

# Az azonos oldali emlőrecidívák lokális kezelése: alternatív terápiais lehetőségek összehasonlító elemzése

SMANYKÓ VIKTOR

Semmelweis Egyetem, Patológiai Tudományok Doktori Iskola, Budapest

## Levelezési cím:

Dr. Smanykó Viktor, Országos Onkológiai Intézet,  
Sugárterápiás Központ, 1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.,  
e-mail: smanyko.viktor@oncol.hu, tel.: 06-1/224-8600

## Közlésre érkezett:

2024. január 14.

## Elfogadva:

2024. január 30.

Vizsgálatunkban a második emlőmegtartó műtét és szövetközi sugárkezelés eredményeit hasonlítottuk össze a „salvage” masztektómiával szemben, azonos oldali emlődaganat kiújulása esetében. Emlőtumor lokális kiújulása miatt 195, korábban emlőmegtartó kezelésben részesült betegünknel végeztünk második emlőmegtartó műtétet perioperatív szövetközi sugárkezeléssel (n=39) vagy masztektómiát (n=156). A tumorágy és biztonsági zónájának területére összesen 5x4,4 Gy-t adtunk le, három egymást követő napon. 59 és 56 hónap átlagos követési időnél emlőmegtartás után 4 alkalommal (10,2%), masztektómia után 28 alkalommal (17,9%) fordult elő második lokális kiújulás. Az 5 éves második lokális kiújulástól mentes túlélés, regionáliskijulás-mentes túlélés, távoliáttét-mentes túlélés, betegségmentes túlélés, daganat-specifikus túlélés és teljes túlélés vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség a kezelések között. A második emlőmegtartó kezelés után a kiváló és jó kozmetikai eredmények együttes aránya 70% volt. Eredményeink alapján a második emlőmegtartó kezelés jó kozmetikai eredmények és kevés késői mellékhatás mellett biztosít a sztenderd „salvage” masztektómiával megegyező 5 éves onkológiai kimenetelt. *Magy Onkol 68:86-88, 2024*

**Kulcsszavak:** emlődaganat, helyi daganatkijulás, második emlőmegtartó kezelés, salvage masztektómia, brahiterápia

*We compared the clinical outcomes of second breast conserving therapy (2<sup>nd</sup>BCT) versus salvage mastectomy (sMT) for the treatment of ipsilateral breast tumour recurrences (IBTR). 195 patients who presented with an IBTR after previous breast conserving treatment were salvaged either with re-excision and perioperative interstitial brachytherapy (n=39) or sMT (n=156). A total dose of 5x4.4Gy was delivered to the tumour bed, on 3 consecutive days. The median follow-up time was 59 and 56 months. During follow-up 4 (10.2%) and 28 (17.9%) second local recurrences occurred after 2<sup>nd</sup>BCT and sMT, respectively. There were no significant differences between treatments in 5-year oncological outcomes (local and regional recurrence-free survival, disease- and metastasis-free survival, cancer-specific and overall survival). After 2<sup>nd</sup>BCT, the rate of good to excellent cosmesis was 70%. 2<sup>nd</sup>BCT is a safe and feasible option for the management of IBTR, resulting similar 5-year oncological outcomes and better cosmetic results compared to sMT.*

*Smánykó V. Local treatment of ipsilateral breast cancer recurrences: comparison of alternative therapeutic options. *Magy Onkol 68:86-88, 2024**

**Keywords:** breast cancer, local recurrence, second breast conserving therapy, salvage mastectomy, brachytherapy

## BEVEZETÉS

A korai stádiumú emlőrák általánosan elfogadott kezelése az emlőmegtartó műtét és a maradék teljes emlő posztoperatív besugárzása. A megfelelő lokális kezelés ellenére az azonos oldali kiújulás aránya 10 év után 6–8%, 20 év után 10–15% között van. Ezen esetekben a „salvage” masztektómia jelenleg a sztenderd kezelés.

