

IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Sugárterápiás irányelvek

POLGÁR CSABA^{1,2}, KAHÁN ZSUZSANNA³, CSEJTEI ANDRÁS⁴, GÁBOR GABRIELLA⁵, LANDHERR LÁSZLÓ⁶, MANGEL LÁSZLÓ⁷,
MAYER ÁRPÁD⁶, FODOR JÁNOS¹

¹Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, ²Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest, ³Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged, ⁴Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Onkoradiológiai Osztály, Szombathely, ⁵Bács-Kiskun Megyei Kórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét, ⁶Uzsoki utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest, ⁷Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet, Pécs

Levelezési cím:

Prof. Dr. Polgár Csaba, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9., e-mail: polgar@oncol.hu

Közlésre érkezett:

Elfogadva:

A sugárterápiás szakértői bizottság a III. Emlőrák Konszenzus Konferencián (2016) 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 ajánlott, mivel a besugárzás 50–60%-kal csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát. Korai invazív (St. I–II) emlőrákban az emlőmegtartó műtét és sugárkezelés továbbra is a masztektómia alternatívája, de idősebb (≥ 70 év) betegeknél, I. stádium és hormonreceptor-pozitív daganat esetén az egyedüli hormonterápia és a sugárkezelés elhagyása mérlegelhető kezelési alternatíva. A hipofrakcionált teljesemlő-besugárzás és válogatott esetekben a gyorsított részleges emlőbesugárzás egyenértékű alternatívája a hagyományos öthetes teljesemlő-sugárkezelésnek. Masztektómia után, 1–3 vagy ≥ 4 hónalj nyirokcsomóáttét 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 masztektómia után kezelés előtti III–IV. stádium és ypN1 státusz esetén indokolt a posztoperatív lokoregionális radioterápia. *Magy Onkol* 64:p-p, 2020

Kulcsszavak: emlőrák, sugárkezelés, irányelvek

The radiotherapy (RT) expert panel revised and updated the RT guidelines accepted in 2016 at the 3rd Hungarian Breast Cancer Consensus Conference based on new scientific evidence. Radiotherapy after breast-conserving surgery (BCS) is indicated in ductal carcinoma in situ (St. 0), as RT decreases the risk of local recurrence (LR) by 50–60%. In early stage (St. I–II) invasive breast cancer RT remains a standard treatment following BCS. However, in elderly (≥ 70 years) patients with stage I, hormone receptor positive tumour hormonal therapy without RT can be considered. Hypofractionated whole breast irradiation (WBI) and for selected cases accelerated partial breast irradiation are validated treatment alternatives of conventional WBI. Following mastectomy RT significantly decreases the risk of LR and improves overall survival of patients having 1 to 3 or ≥ 4 positive axillary lymph nodes. In selected cases of patients with 1 to 2 positive sentinel lymph nodes axillary dissection can be substituted with axillary RT. After neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by BCS WBI 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. 4th Hungarian Breast Cancer Consensus Conference – Radiotherapy guidelines. Magy Onkol 64:p-p, 2020

Keywords: breast cancer, radiotherapy, guidelines

BEVEZETÉS

A sugárterápia továbbra is lényeges része az emlőrák kombinált kezelésének, ám új tendenciaként megjelent a rizikóstatusz, illetve a beteg kívánsága szerint megválasztott, egyénre szabott kezelések alkalmazása. A III. Emlőrák Konszenzus Konferencia óta eltelt több mint 3 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 50–60%-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) betegeknek, 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 (25×2 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 emlőbesugárzás) (24–36). Masztektómia után, 1–3 (pN1a) vagy ≥ 4 (pN2a, pN3a) hónali nyirokcsomóáttét esetén a besugárzás jelentősen csökkenti a lokoregionális recidíva kockázatát és a teljes túlélést is javítja (37–45). Nyirokcsomó-pozitív betegeknek módosított radikális masztektómia után a mellkasfal és axilla csúcsa és a szupraklavikuláris régió hipofrakcionált sugárkezelését randomizált vizsgálatból nyert evidencia támogatja (21). A paraszternális nyirokcsomók hipofrakcionált kezeléséhez nincs magasabb szintű evidencia. 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 hónali 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). Valamennyi indikációban (DCIS, invazív emlőrák és régiós besugárzás) intenzív kutatás folyik különféle molekuláris markerekkel a sugárkezelés hasznának előrejelzésére, hogy a sugárkezelést nem igénylő alacsony rizikójú esetek kiválasztása biztonságos legyen (53).

