boost” céltérfogatra (összdózis a teljes emlőre: 45,6 Gy, a tumorágyra: 55,9 Gy), de számos más frakcionálási variáció is alkalmazható.

II. Akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT)

Céltérfogat: Céltérfogat meghatározása tumorágyjelölések (klipek) alapján (65, 79). Tumorágyjelölés hiányában a céltérfogat UH vagy CT segítségével határozható meg (ajánlási kategória: 2B). Klipek hiányában részleges emlőbesugárzás csak képalkotókkal megfelelően látható és identifikálható tumorágy („cavity visibility score”; CVS ≥ 3) esetén végezhető (80). A klinikai céltérfogat (CTV) brachyterápiánál az eredeti tumornak megfelelő terület 2 cm-es biztonsági zónával (sugárterápiás biztonsági zóna = 20 mm – ép sebési szél mm-ben) (ajánlási kategória: 2B) (65). Brachyterápiánál további PTV-CTV kiterjesztés nem szükséges (PTV=CTV). Teleterápiánál a CTV-t frakciónkénti képvezérelt sugárkezelésnél további 0,5 cm-rel, képvezérlés nélkül 1 cm-rel javasolt kiterjeszteni a nagyobb beállítási pontatlanság és a légzés okozta elmozdulás miatt (28, 29). A PTV-CTV kiterjesztés mértéke a központokban alkalmazott betegrögzítési és minőség-ellenőrzési protokollok függvényében egyedi megfontolást igényel. Teleterápiával végzett parciális emlőbesugárzás esetén frakciónkénti képvezérlés javasolt a céltérfogat kiterjesztésének csökkentése és a mellékhatások minimalizálása érdekében (ajánlási kategória: 2B).

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Az APERT-et kiszolgálhatjuk szövetközi brachyterápiával, 3D-KRT-vel vagy IMRT-vel (24–31, 33, 35, 36, 81). Egyszeri, nagy dózisu (1×20–21 Gy), intraoperatív elektron- vagy alacsony energiájú (50 KV) röntgenterápiával végzett parciális emlőbesugárzás szignifikánsan emeli a helyi daganatkiújulás kockázatát, ezért alkalmazása nem javasolható a rutin betegellátás keretében (ajánlási kategória: 2A) (82, 83). Akcelerált, hipofrakcionált

kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak fokozott figyelembevételével végezhető.

A sugárkezelést ideális esetben a sebgyógyulást követően, a műtéttől számított 4–6 héttel – de maximum 12 héten belül – javasolt elkezdni (ajánlási kategória: 2A). Előzetes adjuváns kemoterápia után a sugárkezelést az utolsó kemoterápiás ciklust követő 3 hét kezelési szünet közbeiktatása után kezdjük, de akcelerált sugárkezelés a rövid kezelési idő (4–5 nap) miatt a kemoterápia megkezdése előtt is adható a szisztémás kezelés érdemi halasztásának veszélye nélkül (ajánlási kategória: 2B).

Dozírózás: Frakcionált HDR, ultrafrakcionált PDR vagy folyamatos LDR utántöltés (after-loading) technika. LDR és PDR brachyterápiával a dózis 45–50 Gy, <1 Gy/óra dózisteljesítménnyel. Frakcionált HDR brachyterápiával 7×4,3 Gy, 8×4 Gy vagy 10×3,4 Gy, napi két kezeléssel (a frakciók között minimálisan 6 óra időközzel). Megfelelő dózishomogenitás (dózishomogenitási index; DHI >0,65) és legalább 90%-os céltérfogat-lefedettség (coverage index; CI ≥0,9), maximális bőrdózis <70%. A dózis 3D-KRT-vel vagy IMRT-vel 9×4,1 Gy vagy 10×3,85 Gy, napi két kezeléssel. Dóziselőírás az ICRU pontra (izocentrum; 100%). PTV-lefedettség: V95_{PTV} = 100% (a PTV-t a 95%-os izodózis-felület lefedje).

III. Mellkasfal besugárzása

Céltérfogat: Az operált mellkasfali terület a műtéti heggel és lebennyel, ha lehet, a műtéti drain helye is.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Modern megavoltos készülék (nagy energiájú foton-, elektronsugár) használata, CT-re alapozott besugárzástervezés, legalább 3D-KRT javasolt a tüdő és szív maximális kímélése érdekében. Tangenciális foton- vagy direkt elektronmező(k) használata. Az egyenes dóziseloszláshoz szükség esetén almezőket (szegmensek), kompenzátorokat (ékszűrők), illetve bólust vagy IMRT-t használhatunk.

A sugárkezelést ideális esetben a sebgyógyulást követően, a műtéttől számított 4–6 héttel – de maximum 12 héten belül – javasolt elkezdni (ajánlási kategória: 2A). Előzetes adjuváns kemoterápia után a sugárkezelést az utolsó kemoterápiás ciklust követő 3 hét kezelési szünet közbeiktatása után kezdjük (ajánlási kategória: 2B).

Dozírózás: Az alapdózis 45–50,4 Gy (1,8–2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), vagy 40–42,5 Gy (2,66–2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) (ajánlási kategória: 2A) (19, 20, 23). Akcelerált, hipofrakcionált kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak és a dózishomogenitás fokozott figyelembevételével végezhető. Pozitív vagy közeli (<2 mm) sebési szél esetén a műtéti hegre adott „boost” dózis 10–16 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) lehet.

IV. Nyirokrégiók besugárzása

A besugárzandó volumen definiálása függ az axilláris műtét típusától (őrszemnyirokcsomó-biopszia vagy axilláris diszekció) és a hónalji nyirokcsomók patológiai státuszától.

Az axilla 1–3. szintjeinek, a mediális szupraklavikuláris és a paraszternális nyirokcsomó-régiók kontúrozásához az anatómiai határokat kell követni [84–88]. A legújabb európai ajánlás szerint a mediális szupraklavikuláris régió besugárzásánál ügyelni kell arra, hogy a nyaki ereket ne terheljük [87].