Irodalmi adatok alapján „salvage” masztektómia után a második helyi kiújulás esélye közel 10%. A második recidíva kedvező aránya ellenére meg kell jegyeznünk, hogy a „salvage” masztektómián átesett betegeknek csökkent életminőség, károsodott önbecsülés és romló testkép alakul ki, ezért a páciensek részéről felmerül az igény egy jobb életminőséggel és kozmetikai eredménnyel járó ismételt emlőmegtartó műtét iránt. Ugyanakkor egy második emlőmegtartó műtét után a további lokális kiújulás aránya már eléri a 28%-ot. Bár a maradék emlő ismételt besugárzásával csökkenthető lenne a második lokális kiújulás esélye, de a teljes emlő reirradiációját mégsem ajánlják, a sugárérzékeny ép szövetekben kialakuló súlyos késői mellékhatások magas kockázata miatt. Mivel klinikai vizsgálatokból tudjuk, hogy a recidívák több mint kétharmada az operált daganat tumorágyában vagy annak közvetlen környezetében alakul ki, így ezen esetekben a szövetközi sugárkezelés (brahiterápia) biztosíthat lehetőséget arra, hogy további, hatékony dózisu besugárzást adhassunk le csak a kiújult daganat tumorágyának területére korlátozva, a környező egészséges szövetek megkímélésével.

Ezt az alternatív terápiás lehetőséget – tehát a második emlőmegtartó műtét és az ismételt részleges emlőbesugárzás kombinációját – második emlőmegtartó kezelésként tartják számon az irodalomban. Habár az első ilyen kezeléseket a késői 70-es években végezték, a klinikai eredményeket korábban sosem hasonlították össze közvetlenül az arany sztenderdnek számító „salvage” masztektómiával.

A gyorsított részleges szövetközi sugárkezelést a 90-es évek óta sikerrel alkalmazzák a kis kockázatú elsődleges emlődaganatok posztoperatív ellátására. A klasszikus megközelítés szerint a kezeléshez szükséges katéterek több héttel az emlőmegtartó műtét után, posztoperatíván kerülnek beültetésre, amely egy további invazív beavatkozást tesz szükségessé. Ennek alternatív megközelítése az intraoperatív katéterbeültetés technikája, amely a műtét közben közvetlen rálátást enged a tumorágyra, ezáltal a katéterek pontosabb beültetését teszi lehetővé, és megkíméli a beteget az ismételt invazív beavatkozástól.

## CÉLKITŰZÉSEK

Vizsgálatunk célkitűzései a következők voltak:

1. Az intraoperatív katéterimplantáció és a perioperatív szövetközi sugárkezelés dozimetriai adatainak elemzése.
2. A második emlőmegtartó kezelés 5 éves onkológiai eredményeinek közvetlen összehasonlítása a „salvage” masztektómiával.

3. A késői mellékhatások és kozmetikai eredmények értékelése a második emlőmegtartó kezelés után.

## ANYAG ÉS MÓDSZER

### Módszerek

Az Országos Onkológiai Intézetben végzett vizsgálatunkban 195 beteg adatait elemeztük, akiknél egy korábbi elsődleges emlőtumor miatt végzett konzervatív műtétet és teljesemlő-besugárzást követően azonos oldali emlőrák-kiújulás jelentkezett. 39 betegnél, akik elutasították a „salvage” masztektómiát, de izolált, egygócú, parenhimális recidívájuk volt, második emlőmegtartó műtétet és perioperatív szövetközi sugárkezelést végeztünk. További 156 beteg radikális masztektómiában részesült.

A második emlőmegtartó kezelés során, a lokális recidíva széles kimetszését követően a sebési üreg falait titánklipekkel jelöltük, majd a nyitott műtéti üreg mellett először fém vezető trokárokat helyeztünk a tumorágyba, amelyeket ezután műanyag flexibilis katéterekre cseréltünk, és biztonsági gombokkal rögzítettünk az emlő mindkét oldalán, ezután történt a sebüreg zárása. A harmadik-negyedik posztoperatív napon besugárzástervezéshez CT-vizsgálat készült az implantált emlőről. Céltérfogatként a sebési klippek által jelölt tumorágyat és annak egy, a sebési szélek nagyságától függő biztonsági zónáját kontúroztuk be. A kezelést egy irídium izotópot használó utántöltéses (afterloading) besugárzókészülék segítségével végeztük. Az előírt 22 Gy összdózist 5 frakcióban, 4,4 Gy frakciódózissal, 3 egymást követő nap alatt szolgáltattuk ki; napi kétszeri besugárzással, a kezeléseket között legalább 6 óra szünetet tartva. Az utolsó frakció után a katétereket eltávolítottuk, majd néhány órás megfigyelést követően a betegeket otthonukba bocsátottuk.