Neoadjuváns szisztémás kezelés és emlőmegtartó műtét után a maradék emlő sugárkezelése minden esetben indokolt, míg masztektómia után kezelés előtti III-IV. stádium és $\geq$ ypN1 státusz esetén indokolt a posztoperatív radioterápia (54–65). 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 sugárterá-

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

Az evidenciák szintje:

1. randomizált vizsgálatok metaanalízise,
2. randomizált vizsgálat,
3. prospektív vizsgálat, retrospektív tanulmányok
4. szakértői vélemények

Alkalmazott ajánlási kategóriák:

- 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

Sugárkezelés előtt az egész kezelési tervet át kell tekinteni. A beteget tájékoztatni kell a sugárkezelés hasznáról és a várható mellékhatásokról. Esetleges terhesség a sugárterápia ellenjavallatát képezi.

A besugárzandó térfogatok és az egészséges szövetek dózísának kontrollálására háromdimenziós konformális radioterápia (3D-KRT) vagy egyéb modern technikák (IMRT, VMAT, brahiterápia) alkalmazása javasolt. A dózislefedettség és különösen hipofrakcionált sugárterápia esetén a dózis-homogenitás jellemzésére, továbbá az egészséges szövetek [szív, LAD, tüdő, ellenoldali, illetve akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT) esetén azonos oldali emlő, esetleg nyaki erek, plexus brachialis] dózísára vonatkozóan nemzetközileg elfogadott határértékek állnak rendelkezésre.

Az egészséges szervek védelmét számos törekvés szolgálja: a szív védelme érdekében bal oldali esetekben mély belégzéssel és légzésvisszatartással végzett besugárzás, egyéni pozicionálás (hason vs. hátán). Egyes esetekben csak az inverz besugárzástervezéssel végzett dózisoptimalizálás oldja meg a rizikós szervek dózísának elfogadható szinten tartását.

Teljes emlő besugárzása

Céltérfogatok: A teljes maradék emlő. „Boost” kezeléseknél a klinikai céltérfogat (CTV), brahiterápiánál az eredeti tumor-nak megfelelő terület 2 cm-es biztonsági zónával (sugárterápiás biztonsági zóna = 20 mm – ép sebési szél mm-ben) (ajánlási kategória: 2B) (66). Brahiterápiánál 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). 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) [67–71], 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 [70–79]. Egyszerű ellenőrzési lehetőségek a centrális tüdőtávolság (<3 cm) és maximális szívtávolság (<1 cm), még pontosabb a dózis-térfogat hisztogram (DVH) analízise. A céltérfogatban a homogén dóziseloszláshoz almezőket (szegmensek), illetve kompenzátorokat, ékszírokat használhatunk, nagy volumenű emlő esetén IMRT javasolt (ajánlási kategória: 2A) [80]. A tumorágyra a kiegészítő („boost”) dózist gyorsítóval (elektron, foton) vagy szövethiányos brahiterápiával (tűzdelés) adjuk. Kis volumenű emlőben, felszínhez közel eső tumoroknál általában az elektronbesugárzás a kedvezőbb; nagyméretű emlőben, mélyen fekvő daganatoknál brahiterápia vagy 3D konformális foton „boost” javasolt. „Boost” kezelésnél a céltérfogat-tévesztés elkerülésének feltétele a tumorágy intraoperatív jelölése titánklipekkel [67, 81–83]. Onkoplasztikus műtét esetén fontos a megfelelő dokumentáció és kommunikáció a műtétet illetően.

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). Akcelerált parciális emlőbesugárzás történhet az adjuváns kemoterápia előtt is [15]. A perkután „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 brahiterápiás „boost” kezelést általában 1–3 hét szünet közbeiktatásával, a teljesemlő-besugárzás után végezzük, de végezhető előre hozott (a teljesemlő-besugárzást megelőző) perioperatív brahiterápiás „boost” kezelés is (ajánlási kategória: 3). A perkután „boost” kezelés IMRT-vel szimultán integrált „boost” kezelés (SIB) formájában is végezhető (ajánlási kategória: 2B).

Dózírozás: Az alapdózis 40–42,5 Gy [2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal, 15–16 frakcióban] vagy 45–50,4 Gy [1,8–2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal, 25–28 frakcióban] (ajánlási kategória: 2A). Dózis általában 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 [18–23]. A tumorágy kiegészítő („boost”) dózisa külső sugárkezeléssel 10–16 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), nagy dózisteljesítményű (HDR) brahiterápiával 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.

Akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT)

Céltérfogat: Céltérfogat meghatározása tumorágyjelölések (klipek) alapján [67, 84]. 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 [85]. A klinikai céltérfogat (CTV) brahiterápiánál az eredeti tumornak megfelelő terület 2 cm-es biztonsági zónával (sugárterápiás biztonsági zóna = 20 mm – ép sebési szél mm-ben) (ajánlási kategória: 2B) [67]. Brahiterápiánál 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 kiterjesztetni 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. 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 kiszolgáltatathatjuk szövethiányos brahiterápiával, 3D-KRT-vel vagy IMRT-vel [24–31, 33–36, 86]. Egyszeri, nagy dózisu (1×20–21 Gy), intraoperatív elektron- vagy alacsony energiájú (50 kV) röntgenterápiával végzett parciális emlőbesugárzás szignifikánsan emeli a helyi daganatküijulás kockázatát, ezért alkalmazása nem javasolható a rutin betegellátás keretében (ajánlási kategória: 2A) [87, 88]. 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).