Céltérfogatok:

axilla 1. szint

axilla 2. szint (sokszor együtt kezeljük az interpektorális/Rotter-nyirokcsomókkal)

axilla 3. szint

mediális szupraklavikuláris régió (axilla 4. szintnek is nevezik)

paraszternális régió

Konvencionális mezőelrendezések:

– Elektív szupraklavikuláris mező: supra- és infra-klavikuláris régió + az axilla csúcsa (axilla 3–4. szint)

– Szupraklavikuláris-axilláris mező: supra- és infra-klavikuláris régió + axilla (axilla 1–4. vagy 2–4. szint)

– Paraszternális mező: azonos oldali paraszternális terület minimálisan az első három bordaközrel.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei:

Szupraklavikuláris-axilláris régió: Megavoltos besugárzás (4–10 MV foton) 3D konformális besugárzástervezéssel. A legjobb dóziselosztás a maradék emlő vagy mellkasfal egyidejű besugárzása esetén egy izocenteres technikával és IMRT-vel érhető el.

Paraszternális régió: A paraszternális nyirokcsomók helyzetét az arteria mammaria interna lefutása jelzi. Mély tangenciális mezők alkalmazása kerülendő, mivel a kritikus szervek (szív, tüdő) sugárterhelése elkerülhetetlen. A szív és tüdő sugárterhelésének csökkentésére 3D-KRT vagy IMRT elengedhetetlen.

Dozírálás: 45–50,4 Gy (1,8–2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), vagy 40 Gy (2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) (ajánlási kategória: 2A) (19–20, 23).

V. Lokoregionálisan előrehaladott emlőrák sugárkezelése

Céltérfogatok: Emlő vagy mellkasfal, összes unilaterális nyirokrégió, illetve „boost” kezeléseknél a reziduális tumor vagy tumorágy + 1,5–2 cm-es biztonsági zóna.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: lásd II–III–IV. pont.

Dozírálás: A céltérfogatok alapdózisa 50 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal). A maradék tumorokra további 10–26 Gy kiegészítő („boost”) besugárzás ajánlott.

SUGÁRTERÁPIÁS KEZELÉSI IRÁNYELVEK

I. *In situ* emlőrák (0. stádium, pTis N0 M0)

I/1. In situ lobuláris karcinóma

Sugárkezelés nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

I/2. In situ duktális karcinóma (DCIS)

I/2/a. Emlőmegtartó műtét után a besugárzás általában ajánlott, mert 50 Gy a maradék emlőre minden rizikócsoport-

ban 50–60%-kal csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát (ajánlási kategória: 1) (1–9). Alacsony rizikójú betegeknél (jól differenciált elváltozás, nekrozis nélkül vagy csekély mértékű nekrozissal, legalább 10 mm-es biztonsági zóna, >60 éves kor) a sugárkezelés egyedi elbírálás alapján mellőzhető (ajánlási kategória: 3). A „boost” dózis jelentőségét még vizsgálják. Fiatal (<45 év) betegeknél a kiemelt dózis megfontolandó (ajánlási kategória: 2A) (7, 89). Parciális emlőbesugárzás DCIS esetén csak prospektív klinikai vizsgálat keretében végezhető (ajánlási kategória: 3) (32).

I/2/b. Maszektómia után a mellkasfal sugárkezelése nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

I/2/c. Nyirokrégiók besugárzása nem indokolt: pTis N0 M0 (ajánlási kategória: 2A).

I/2/d. Az emlőbimbó Paget-kórjában széles kúpeczió után a maradék emlő sugárkezelése javasolt (ajánlási kategória: 1).

II. „Korai” invazív emlőrák: I–II. stádium, T1–2 N0–1 M0, T3 N0 M0

II/1. Parciális maszektómia után a maradék emlő besugárzása

Emlőmegtartó kezelés kontraindikációi:

- előzetes sugárkezelés az emlőre vagy mellkasfalra,
- terheesség – amennyiben a posztoperatív sugárkezelést a terheesség alatt kellene adni,
- diffúz (malignitásra gyanús) mikrokalcifikáció,
- ismételt kimetszés (reexcízió) után is pozitív sebési szél,
- kötőszöveti megbetegedés: szkleroderma, lupusz (relatív kontraindikáció),
- premenopauza ismert BRCA1-2 mutációval (relatív kontraindikáció), mert nagy a lokális recidíva (második primer tumor) kockázata.

II/1/a. A maradék emlő besugárzása minden korcsoportban negyedére csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát (ajánlási kategória: 1) (10, 11, 14–17). A sugárkezelés a 15 éves emlőrák-specifikus túlélést is jelentősen javítja – nyirokcsomó-negatív betegeknél 5%-kal, nyirokcsomó-pozitív betegeknél pedig 7%-kal (10). A gyorsított (akcelerált, hipofrakcionált) teljesemlő-besugárzás (15×2,67 Gy) a konvencionális fracionálás (50 Gy/5 hét) egyenértékű alternatívája, azonos lokális daganatmentességet biztosít, és nem emeli a késői mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát (ajánlási kategória: 1) (19, 20, 22, 23). Fiatal betegeknél, kemoterápia után és egyidejű regionális sugárkezelés és „boost” besugárzás adása esetén is alkalmazható (ajánlási kategória: 2B) (18–21, 23). Idősebb (>70 év), jó prognózisú (I. stádium, negatív sebési szél, hormonreceptor-pozitív daganat) betegeknél a sugárkezelés elhagyása és egyedüli endokrin kezelés – a beteg informált beleegyezése mellett – mérlegelhető, mivel a sugárkezelés nem javítja a 10 éves teljes túlélést, de a helyi daganatkiújulás jelentősen magasabb arányáról (10 évnél RT nélkül 10% versus RT-vel 2%) és azok következményeiről a betegeket tájékoztatni kell (ajánlási kategória: 2A) (12, 13).