### Betegek

A második emlőmegtartó kezelésben és a „salvage” masztektómiában részesült páciensek között nem volt lényeges különbség a betegspecifikus jellemzők tekintetében, mint az életkor (63 és 62 év,  $p=0,48$ ), vagy a daganatkiújulás megjelenésének első műtéthez viszonyított ideje (128 és 108 hónap,  $p=0,09$ ). Bár a masztektómiával ellátott betegeknek a kiújult tumor mérete kissé nagyobb volt (16 mm és 25 mm,  $p=0,0005$ ), egyéb lényeges különbséget nem találtunk a recidívák patológiai jellemzőinek vonatkozásában. Mindkét csoportban a legtöbb recidíva szövettana invazív ductális karcinóma volt (84% és 73%,  $p=0,51$ ), grade 2-3-as szövettani besorolással (79% és 81%,  $p=0,26$ ), pozitív hormonreceptor-státusszal (62% és 53%,  $p=0,49$ ), és ép sebési széllal eltávolítva (94% és 86%,  $p=0,34$ ). A kiújult daganat leginkább az első műtét tumorágyában vagy annak közvetlen közelében helyezkedett el (74% és 81%,  $p=0,35$ ). Ezen adat, illetve az első és kiújult daganat szövettani kapcsolata alapján (egyező hisztológia 77% és 73%-ban,  $p=0,42$ ) mindkét csoportban a recidívák háromnegyede

valódi kiújulásnak, míg egynegyede második primer tumor-  
nak tekinthető. Adjuváns szisztémás kezelésként mindkét  
csoportban a páciensek többsége egyedüli hormonterápi-  
ában részesült (74% és 56%,  $p=0,18$ ).

## EREDMÉNYEK

A második emlőmegtartó kezelés során 1–3 síkban átlagosan  
8 (tartomány: 4–24) flexibilis műanyag katétert helyeztünk  
a tumorágyba. A tervezési céltérfogat átlagos nagysága 58  
 $\text{cm}^3$  volt (tartomány: 21–130  $\text{cm}^3$ ). A V100, V150 és V200 érték  
85,8%, 41,0%, és 18,7% volt, a D90 és D100 érték 93,0% és  
56,2% volt, azonos sorrendben. Az átlagos DNR, COIN és  
DHI 0,4, 0,51, és 0,59 volt, azonos sorrendben. A védendő  
szervek leginkább érintett 1 és 0,1  $\text{cm}^3$ -ének dózisterhelése  
( $D_1$  and  $D_{0,1}$ ) tekintetében a következő értékeket kaptuk: szív  
(bal oldali recidívák esetén) 1,12 Gy és 1,3 Gy, bordák 2,93  
Gy és 3,58 Gy, azonos oldali tüdő 2,11 Gy és 2,39 Gy, bőr 2,72  
Gy és 3,16 Gy, ellenoldali emlő 0,08 Gy és 0,13 Gy, azonos  
sorrendben. A dozimetriai adatok elemzése alapján az intra-  
operatív katéterbeültetés technikájával a védendő egészséges  
szövetek dózisterhelését alacsony szinten lehetett tartani,  
konformális dóziseloszlás, megfelelő dózishomogenitás és  
céltérfogat-lefedettség biztosítása mellett. Ezen értékek  
megfelelnek az elsődleges emlőtumoroknál posztoperatív  
implantációval szerzet tapasztalatainkkal, de a vizsgálatunk-  
ban alkalmazott intraoperatív módszer nem jelent ismételt  
invazív beavatkozást a pácienseknek.