Dozírozás: Frakcionált HDR vagy ultrafrakcionált PDR utántöltéses (after-loading) technika. PDR brahiterápiával a dózis 45–50 Gy, <1 Gy/óra dózis-teljesítménnyel. Frakcionált HDR brahiterápiával 7×4,3 Gy, 8×4 Gy vagy 10×3,4 Gy, napi két kezeléssel (a frakciók között minimálisan 6 óra időközzel) [29, 30, 32–34]. Az extrém hipofrakcionálással (1–4 kezelési frakció, 1–2 nap alatt) végzett APERT jelenleg még csak prospektív klinikai vizsgálatban végezhető [25, 26, 35]. 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 [27, 28, 34, 36], illetve 5×6 Gy vagy 15×2,67 Gy, napi egyszeri kezeléssel [24]. Dóziselőírás az ICRU pontra (izocentrum; 100%). PTV-lefedettség: V95PTV=100% (a PTV-t a 95%-os izodózis-felület lefedje).

Mellkasfal besugárzása

Céltérfogat: Az operált mellkasfali terület a műtési heggel és lebennyel, ha lehet, a műtési 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 dóziselosztáshoz szükség esetén almezőket (szegmensek), kompenzátorokat (ékszírók), illetve bőlust 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).

Dozírozás: Az alapdózis 40–42,5 Gy (2,66–2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) vagy 45–50,4 Gy (1,8–2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal). A START vizsgálatokban (START-A, B és Pilot) a betegek kevesebb mint 10%-át [5861 betegből 513 beteget] kezeltek masztectómiával [23]. A kínai posztmasztectómiás randomizált vizsgálat 5 éves eredményét 2019-ben közölték [21]. A lokoregionális eredmények és a szövődmények aránya hasonló volt hipofrakcionálással (15×2,9 Gy) vagy hagyományos frakcionálással (25×2 Gy). A paraszternális nyirokcsomókat nem sugarzták (ajánlási kategória: 2A) [19–23]. Akcelerált, hipofrakcionált kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak és a dózishomogenitás fokozott figyelembevételével végezhető. Pozitív vagy közeli (<2 mm) sebési szél esetén a műtési hegre adott „boost” dózis 10–16 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) lehet.

Nyirokrégiók besugárzása

A besugárzandó volumen definiálása függ az axilláris műtét típusától (őrszemnyirokcsomó-biopszia vagy axilláris disszekció) és a hónalji nyirokcsomók patológiai státuszától. Őrszemnyirokcsomó-biopsziánál ajánlott a kímetszett nyirokcsomó

helyét sebési klippel jelölni (ajánlási kategória: 2B). A jelölés segíti a dózislefedettség vizsgálatát különféle mezőelrendezéseknél és besugárzási technikáknál [66]. Hason fekve végzett sugárkezelésnél a nyirokrégiók tangenciális mezőkből történő ellátása elégtelen [90], illetékt kiegészítő mezők alkalmazása a repozicionálási bizonytalanság miatt nem terjedt el.

Az axilla 1–3. szintjeinek, a mediális szupraklavikuláris és a paraszternális nyirokcsomó-régiók kontúrozásához az anatómiai határokat kell követni [90–94]. A legújabb európai ajánlás szerint a mediális szupraklavikuláris régió besugárzásánál ügyelni kell arra, hogy a nyaki ereket ne terheljük [93].

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: szupra- és infraklavikuláris régió + az axilla csúcsa (axilla 3–4. szint)
- Szupraklavikuláris-axilláris mező: szupra- és infraklavikuláris régió + axilla (axilla 1–4. vagy 2–4. szint)
- Paraszternális mező: azonos oldali paraszternális terület minimálisan az első három bordaközzel.

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 (céltérfogat az ipsilaterális 1–4. bordaköz) az arteria mamma 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, egyes esetekben a paraszternális nyirokcsomók dózisének csökkentése (46–48 Gy) is szükséges lehet.

– Dozírozás: 40 Gy (2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) vagy 45–50,4 Gy (1,8–2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) (ajánlási kategória: 2A) [18–23]. Mammia interna lánc besugárzása esetén a hipofrakcionálás alkalmazása még ellentmondásos, egyesek konvencionális frakcionálást javasolnak (ajánlási kategória: 3).

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 az előző három fejezetben.