II/1/b. A tumorágy kezelése megemelt („boost”) dózissal nagy kockázatú betegeknél javítja a lokális tumorkontrollt (ajánlási kategória: 1) [75–77, 90].

A kiegészítő dózis („boost”) indikációi [75–77, 90, 91]:

Abszolút indikáció (egyetlen feltétel megléte elégséges) (ajánlási kategória: 1):

- mikroszkóposan pozitív sebési szél (ha reexcízió nem történt)

- közeli kimetszés (ép sebési szél <2 mm)

- kiterjedt intraduktális komponens (EIC)

- ≤50 éves kor

Relatív indikáció (ajánlási kategória: 2A):

- ép sebési szél ≥2 mm, de <5 mm

- nyirokérbetörés

- rosszul differenciált (grade 3) daganat

- mitotikus aktivitás index (MAI) >10 (/10>NNL)

- pT≥3 cm

II/1/c. Akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT) klinikai vizsgálaton kívül is választható alternatívája a teljesemlő-besugárzásnak válogatott, alacsony kockázatú esetekben [32]. Megfelelő technikával végzett szövetségi brachyterápiával a helyi daganatmentesség nem rosszabb, mint teljesemlő-besugárzással, és a késői mellékhatások aránya sem magasabb (ajánlási kategória: 2A) [24, 26, 30, 31, 33, 35, 36]. A 3D-KRT-val vagy IMRT-vel végzett APERT-et választó betegeket a külső sugárkezelés lehetséges előnyeiről és kockázatairól informálni kell, figyelembe véve a kozmetikai eredmények és késői mellékhatások vonatkozásában teleterápiával végzett APERT-tel közölt ellentmondásos eredményeket (ajánlási kategória: 2B) [25, 27–29, 31, 34, 81].

Az APERT indikációi:

Alacsony kockázatú betegek, akiknél az APERT klinikai vizsgálaton kívül is választható kezelés (ajánlási kategória: 2A) [32]:

- >50 éves kor és

- egygócú (unicentrikus és unifokális) invazív karcinóma és

- pT1-2 (≤30 mm) tumorméret és

- negatív sebési szél és

- pN0 axilláris státusz (őrszemnyirokcsomó-biopsziával vagy axilláris disszekcióval) és

- EIC-negatív tumor és

- nyirokérbetörés nincs

Megjegyzés: valamennyi feltétel egyidejű teljesülése szükséges.

Közepes kockázatú betegek, akiknél az APERT csak prospektív klinikai vizsgálat keretében vagy informált beleegyezést követően végezhető. Klinikai vizsgálaton kívüli alkalmazás esetén a betegeket tájékoztatni kell a hosszú távú eredmények hiányáról és ennek esetleges kockázatairól (ajánlási kategória: 3) [32]:

- >40–50 éves kor

- unicentrikus, de multifokális (a primer tumortól 2 cm-en belüli) daganat

- DCIS

- pN1mi (mikrometasztázis)

Megjegyzés: egyetlen feltétel teljesülése elegendő.

Magas kockázatú betegek, akiknél az APERT ellenjavallt (ajánlási kategória: 1) [32]:

- ≤40 éves kor,

- pT2 (>30 mm), pT3, pT4 tumorméret,

- pozitív sebési szél,

- multicentrikus vagy multifokális (a primer tumortól 2 cm-en túl terjedő) daganat,

- EIC-pozitív tumor,

- nyirokérbetörés pozitív,

- pNx (ismeretlen) vagy pN1a-2a-3a [1 vagy több makroszkopikus (>2 mm) pozitív nyirokcsomó] axilláris státusz,

- előzetes neoadjuváns kemoterápia után végzett emlő-megtartó műtét.

Megjegyzés: egyetlen feltétel teljesülése elegendő.

II/2. Maszektómia után a mellkasfal besugárzása

II/2/a. pT1-2 pN0-1mi: besugárzás nem szükséges, ha a tumor eltávolítása ép sebési széllel történt (ajánlási kategória: 1). A mellkasfali besugárzás ugyan a lokális recidíva 5 éves arányát kismértékben (1,9%-ról 1,2%-ra) csökkenti, de az emlőrák-specifikus túlélést nem javítja [37].

II/2/b. pT3 pN0: mellkasfali besugárzás javasolt (ajánlási kategória: 2A) [38].

II/2/c. pT1-2 pN1a-2a-3a: lokoregionális sugárkezelés javasolt (ajánlási kategória: 1).

A sugárkezelés a lokális recidívák 5 éves arányát ~15%-kal (1–3 pozitív nyirokcsomó esetén 17%-ról 3%-ra, 4 vagy több pozitív nyirokcsomó esetén 26%-ról 11%-ra) csökkenti, és a 20 éves emlőrák-specifikus túlélést is 8–10%-kal javítja [37].

II/2/d. pT1-2 pNx vagy pN0, de <6 vizsgált nyirokcsomó (kivéve, ha őrszemnyirokcsomó-biopszia történt): besugárzás megfontolandó (ajánlási kategória: 2B).

II/2/e. Maszektómia után azonnali emlő-helyreállítás: a rekonstruált emlőt és mellkasfalat a fentiek szerint kezeljük.