A túlélési eredmények 5 éves valószínűségét Kaplan-  
Meier-módszerrel számítottuk ki, ennek során nem találtunk  
szignifikáns különbséget a két kezelési módszer között. 59 és  
56 hónapos medián követési időnél a második emlőmegtartó  
csoportban 4 betegnél (10,2%), a masztektómiás csoportban  
28 betegnél (17,9%) jelentkezett második helyi daganatkiújul-  
ás. A második lokális relapszus 5 éves valószínűsége 6% és  
18% volt ( $p=0,16$ ). Azonos oldali nyirokcsomóáttét második  
emlőmegtartás után 2 betegnél (5,1%), masztektómia után  
11 betegnél (7,1%) jelentkezett, így a regionális kiújulástól  
mentes 5 éves túlélés 94% és 95% ( $p=0,62$ ) volt. A másod-  
ik emlőmegtartó kezelés után összesen 9 betegnél (23%),  
masztektómia után pedig 53 betegnél (34%) alakult ki szervi  
metasztázis, ezek alapján a távoliáttét-mentes túlélés 76%

és 74% ( $p=0,41$ ) volt. Az 5 éves betegségmentes túlélés 69%  
és 65% ( $p=0,20$ ), a daganatspecifikus túlélés 85% és 78%  
( $p=0,51$ ), a teljes túlélés 81% és 66% ( $p=0,12$ ) volt, azonos  
sorrendben.

A második emlőmegtartó kezelés után a kozmetikai ered-  
ményeket a Harvard-beosztás alapján értékeltük. Eszerint  
a kiváló, jó, megfelelő és rossz kozmetikai eredmények ará-  
nya 10%, 60%, 15% és 15% volt, azonos sorrendben. A késői  
mellékhatásokat az RTOG/EORTC skála alapján osztottuk  
be. Mindössze 3 betegnél (8%) alakult ki grade 3-as késői  
bőrmellékhatás, 1 betegnél (2%) grade 3-as fibrózis, zsír-  
nekrózis pedig csak tünetmentes formában jelentkezett 7  
betegnél (18%).

A főbb onkológiai kimeneteleket és a kozmetikai adatokat  
összehasonlítottuk azon külföldi vizsgálatokkal, amik szintén  
brahiterápiát használtak a második emlőmegtartó kezelés  
kivitelezéséhez. Ezek alapján eredményeink megegyeznek  
a nemzetközi irodalomban leírtakkal. Ugyanakkor fontos  
kiemelnünk, hogy tanulmányunk az első, amely közvetlenül  
hasonlítja össze a második emlőmegtartó kezelés hatékony-  
ságát a „salvage” masztektómiáéval, egyazon intézetben és  
időszakban kezelt betegeknél; mivel a korábbi vizsgálatokban  
a „salvage” masztektómán átesett betegek nem szerepeltek  
kontrollcsoportként a második emlőmegtartó kezelésben  
részesült betegek mellett.

## KÖVETKEZTETÉSEK

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a második em-  
lőmegtartó műtét perioperatív szövettközi sugárkezeléssel  
kombinálva biztonságos lehetőséget kínál az emlődaganat  
lokális kiújulásának ellátására.

1. Az intraoperatív katéterimplantációval megfelelő dozi-  
metriai paraméterek érhetőek el, ismételt invazív beavatkozás  
szükségessége nélkül.

2. A második emlőmegtartó kezelés a standard „salvage”  
masztektómiával statisztikailag megegyező 5 éves onkológiai  
kimenetelt biztosít.

3. A szövettközi brahiterápiával végzett reirradiáció jó  
kozmetikai eredmények és kevés késői mellékhatás mellett  
kivitelezhető, lényegesen jobb életminőséget és beteglelé-  
dettséget biztosítva a „salvage” masztektómiához képest.

## A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁBAN MEGJELENT SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

1. Smanykó V, Mészáros N, Újhelyi M, et al. Második emlőmegtartó műtét és szövettközi sugárkezelés az emlődaganat lokális kiújulásának kezelésére. *Orv Hetil* 159:430–438, 2018
2. Smanykó V, Mészáros N, Újhelyi M, et al. Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. *Brachytherapy* 18:411–419, 2019

3. Hannoun-Levi JM, Gal J, Van Limbergen E, Smanykó V, et al. Salvage mastectomy versus second conservative treatment for second ipsilateral breast tumor event: a propensity score-matched cohort analysis of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 110:452–461, 2021