Dozírozás: A céltérfogatok alapdózisa 50 Gy [2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal], mivel többnyire az ipsilaterális mammaria interna lánc is a céltérfogat része (ajánlási kategória: 2B). Az alapdózis hipofrakcionált adására (40–42,5 Gy 15 frakcióban) lokoregionálisan előrehaladott emlőrák esetén nem áll rendelkezésre magas szintű evidencia, de az emlőmegtartó műtét után végzett prospektív vizsgálatok kedvező tapasztalatai alapján alkalmazható (ajánlási kategória: 3). A maradék tumorokra további 10–26 Gy kiegészítő („boost”) besugárzás ajánlott.

SUGÁRTERÁPIÁS KEZELÉSI IRÁNYELVEK

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

In situ lobuláris karcinóma

Sugárkezelés nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

In situ duktális karcinóma (DCIS)

- Emlőmegtartó műtét után a besugárzás általában ajánlott, mert 50 Gy a maradék emlőre minden rizikócsoportban 50–60%-kal csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát (ajánlási kategória: 1) [1–9]. Általában a lokális relapszusok 50%-a DCIS és 50%-a invazív rák. Alacsony rizikójú betegeknel [jó 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) betegeknel (ajánlási kategória: 2A), illetve high-grade DCIS vagy közeli sebési szél (<2 mm) esetén (ajánlási kategória: 3) a kiemelt dózis megfontolandó [8, 95]. Parciális emlőbesugárzás DCIS esetén csak prospektív klinikai vizsgálat keretében végezhető (ajánlási kategória: 3) [31].

- Masztektómia után a mellkasfal sugárkezelése nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

- Nyirokrégiók besugárzása nem indokolt: pTis N0 M0 (ajánlási kategória: 2A).

- Az emlőbimbó Paget-kórjában széles kúpecízió után a maradék emlő sugárkezelése javasolt (ajánlási kategória: 1).

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

Parciális masztektómia után a maradék emlő besugárzása
Emlőmegtartó kezelés kontraindikációi (DCIS és invazív rák esetén is):

- előzetes sugárkezelés az emlőre vagy mellkasfalra,
- terhesség – amennyiben a posztoperatív sugárkezelést a terhesség alatt kellene adni,
- diffúz (malignitásra gyanús) mikrokalcifikáció,
- ismételt kimetszés (reexcízió) után is pozitív sebési szél,
- kötőszöveti megbetegedés: szkleroderma, lupusz (relatív kontraindikáció),
- germinális TP53- és ATM-mutáció hordozása,

- premenopauza ismert BRCA1–2 mutációval (relatív kontraindikáció), mert nagy a lokális recidíva (második primer tumor) kockázata. Emlőmegtartó kezelés a beteggel történt, a későbbi rákkockázatra kiterjedő részletes megbeszélés alapján jön szóba.

- 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 betegeknel 5%-kal, nyirokcsomó-pozitív betegeknel pedig 7%-kal [10]. A gyorsított, hipofrakcionált teljesemlő-besugárzás (15×2,67 Gy vagy 16×2,66 Gy) a konvencionális frakcionálás (50 Gy/5 hét) egyenértékű alternatívája, azonos lokális daganatmentességet biztosít, és nem emeli a késői mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát (ajánlási kategória: 1) [18–23]. A FAST-Forward randomizált vizsgálat első eredményei alapján az egy hét alatt adott 5×5,2 Gy dózisú teljesemlő-besugárzás is hatékony és 5 éves követés után nem növeli a késői mellékhatások arányát, de tekintettel a kevés tapasztalatra és a hosszú távú követési eredmények hiányára, klinikai vizsgálaton kívüli alkalmazása még nem javasolt (ajánlási kategória: 3) [96]. Fiatal betegeknel, 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) betegeknel a sugárkezelés elhagyása és egyedüli endokrin kezelés – az informált beteg 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].

- A tumorágy kezelése megemelt („boost”) dózissal minden kockázati csoportban javítja a lokális tumorkontrollt, de alacsony kockázatú betegeknel ennek abszolút előnye limitált (20 éves követés után <3%) (ajánlási kategória: 1) [15, 81–83, 97, 98].

A kiegészítő dózis („boost”) indikációi:

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

- mikroszkóposan pozitív sebési szél (ha reexcízió nem történt)
- közeli kimetszés (ép sebési szél <2 mm)
- <50 éves kor
- tripla-negatív emlőrák
- rosszul differenciált (grade 3) daganat

Relatív indikáció (ajánlási kategória: 2A):

- kiterjedt intraduktális komponens (EIC)
- nyirokérbetörés
- mitotikus aktivitás index (MAI) >10 (/10>NNL)
- pT≥3 cm

• Akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT) standard kezelési alternatívája a teljesemlő-besugárzásnak válogatott, alacsony kockázatú esetekben [32]. Adjuváns kemoterápia indikációja esetén az APERT adható a kemoterápia előtt vagy annak befejezése után is [15]. Megfelelő technikával végzett szövetközi brahiterápiával vagy külső sugárkezeléssel (3D-KRT-vel vagy képvezérelt IMRT-vel) a helyi daganatmentesség nem rosszabb, mint teljesemlő-besugárzással, és a késői mellékhatások aránya sem magasabb (ajánlási kategória: 2A) [24, 27–34]. A 3D-KRT-vel vagy IMRT-vel végzett APERT-et választó betegeknél vagy a napi egyszeri frakcionálás (15×2,67 Gy 3 hét alatt) választandó [24] vagy napi kétszeri frakcionálás (9×4,1 Gy vagy 10×3,85 Gy) esetén a külső sugárkezelés lehetséges előnyeiről és kockázatairól informálni kell a beteget, figyelembe véve a kozmetikai eredmények és késői mellékhatások vonatkozásában napi kétszeri frakcionálással végzett APERT-tel közölt ellentmondásos eredményeket [28, 34, 36, 86] (ajánlási kategória: 2B). Napi kétszeri frakcionálás esetén a céltérfogat volumenét javasolt 160 cm³ alatt tartani [28, 34] (ajánlási kategória: 2B).

Az APERT indikációi:

Alacsony kockázatú betegek, akiknél az APERT klinikai vizsgálaton kívül is választható kezelés (ajánlási kategória: 2A) [31]:

- >50 éves kor és
- egygócú (unicentrikus és unifokális) invazív karcinóma és
- pT1-2 (≤30 mm) tumorméret és
- negatív sebészi 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) [31]:

- >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) [31]:

- ≤40 éves kor,
- pT2 (>30 mm), pT3, pT4 tumorméret,
- pozitív sebészi 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 emlőmegtartó műtét.

Megjegyzés: egyetlen feltétel teljesülése elegendő.

Masztektómia után a mellkasfal besugárzása

• pT1-2 pN0-1mi: besugárzás nem szükséges, ha a tumor eltávolítása ép sebészi 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]. Az NCCN protokollja szerint a mellkasfal sugárkezelése megfontolandó, ha az ép sebészi szél ≤1 mm [15].

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

• 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].

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

• Masztektómia után azonnali emlő-helyreállítás: a rekonstruált emlőt és mellkasfalat a fentiek szerint kezeljük. Implantátummal történő azonnali helyreállításnál a kétlépcsős eljárás jobb eredményt ad: expander behelyezése, az expandert sugarazzuk, besugárzás után az expandert végleges implantátumra cseréljük.

Őrszemnyirokcsomó-biopszia után az axilláris-szupraklavikuláris régió besugárzása

• pN0-1mi(sn): Az őrszem- (sentinel) nyirokcsomó (SN) negativitása vagy mikrometasztázis esetén besugárzás általában nem szükséges (ajánlási kategória: 2A), de fokozott rizikó esetén az axilla 1-2. szint besugárzása mérlegelendő (agresszív szövettan, >pT1, többgócúság, LVI jelenléte, egyetlen SN van csupán, a szisztémás terápia hiánya vagy kis hatékonysága, a beteg fiatal életkora) (ajánlási kategória: 3).

• pN1a(sn): Makrometasztatikus (>2 mm) pozitív őrszemnyirokcsomó esetén, amennyiben axilláris disszekció történik, a szupraklavium (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 2011 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, 99]. Általában az axilla 1–4. szint besugárzása

történik (ajánlási kategória: 2A), de alacsonyabb rizikó esetén elégséges az axilla 1–2. szint besugárzása (kedvező szövettan, pT1, egygócúság, több őrszemnyirokcsomó közül csak egyetlen érintett, a makrometasztázis mérete <7 mm, hatékony szisztémás terápia, a beteg nem fiatal; ajánlási kategória: 3). Az axilláris disszekció helyett végzett sugárkezelés regionális daganatmentesség és teljes túlélés tekintetében a műtéttel egyenértékű (ajánlási kategória: 1) [51, 52].

Axilláris limfadenektómia után az axilláris-szupraklavikuláris régió besugárzása

- pN0–1mi: Besugárzás nem szükséges (ajánlási kategória: 1).
- pN1a, 2a, 3a, pN3c (azonos oldali szub-/szupraklavikuláris nyirokcsomóáttét): A szupraklavium és az axilla csúcsának sugárkezelése javasolt (ajánlási kategória: 2A) [46, 47, 100]. Megfelelő axilláris disszekció (>6 eltávolított nyirokcsomó) esetén elektív szupraklavikuláris mező használata elégséges, az 1–2. szint besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).
- pNx vagy pN0, de <6 vizsgált nyirokcsomó (kivéve, ha őrszemnyirokcsomó-biopszia történt): Elégtelen limfadenektómia (<6 feldolgozott nyirokcsomó) után a szupraklavikuláris és axilláris régió (2–3. szint) sugárkezelése egyedi megfontolás alapján ajánlott, de általában az 1. axilláris szint célzott besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2B).