II/3. Őrszemnyirokcsomó-biopszia után az axilláris-szupravlavikuláris régió besugárzása

II/3/1a. pN0-1mi(sn): Az őrszem- (sentinel) nyirokcsomó negativitása vagy mikrometasztázis esetén besugárzás nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

II/3/2b. pN1a(sn): Makrometasztatikus pozitív (>2 mm) őrszemnyirokcsomó esetén, amennyiben axilláris disszekció történik, a szupravlavium (4. szint) és az axilla csúcsának (3. szint) sugárkezelése javasolt, az 1–2. szint besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2A). Amennyiben axilláris disszekció nem történik (ACOSOG Z011 feltételek szerint), úgy az axilláris vagy az egyéni rizikó alapján egyéb régiós nyirokcsomók besugárzása is szükséges, mivel az el nem távolított nem sentinel nyirokcsomókban az áttétes nyirokcsomók előfordulási gyakorisága 27–38% (ajánlási kategória: 2B) [48, 50, 92]. Az axilláris disszekció helyett végzett sugárkezelés regionális daganatmentesség és teljes túlélés tekintetében a műtéttel egyenértékű (ajánlási kategória: 1) [51, 52].

II/4. Axilláris limfadenektómia után az axilláris-szupravlavikuláris régió besugárzása

II/4/a. pN0-1mi: Besugárzás nem szükséges (ajánlási kategória: 1).

II/4/b. pN1a, 2a, 3a, pN3c (azonos oldali szupraklavikuláris nyirokcsomóáttét): A szupraklavikuláris és az axilla csúcsának sugárkezelése javasolt (ajánlási kategória: 2A) [46, 47, 93]. Megfelelő axilláris disszekció (≥ 6 eltávolított nyirokcsomó) esetén elektív szupraklavikuláris mező használata elegendő, az 1–2. szint besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

II/4/c. pNx vagy pN0, de < 6 vizsgált nyirokcsomó (kivéve, ha őrszemnyirokcsomó-biopszia történt): Elégtelen limfadenektómia (< 6 feldolgozott nyirokcsomó) után a szupraklavikuláris-axilláris régió [2–3. szint] sugárkezelése egyedi megfontolás alapján ajánlott, de az 1. axilláris szint célzott besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2B).

II/5. *Arteria mammaria interna menti nyirokcsomók sugárkezelése*

II/5/a. pN0-1mi: Besugárzás nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

II/5/b. pN1a, pN2a, pN3a: Négy vagy több pozitív axilláris nyirokcsomó esetén a paraszternális régió sugárkezelése javasolt, 1–3 pozitív nyirokcsomó esetén a rizikószervek terhelésének és paraszternális nyirokcsomóáttét kockázatának egyedi mérlegelése alapján megfontolható (ajánlási kategória: 2B) [46, 93, 94]. A paraszternális nyirokcsomók elektív besugárzásának értéke még nem teljesen tisztázott, és a szív közelsége is óvatosságra inti a sugárterapeutákat. A klinikailag manifesztálódó paraszternális nyirokcsomó-recidíva igen ritka ($< 1\%$), és az eddig közölt tanulmányok alapján a paraszternális nyirokcsomók besugárzásának teljes túlélést javító hatása ellentmondásos, ezért a régió rutinszerű elektív sugárkezelése még ellentmondásos (ajánlási kategória: 3) [46, 93, 94].

II/5/c. pN1b, pN1c, pN2b, pN3b: Szövettenilag igazolt mammaria interna őrszemnyirokcsomó vagy klinikailag egyértelmű (CT, UH, MRI) paraszternális nyirokcsomóáttét esetén besugárzás javasolt negatív axilláris státusz esetén is (ajánlási kategória: 2A).

III. Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelés után

III/1. *Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelést követő emlőmegtartó műtét után*

Sugárkezelés a maradék emlőre minden esetben javasolt (ajánlási kategória: 1) [54, 63]. Az 50 Gy alapdózist követően 10–16 Gy tumorágy „boost” is mérlegelendő (ajánlási kategória: 3). A kiegészítő dóziszra határozott ajánlás nem adható, dönteni az alábbiakban felsorolt rizikótényezők alapján lehet: Az NSABP B-18 és B-27 vizsgálatokban emlőmegtartó műtétben és besugárzásban részesült betegek körében a helyi kiújulás aránya 10% körül volt [63]. A kiújulás prediktora a nyirokcsomó-pozitivitás és a pCR hiányán kívül a fiatal (< 50 éves) életkor volt. Az MD Anderson Cancer Center hasonló betegcsoportjában az előrehaladott kiindulási stádium mellett a grade 3, hormonreceptor-negatív tumor, a nyirokérbetörés

jelenléte és a multifokális reziduális karcinóma, illetve közeli sebési szél voltak prediktorai a helyi daganatkiújulásnak [54].

III/2. *Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelést követő masztektómia után*

III/2/a. A mellkasfal sugárkezelése:

Kiindulási stádium II: Negatív sebési szél (és ypN0 axilláris státusz) esetén a sugárkezelés elhagyható (ajánlási kategória: 2B) [53, 54, 56–62, 64]. Pozitív sebési szél esetén 50–60 Gy [2 Gy/nap] mellkasfali besugárzás javasolt (ajánlási kategória: 2A).

Kiindulási stádium III-IV: Neoadjuváns szisztémás kezelés, módosított radikális masztektómia és axilláris disszekció után 50–60 Gy [2 Gy/nap] posztoperatív (adjuváns) mellkasfali sugárkezelés minden esetben javasolt (ajánlási kategória: 2A) [53, 54, 56–62, 64]. Mastitis carcinomatosa esetén széles biztonsági zónát kell alkalmazni.

III/2/b. A nyirokrégiók besugárzása: Az axilla kiindulási, neoadjuváns kezelést követő és műtéti (patológiai) státusza alapján határozható meg (ajánlási kategória: 2B) [53, 54, 56–62, 64]:

KIINDULÁSI STÁTUSZ	NEOADJU-VÁNS KEZELÉS UTÁNI STÁTUSZ	MŰTÉTI (PATOLÓGIAI) STÁTUSZ	RT INDIKÁCIÓJA
cN0	cN0	ypN0 (sn)	RT nincs
cN0	cN0	ypN1 (sn)	ABD \pm RT vagy RT
cN1	cN0	ypN0	RT nincs
cN1	cN1	ypN1-2-3	RT

A neoadjuváns kezelést követő őrszemnyirokcsomó-biopsziával igazolt nyirokcsomóstátusz esetén a követendő gyakorlat egyelőre vita tárgya. Általános felfogás, hogy amennyiben a kiindulási nyirokcsomóstátusz klinikailag negatív, akkor a neoadjuváns kezelést követő őrszemnyirokcsomó-negativitás megbízható adat, és a régiók besugárzására nincs szükség (ajánlási kategória: 3).