Arteria mammaria interna menti nyirokcsomók sugárkezelése

- pN0–1mi: Besugárzás nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).
- 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, 100, 101]. A paraszternális nyirokcsomók elektív besugárzásának értéke még nem teljesen tisztázott, és a tüdő- és szívterhelés veszélye 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, 100, 101].
- pN1b, pN1c, pN2b, pN3b: Szövettanilag igazolt mammaria interna őrszemnyirokcsomó vagy klinikailag egyértelmű (CT, UH, MRI) paraszternális nyirokcsomóáttét esetén besugárzás javasolt negatív axilláris státusz esetén is (ajánlási kategória: 2A).

Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelés után

Az egyénileg megválasztott neoadjuváns szisztémás terápia hatékonysága egyre javul, melyet közvetlenül a javuló pCR-arányok jeleznek. Jó terápiás válasz esetén a loko-regionális relapszus kockázata is csökken, illetve egyes

esetekben elkerülhető a sugárterápia. Fontos szempont, hogy a neoadjuváns szisztémás terápia révén a sugárterápia radikalitása csökkenthető, mely az adjuváns elrendezéssel összevetve a törekvés egyik haszna a beteg számára.

Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelést követő emlőmegtartó műtét után

Sugárkezelés a maradék emlőre minden esetben javasolt (ajánlási kategória: 1) [54, 55, 64]. Az 50 Gy alapdózist követően 10–16 Gy tumorágy „boost” is mérlegelendő (ajánlási kategória: 3). A kiegészítő dózist a szokványos megfontolás alapján javasolt adni (életkor, szövettani típus, kiindulási grade, többgócúság, sebészi szél, nyirokcsomóstátusz, érinvázió). Az NSABP B-18 és B-27 vizsgálatokban emlőmegtartó műtétben és kizárólag emlőbesugárzásban részesült betegek körében a helyi kiújulás aránya 10% körül volt [64]. A kiújulás prediktora a pCR hiánya (különösen az ypN pozitivitás), a fiatal életkor (<50 év), és az előrehaladott kiindulási stádium volt. Az MD Anderson Cancer Center hasonló betegcsoportjában az előrehaladott kiindulási stádium mellett a grade 3, hormonreceptor-negatív tumor, a nyirokérbetörés jelentéte és a multifokális reziduális karcinóma, illetve közeli sebészi szél voltak prediktorai a helyi daganatkiújulásnak [54, 56].

Mellkasfal-besugárzás neoadjuváns szisztémás kezelést követő masztektómia után

Kiindulási stádium II: Negatív sebészi szél (és ypN0 axilláris státusz) esetén a sugárkezelés elhagyható (ajánlási kategória: 2B) [54, 55, 57–63, 65]. Pozitív sebészi szél esetén 50 Gy mellkasfal + 10 Gy boost (2 Gy/nap) besugárzás javasolt, és mindig elvégzendő, amennyiben a nyirokrégiók besugárzására szükség van (ajánlási kategória: 2A).

Kiindulási stádium III–IV: Negatív sebészi szél (és ypN0 axilláris státusz) esetén 50 Gy, pozitív sebészi szél esetén 50 Gy mellkasfal + 10 Gy boost (2 Gy/nap) besugárzás általában javasolt, és mindig elvégzendő, amennyiben a nyirokrégiók besugárzására szükség van (ajánlási kategória: 2A) [54, 55, 57–63, 65]. A szisztémás kezeléseket hatásfokának javulásával várhatóan előtérbe kerül a pCR esetek közül azok kiválasztása, akiknél a sugárterápia az előrehaladott primer stádium ellenére elhagyható. Mastitis carcinomatosa esetén széles biztonsági zónára (>10 mm) van szükség.

A nyirokrégiók besugárzása

A neoadjuváns szisztémás kezelést követő optimális sebészi és sugárterápiás ellátásra vonatkozó ajánlások egyelőre retrospektív adatokra támaszkodnak [101, 102]. A Sentina klinikai vizsgálat alapján a neoadjuváns kemoterápia hatására az őrszemnyirokcsomó-pozitív esetek 70%-a nyirokcsomó-negatívvá válik, és ezeknél a régiós besugárzás elhagyható. Ugyanakkor elsősorban korai diagnosztikus és kezelési lehetőségekkel közölt adatok arra utalnak, hogy a primeren előrehaladott stádium, illetve nyirokcsomóstátusz

(cN2-3) esetén jelentős haszon várható a régiós besugárzástól (53–55). Nem régi, nagy adatbázis elemzésén alapuló közlés már felveti a patológiai válasz jelentőségét a régiós besugárzás előnyét illetően (102). Eszerint a kiinduláskor pozitív nyirokcsomóstátuszú, de a neoadjuváns kezelés hatására ypN0 eseteknél elsősorban a szövettani típus (hormonreceptor-negativitás) mutat összefüggést a besugárzás hasznával, és kevésbé a kiindulási nyirokcsomóstátusz. Ilyen esetekben egyénileg mérlegelendő a régiós besugárzás indikációja. Az első cN1→ypN0 helyzetben alkalmazott régiós besugárzásra vonatkozó randomizált vizsgálat (NSABPB-51/RTOG 1304) eredménye 2020-ban várható.

Az 1. táblázatban látható az ajánlás a régiós besugárzás neoadjuváns szisztémás kezelést követő gyakorlatára (ajánlási kategória: 2B) (54, 55, 57–63, 65).

- Aromatázinhibitorok a sugárkezeléssel együtt adhatóak (ajánlási kategória: 2B) (111, 112, 114). A tamoxifen és a sugárkezelés együttes adása emelheti a grade 1 tüdő- és emlőfibrózis arányát, de ennek klinikai relevanciája nem bizonyított, ezért együttes adásuk egyedi megfontolás tárgyát képezi (ajánlási kategória: 3) (111, 112, 114, 115).

Ritka kórképek sugárkezelése

Okkult emlőrák (T0 N1-2 M0)

Okkult emlőrák (axilláris nyirokcsomóáttét kimutatható primer tumor nélkül) esetén az axilláris nyirokcsomókat el kell távolítani. A sugárkezelést általában a szisztémás kezelés megelőzi (15).

Masztektómia után az axilláris-szupraklavikuláris régiót, megtartott emlőnél az emlőt és az axilláris-szupraklaviku-

1. TÁBLÁZAT. Ajánlás a régiós besugárzás neoadjuváns szisztémás kezelést követő gyakorlatára

KIINDULÁSI STÁTUSZ	NEOADJU-VÁNS KEZELÉS UTÁNI STÁTUSZ	MŰTÉTI (PATOLÓGIAI) STÁTUSZ	RT INDIKÁCIÓJA
cN0	cN0	ypN0 (sn)	RT nincs
cN0	cN0	ypN1 (sn)	ABD±RT vagy RT
cN1 (f), pN1 (sn)	cN0-1	ypN0	RT nincs
cN1, pN1 (sn)	cN1	ypN1-2-3	RT
cN2 (f)	cN0	ypN0	RT vagy OBS

Sugárkezelés emlőrekonstrukció után

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) (109, 110). Szilikonimplantátum esetén hipofrakcionált kezelési sémák alkalmazása nem javasolt, de kétlépcsős rekonstrukció esetén az ideiglenesen behelyezett expander hipofrakcionáltan is kezelhető.

Rekonstrukció saját szövettel

A sugárkezelés a kozmetikai eredményt lényegesen nem rontja. A szilikonimplantátumra vonatkozó megszorítások nem érvényesek (ajánlási kategória: 2B) (109, 110). A hipofrakcionált kezelési sémák alkalmazása nem javasolt.

Besugárzás és szisztémás kezelés

- A sugárkezelést a kemoterápia után adjuk (ajánlási kategória: 2B), de a műtét után a sugárkezelést 7 hónapon belül javasolt elvégezni (111, 112).

- A trasztuzumabkezelés a besugárzás alatt folytatható (ajánlási kategória: 2B) (111, 113).

lális régiót is besugarazzuk (ajánlási kategória: 2B) (116). A dózis 50 Gy, kiterjedt axilláris áttétnél erre a régióra még 10 Gy „boost” adható. Az alapdózis hipofrakcionált adására (40–42,5 Gy 15 frakcióban) okkult emlőrák esetén nem áll rendelkezésre magas szintű evidencia, de az emlőmegtartó műtét után végzett prospektív vizsgálatok kedvező tapasztalatai alapján alkalmazható (ajánlási kategória: 3).

Malignus filloïd tumor

A malignus filloïd tumort gyors lokális növekedés és nagy recidívakészség jellemzi. Az axilláris áttét gyakorisága alacsony (1,5%). A posztoperatív sugárkezelés értékéről ellentmondásosak az irodalmi adatok. A sugárkezelés általában csökkenti a lokális kiújulás kockázatát, de nem javítja a daganatspecifikus túlélést (117) (ajánlási kategória: 2B). 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) (117). Borderline tumoroknál egyedi mérlegelés szükséges.

Primer emlőszarkómák

Emlőmegtartó műtét után a maradék emlő 50 Gy-ig, a tumorágy 60–66 Gy-ig történő besugárzása javasolt (ajánlási

kategória: 2B) [118]. Karcinoszarkóma esetén – pozitív axilláris nyirokcsomók mellett – a nyirokrégiók sugárkezelése is javasolt.