III/3. *Neoadjuváns kemoterápia után sem reszekálható daganat*

Lokoregionális sugárkezelés [50 Gy+10–25 Gy „boost” a reziduális tumorokra] és további szisztémás kezelés, majd a radikális műtét elvégezhetőségének ismételt mérlegelése javasolt (ajánlási kategória: 2A) [95–99].

IV. Sugárkezelés emlőrekonstrukció után

IV/1. *Rekonstrukció szilikonimplantátummal*

Besugárzás végezhető, a dózisviszonyok lényegesen nem változnak. A kapszuláris kontraktúra kockázata fokozott. Óvatos frakcionálással és mérsékelt dózissal [45–50,4 Gy, 1,8 Gy/frakció], bólus és kiegészítő dózis mellőzésével a kozmetikai eredmények jók (ajánlási kategória: 2B) [100, 101]. A hipofrakcionált kezelési sémák alkalmazása nem javasolt.

IV/2. Rekonstrukció saját szövettel

A sugárkezelés a kozmetikai eredményt lényegesen nem rontja. A szilikonimplantátumra vonatkozó megszorítások nem érvényesek (ajánlási kategória: 2B) (100, 101). A hipofrakcionált kezelési sémák alkalmazása nem javasolt.

V. Besugárzás és szisztémás kezelés

V/1. A sugárkezelést a kemoterápia után adjuk (ajánlási kategória: 2B), de a műtét után a sugárkezelést 7 hónapon belül javasolt elvégezni (102, 103).

V/2. A trastuzumabkezelés a besugárzás alatt folytatható (ajánlási kategória: 2B) (102, 104).

V/3. Aromatázinhibitorok a sugárkezeléssel együtt adhatóak (ajánlási kategória: 2B) (102, 103, 105). A tamoxifen és a sugárkezelés együttes adása emelheti a grade 1 tüdő- és emlőfibrozis arányát, de ennek klinikai relevanciája nem bizonyított, ezért együttes adásuk egyedi megfontolás tárgyát képezi (ajánlási kategória: 3) (102, 103, 105, 106).

VI. Ritka kórképek sugárkezelése*VI/1. Okkult emlőrák (T0 N1-2 M0)*

Okkult emlőrák (axilláris nyirokcsomóáttét kimutatható primer tumor nélkül) esetén az axilláris nyirokcsomókat el kell távolítani. Masztektómia után az axilláris-szupraklavikuláris régiót, megtartott emlőnél az emlőt és az axilláris-szupraklavikuláris régiót is besugarazzuk (ajánlási kategória: 2B) (107). A dózis 50 Gy, kiterjedt axilláris áttétnél erre a régióra még 10 Gy „boost” adható.

VI/2. Malignus phylloid tumor

A malignus phylloid tumort gyors lokális növekedés és nagy recidívákésség jellemzi. Az axilláris áttét gyakorisága alacsony (1,5%). A posztoperatív sugárkezelés értékéről kevés adat található, szükségességét illetően a vélemények megoszlanak (ajánlási kategória: 2B) (108). Masztektómia után pozitív vagy kérdéses sebészi szél esetén, illetve excízió után a maradék emlő 50 Gy dózisú besugárzása javasolt. Emlőmegtartó műtét esetén az alapdózis után 10–16 Gy „boost” is mérlegelendő (ajánlási kategória: 3) (108). Borderline tumoroknál egyedi mérlegelés szükséges.

VI/3. Primer emlőszarkómák

Emlőmegtartó műtét után a maradék emlő 50 Gy-ig, a tumorágy 60–66 Gy-ig történő besugárzása javasolt (ajánlási kategória: 2B) (109). Karcinoszarkóma esetén – pozitív axilláris nyirokcsomók mellett – a nyirokrégiók sugárkezelése is javasolt.

VI/4. Szekunder szarkóma (angioszarkóma) a megtartott emlőben

Masztektómia után egyedi mérlegeléssel reirradiáció hiperfrakcionált sugárkezeléssel adható a mellkasfalra: napi kétszer 1,5 Gy (napi 2 frakció, közöttük legalább 6 órás intervallum) maximum 60 Gy összdózissal (ajánlási kategória: 3) (110, 111).

VI/5. Emlőfibromatózis

Kezelése elsősorban sebészi. Amennyiben az elváltozás radikálisan nem távolítható el (R1 vagy R2 reszekció) posztoperatív vagy definitív sugárkezelés végezhető 50–60 Gy dózisban (ajánlási kategória: 2B) (112).

VII. Lokoregionális recidívák sugárkezelése*VII/1. Azonos oldali emlőrecidíva*

VII/1/a. Ún. „salvage” masztektómia (standard kezelés) után – amennyiben előzetes sugárkezelés nem volt – posztoperatív sugárkezelés a primer kezelésben leírt ajánlások (II/2. pont) szerint (ajánlási kategória: 2A) (113). Előzetes teljes dózisú sugárkezelés után ismételt besugárzás maximum 40 Gy dózissal végezhető (ajánlási kategória: 2B).

VII/1/b. Második emlőmegtartó műtét után – amennyiben előzetes sugárkezelés nem volt – posztoperatív sugárkezelés a primer kezelésben leírt ajánlások (lásd II/1/a-b. pont) szerint (ajánlási kategória: 2A). Előzetes teljes dózisú sugárkezelés után ismételt sugárkezelés perioperatív, szövetségi brachyterápiával csökkentheti a második lokális recidíva kialakulásának kockázatát (ajánlási kategória: 3) (114–118). A dózis HDR brachyterápiával 22–36 Gy (5–10 frakcióban), PDR brachyterápiával 45–50 Gy, LDR brachyterápiával 30–45 Gy.

VII/2. Mellkasfali recidíva

VII/2/a. Ha az első műtét után adjuváns besugárzás nem volt, az egész azonos oldali mellkasfalat sugarazzuk (ajánlási kategória: 2B) (113). Kis mezők használata nem ajánlatos, mert újabb recidívák esetén mezőillesztési gondokat okoz és a túldozírozás elkerülhetetlen. Az összdózis 50–54 Gy, szokásos frakcionálás (2 Gy/nap) mellett. Excízió után a hegre még további 5×2 Gy „boost”-ot adhatunk. Kiterjedt, egymással összefolyó recidíváknál a besugárzás palliatív jellegű.

VII/2/b. Ha az első műtét után adjuváns besugárzás volt, az ismételt besugárzás lehetőségei erősen korlátozottak, mert a túldozírozás következménye nekrozis, radiogén ulcus kialakulása lehet. Reirradiáció palliatív céllal, az előzetes sugárkezelés dózisától függő egyedi dozírozással (általában 30–40 Gy), kis mezőkből szoros illesztés nélkül végezhető (ajánlási kategória: 3) (113). Reirradiáció CORT (Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment) technikával, HDR brachyterápiával is végezhető, melynek maximális dózisa 30 Gy, napi 2 Gy frakciódózissal (ajánlási kategória: 3) (119).

VII/3. Axilláris recidíva

VII/3/a. Ha előzetes besugárzás nem volt, a dózis 50–60 Gy, szokásos frakcionálás (2 Gy/nap) mellett (ajánlási kategória: 2B).

VII/3/b. Előzetes besugárzás után kis mezőből palliatív céllal, az előzetes sugárkezelés dózisától függő egyedi dozírozással (általában 20–30 Gy) (ajánlási kategória: 3).

VII/4. Szupraklavikuláris áttét (recidíva)

VII/4/a. Ha előzetes besugárzás nem volt, az egész régiót sugarazzuk 50 Gy-ig, szokásos frakcionálás (2 Gy/nap) mellett. A reziduális tumorra további 5×2 Gy „boost” adható (ajánlási kategória: 2B).

VII/4/b. Előzetes besugárzás után palliatív céllal maximálisan 30 Gy adható (ajánlási kategória: 3).

VIII. Távoli áttétek sugárkezelése (IV. stádium)

Palliatív sugárkezelés esetén a besugárzott céltér fogat, az alkalmazott összdózis és frakcionálás kevésbé standardizálható, mint a kuratív kezeléseknél. A folyamat kiterjedtsége, a beteg várható élettartama és általános állapota, illetve a domináló tünetek figyelembevételével egyénre szabott kezelést végzünk. Általában kisebb összdózist, egyszeri nagyobb frakciókat (hipofrakcionálás) és egyszerűbb besugárzási módszereket alkalmazunk, de nagyobb dózisoknál az ép szövetek védelme érdekében palliatív kezeléseknél is javasolt a CT-alapú (lehetőség szerint 3D konformális) besugárzástervezés.

Várhatóan kedvezőbb kórlefordulás extrakraniális szoliter vagy oligometasztázisok (pl. mellékvese-, csont-, esetleg májáttétek) esetén az extrakraniális sztereotaxiás sugárkezelés bizonyos esetekben a műtéti ellátás (metasztazektómia) alternatívája lehet.

VIII/1. Csontáttétek

VIII/1/a. Szoliter áttét: általában 10×3 Gy vagy 5×4 Gy, 1-2 hét alatt, esetleg 1×8 Gy (ajánlási kategória: 2A) (120).

VIII/1/b. Multiplex áttét: a besugárzás célja a fájdalom csillapítása és a mozgás javítása, a kezelési idő legyen rövid (1×6-8 Gy, 2×4-5 Gy, 5×3-4 Gy stb., nyílt mezős besugárzás a folyamat kiterjedésétől, illetve a mező nagyságától függően) (ajánlási kategória: 2A) (120).

A multiplex csontáttétek palliatív kezelése nyitott radioaktív izotópokkal (Stroncium-89-klorid, Yttrium-90 EDTMP stb.) is végezhető (ajánlási kategória: 2A).

VIII/2. Agyi áttétek

Szoliter agyi áttét vagy oligometasztázis (2-4 góc) esetén egyedüli sztereotaxiás sugárkezelés javasolt 15-20 Gy dózisban, a teljes agykoponya besugárzása nélkül (ajánlási kategória: 2A), mivel a teljes agykoponya-besugárzás a túlélést nem javítja, de a kognitív funkciókat és az életminőséget rontja (121). Későbbiekben jelentkező szoliter agyi kiújulások esetén a sztereotaxiás sugárkezelés megismételhető az előzetes céltér fogatok és dózisok figyelembevételével. Multiplex (>4) vagy sztereotaxiás kezelésre nem alkalmas agyi áttét(ek) esetén teljes agykoponya-besugárzás javasolt. A tünetek csökkentésére 10×3 Gy elegendő (ajánlási kategória: 2A). Jobb prognózisú esetekben és jó általános állapotú betegeknek 20×2 Gy az egész agyra, majd CT-alapú 3D konformális besugárzástervezéssel 5×2 Gy „boost” az érintett területre (ajánlási kategória: 2A) (120).

VIII/3. Mediasztinális áttét

A nyelőcső-kompresszió és a vena cava superior szindróma besugárzással megszüntethető, a dózis általában 10×3 Gy, két opponáló mezőből (ajánlási kategória: 2B) (120).

VIII/4. Bőráttétek

Besugárzás a folyamat kiterjedése, a gócok száma és nagysága szerint (ajánlási kategória: 2B) (120).

VIII/5. Intraokuláris és orbitaáttét

CT-alapú (lehetőség szerint 3D konformális) besugárzástervezés, a dózis 10×3 Gy (ajánlási kategória: 2B) (120).

IRODALOM

1. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: Ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized Phase III trial 10853 – a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24:1-8, 2006
2. Cutulli B, Bernier J, Poortmans P. Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 112:1-8, 2014
3. Cuzick J. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 12:21-29, 2011
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Overview of randomised trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 41:162-177, 2010
5. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 45:536-543, 2006
6. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of protocol B-17. *Cancer* 86:429-438, 1999
7. Meattini I, Livi L, Franceschini D, et al. Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: A single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol* 39:613-618, 2013
8. Polgár C, Kahán Z, Orosz Z, et al. The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Pathol Oncol Res* 14:179-192, 2008

9. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, et al. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer* 15:890, 2015
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707-1716, 2011
11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Engl J Med* 347:1233-1241, 2002
12. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31:2382-2387, 2013
13. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16:266-273, 2015
14. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 13:412-419, 2012
15. NCCN Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer 2015. www.nccn.org
16. Polgár Cs, Major T, Fodor J. Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után. *Orv Hetil* 153:45-55, 2012
17. 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

18. Guenzi M, Blandino G, Vidili MG, et al. Hypofractionated irradiation of infra-supraclavicular lymph nodes after axillary dissection in patients with breast cancer post-conservative surgery: impact on late toxicity. *Radiat Oncol* 10:177, 2015
19. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 14:1086–1094, 2013
20. Koulis TA, Phan T, Olivetto IA. Hypofractionated whole breast radiotherapy: current perspectives. *Breast Cancer Targets Ther* 7:363–370, 2015
21. Mulliez T, Veldeman L, van Greveling A, et al. Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: A randomised trial comparing prone and supine positions. *Radiother Oncol* 108:203–208, 2013
22. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *New Engl J Med* 513–520, 2010
23. Yarnold J, Somaiah N, Bliss JM. Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer: Clinical, dosimetric and radiogenomic issues. *Breast* 24:S108–S113, 2015
24. 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
25. 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
26. Kamrava M, Kuske RR, Anderson B, et al. Outcomes of breast cancer patients treated with accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy: The pooled registry of multicatheter interstitial sites (PROMIS) experience. *Ann Surg Oncol* 22(Suppl 3): 404–411, 2015
27. 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
28. Mészáros N, Major T, Stelczer G, et al. Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 59:111–118, 2015
29. Mózsai E, Mészáros N, Major T, et al. Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy: 5-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 190:444–450, 2014
30. 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
31. Polgár Cs, Major T, Fodor J. Gyorsított részleges emlőbesugárzás helye a korai emlőrák kezelésében. *Onkológia* 3:143–152, 2014
32. Polgár C, van Limbergen E, 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. *Radiother Oncol* 94:264–273, 2009
33. 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
34. 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
35. 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
36. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Accelerated partial breast irradiation (APBI) using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole breast irradiation with boost after breast conserving surgery for low risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 387:229–238, 2016
37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 383:2127–2135, 2014
38. Fodor J, Major T, Polgár Cs. Sugárkezelés mastectomia után: Evidenciák és nyitott kérdések. *Onkológia* 2:35–39, 2014
39. 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 tumour size. *Strahlenther Onkol* 179:197–202, 2003
40. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 24:2268–2275, 2006
41. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *New Engl J Med* 337:949–955, 1997
42. 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
43. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c trials. *Radiother Oncol* 82:247–253, 2007
44. Poortmans P. Postmastectomy radiation in patients with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet* 383:2104–2105, 2014
45. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 97:116–126, 2005
46. Poortmans P, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *New Engl J Med* 373:317–327, 2015
47. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *New Engl J Med* 373:307–316, 2015
48. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 15:1303–1310, 2014
49. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98:599–609, 2006
50. Sávolt Á, Musonda P, Mátrai Z, et al. Az axilla optimális kezelése pozitív őrszemnyirokcsomó esetén korai invazív emlőrákban: Az OTOASOR vizsgálat előzetes eredményei. *Orv Hetil* 154:1934–1942, 2013
51. Veronesi U, Recchia R, Zurrida S, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 16: 383–388, 2005
52. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: Dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 22:97–101, 2004
53. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 20:17–23, 2002
54. Chapman CH, Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy: a review of the evidence. *Oncology (Williston Park)* 29:657–666, 2015
55. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 22:2303–2312, 2004
56. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384:164–172, 2014
57. Fowble BL, Einck JP, Kim DN, et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:494–503, 2012
58. Garg AK, Buchholz TA. Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 22:1434–1440, 2015
59. Garg AK, Strom EA, McNeese MD, et al. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:138–145, 2004
60. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 10:124–130, 2015

61. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 22:4691–4699, 2004
62. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:351–357, 2005
63. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 30:3960–3966, 2012
64. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1004–1009, 2007
65. Major T, Gutiérrez C, Guix B, et al. Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (III): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery. *Radiother Oncol* 118:199–204, 2016
66. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New Engl J Med* 368:987–988, 2013
67. Kahán Z, Csenki M, Varga Z, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:673–681, 2007
68. Kahán Zs, Varga Z, Csenki M, et al. Törekvés a sugárterápia individualizálására emlőrákban: egyéni rizikóbecslés és egyénileg alkalmazott technikák. *Orv Hetil* 148:833–841, 2007
69. Kahán Zs, Jánváry L. Az emlőrák sugárkezelése: a normális szövetek károsodásának kockázata. In: Magyar Sugárterápiás Társaság Technikai Fejlesztés és Klinikai Gyakorlat Szakbizottsága – A normális szövetek károsodása sugárkezelés alatt: tolerancia és kockázatsökkentés – Tudományos bizonyítékokra alapozott irányelvek. Szerk. Kahán Zs. 2007, pp. 16–26
70. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, et al. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: A systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93:845–853, 2015
71. Nissen HD, Appelt AE. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breast hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol* 106:28–32, 2013
72. Varga Z, Cserháti A, Ráosi F, et al. Individualized positioning for maximum heart protection during breast irradiation. *Acta Oncol* 53:58–64, 2014
73. Varga Z, Hideghéty K, Mezo T, et al. Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:94–100, 2009
74. 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
75. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:47–56, 2015
76. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. The role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I-II breast cancer. *Pathol Oncol Res* 7:241–250, 2001
77. 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: First results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol* 178:615–623, 2002
78. Polgár C, Jánváry L, Major T, et al. The role of high-dose-rate brachytherapy boost in breast-conserving therapy: Long-term results of the Hungarian National Institute of Oncology. *Rep Pract Oncol Radiother* 15:1–7, 2010
79. Major T, Gutiérrez C, Guix B, et al. Interobserver variations of target volume delineation in multi-catheter partial breast brachytherapy after open cavity surgery. *Brachytherapy* 14:925–932, 2015
80. Petersen RP, Truong PT, Kader HA, et al. Target volume delineation for partial breast radiotherapy planning: clinical characteristics associated with low interobserver concordance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:41–48, 2007
81. 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
82. 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
83. 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
84. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol* 118:205–208, 2016
85. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 114:3–10, 2015
86. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, et al. Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy Committee. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 52:703–710, 2013
87. Verhoeven K, Weltens C, Remouchamps V, et al. Vessel based delineation guidelines for the elective lymph node regions in breast cancer radiation therapy – PROCAB guidelines. *Radiother Oncol* 114:11–16, 2015
88. Li XA, Tai A, Arthur DW, et al. Radiation Therapy Oncology Group Multi-Institutional and Multiobserver Study. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:944–951, 2009
89. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 7:652–656, 2006
90. Polgár C, Major T. Current status and perspective of brachytherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 14:7–24, 2009
91. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15:963–968, 1997
92. Zhu L, Jin L, Li S, et al. Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 137:783–795, 2013
93. Budach W, Bölke E, Kammers K, et al. Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 10:258, 2015
94. Thorsen LBJ, Offersen BV, Dano H, et al. DBCG-IMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 34:314–320, 2016
95. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:474–484, 2008
96. Brito RA, Valero VV, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 19:628–633, 2001
97. Chia S, Swain SM, Byrd DR, et al. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 26:786–790, 2008
98. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Factors that predict early treatment failure for patients with locally advanced (T4) breast cancer. *Br J Cancer* 98:1745–1752, 2008
99. Woodward WA, Buchholz TA. The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 35:78–86, 2008
100. Fodor J, Gulyás G, Polgár Cs, et al. Sugárterápia és halasztott emlőhelyreállító műtét implantátummal: az összeférhetőség vizsgálata. *Magy Onkol* 46:323–326, 2002
101. Fodor J, Gulyás G, Polgár Cs, et al. Sugárterápia és emlőhelyreállító műtét: az összeférhetőség kérdése. *Orv Hetil* 144:549–555, 2003
102. Adamovics K, Marczevska M, Jassem J. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 35:409–416, 2009
103. Varga Z, Cserháti A, Kelemen G, et al. Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1109–1116, 2011
104. Marinko T, Dolenc J, Biban-Jakopin C. Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. *Radiol Oncol* 48:105–112, 2014
105. Cecchini MJ, Yu E, Potvin K, et al. Concurrent or sequential hormonal and radiation therapy in breast cancer: A literature review. *Cureus* 7: e364, 2015

106. Azria D, Gourgu S, Sozzi WJ, et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 91:1251–1260, 2004
107. Masinghe SP, Faluy OO, Kerr GR, et al. Breast radiotherapy for occult breast cancer with axillary nodal metastases – does it reduce the local recurrence rate and increase overall survival? *Clin Oncol [R Coll Radiol]* 23:95–100, 2011
108. Guillot E, Couturaud B, Reyat F, et al. Management of phyllodes breast tumors. *Breast J* 17:129–137, 2011
109. Lahat G, Lev D, Gerstenhaber F, et al. Sarcoma of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 12:1045–1051, 2012
110. Depla AL, Scharloo-Karels CH, de Jong MA, et al. Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 50:1779–1788, 2014
111. 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
112. Shickman R, Leibman AJ, Handa P, et al. Mesenchymal breast lesions. *Clin Radiol* 70:567–575, 2015
113. 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. *The Breast* 17:302–308, 2008
114. Hannoun-Levi JM, Resch A, Kauer-Dorner D, et al. Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: Multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 108:226–231, 2013
115. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 100:2269–2280, 2004
116. Polgár Cs, Major T, Sulyok Z, et al. Második emlőmegtartó műtét és ismételt besugárzás szövetközi nagy dózisteljesítményű brachyterápiával az emlőrák lokális kiújulásának kezelésére – 5 éves eredmények. *Magy Onkol* 56:68–74, 2012
117. Polgár C, Sulyok Z, Major T, et al. Reexcision and perioperative high-dose-rate brachytherapy in the treatment of local relapse after breast conservation: an alternative to salvage mastectomy. *J Contemp Brachyther* 3:131–136, 2009
118. Resch A, Fellner C, Mock U, et al. Locally recurrent breast cancer: pulsed dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy – a second chance to preserve the breast. *Radiology* 225:713–718, 2002
119. Mayer Á, Naszály A, Patyánik M, et al. Perioperative brachytherapy for pretreated chest wall recurrence of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 178:633–636, 2002
120. Polgár Cs. A palliatív sugárkezelés indikációi. *LAM* 13:373–378, 2003
121. Sahgal A, Aoyama A, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91:710–717, 2015