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) [119, 120].

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) [121].

Férfi emlőrák

Előfordulása ritka (férfi:nő arány 1:100–200). Kezelésében a női emlőrákkal kapcsolatos evidenciák a mérvadóak. Operábilis betegeknél általában radikális masztektómia és axilláris nyirokcsomó-eltávolítás (blokkdiszekció/őrszemnyirokcsomó-biopszia) a primer kezelés. A mellkasfal-műtési terület és a regionális nyirokcsomók sugárkezelése megegyezik a női emlőráknál javasoltakkal. Emlőmegtartó műtétet férfiaknál ritkán végeznek. Emlőmegtartás után a maradék emlőt sugarazzuk [15].

Lokoregionális recidívák sugárkezelése

Azonos oldali emlőrecidíva

- Ün. „salvage” masztektómia (standard kezelés) után – amennyiben előzetes sugárkezelés nem volt – posztoperatív sugárkezelés a primer kezelésben leírt ajánlások („Masztektómia után a mellkasfal besugárzása”) szerint (ajánlási kategória: 2A) [122]. Előzetes teljes dózisu sugárkezelés után ismételt besugárzás maximum 40 Gy dózissal végezhető (ajánlási kategória: 2B).

- Második emlőmegtartó műtét után – amennyiben előzetes sugárkezelés nem volt – posztoperatív sugárkezelés a primer kezelésben leírt ajánlások (lásd „Masztektómia után a mellkasfal besugárzása” első két pontja) szerint (ajánlási kategória: 2A). Előzetes teljes dózisu sugárkezelés után ismételt sugárkezelés perioperatív, szövetközi brahiterápiával vagy 3D konformális külső sugárkezeléssel csökkentheti a második lokális recidíva kialakulásának kockázatát (ajánlási kategória: 2B) [123–128]. A dózis HDR brahiterápiával 22–36 Gy (5–10 frakcióban) [124, 126, 128], PDR brahiterápiával 45–50 Gy [124], teleterápiával 45 Gy 15 nap alatt (napi 2×1,5 Gy frakcionálással [123]).

Mellkasfali recidíva

- Ha az első műtét után adjuváns besugárzás nem volt, az egész azonos oldali mellkasfalat sugarazzuk (ajánlási kategória: 2B) [122]. Kis mezők használata nem ajánlatos,

mert újabb recidívák esetén mezőillesztési gondokat okoz és a túldozálás 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.

- Ha az első műtét után adjuváns besugárzás volt, az ismételt besugárzás lehetőségei erősen korlátozottak, mert a túldozálás következménye nekrosis, radiogén ulkusz kialakulása lehet. Reirradiáció palliatív céllal, az előzetes sugárkezelés dózistól függő egyedi dozírozással (általában 30–40 Gy), kis mezőkből szoros illesztés nélkül végezhető (ajánlási kategória: 3) [122]. Reirradiáció CORT (Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment) technikával, HDR brahiterápiával is végezhető, melynek maximális dózisa 30 Gy, napi 2 Gy frakciódózissal (ajánlási kategória: 3) [127].

Axilláris recidíva

- Ha előzetes besugárzás nem volt, a dózis 50–60 Gy, szokásos frakcionálás (2 Gy/nap) mellett (ajánlási kategória: 2B).
- Előzetes besugárzás után kis mezőből palliatív céllal, az előzetes sugárkezelés dózistól függő egyedi dozírozással (általában 20–30 Gy) (ajánlási kategória: 3).

Szupraklavikuláris áttét (recidíva)

- 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).
- Előzetes besugárzás után palliatív céllal maximálisan 30 Gy adható (ajánlási kategória: 3).

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 kórlefolyású extrakraniális szoliter vagy oligometasztázisok (pl. mellékvese-, csont-, esetleg májáttétek) esetén az extrakraniális sztereotaxiás sugárkezelés bizonyos esetekben a műtėti ellátás (metasztazeztómia) alternatívája lehet.

Csontáttétek

- Szoliter áttét: általában 10×3 Gy vagy 5×4 Gy, 1–2 hét alatt, esetleg 1×8 Gy (ajánlási kategória: 2A) [121].
- 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) (129).

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

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 (130). Későbbiekben jelentkező szoliter agyi kiújulások esetén a sztereotaxiás sugárkezelés megismételhető az előzetes céltérfigyeléssel 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 betegek-nél 20×2 Gy az egész agyra, majd CT-alapú 3D konformális besugárzástervezéssel 5×2 Gy „boost” az érintett területre (ajánlási kategória: 2A) (129).

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) (129).

Bőrátétek

Besugárzás a folyamat kiterjedése, a gócok száma és nagysága szerint (ajánlási kategória: 2B) (129).

Intraokuláris és orbitaáttét

CT-alapú (lehetőség szerint 3D konformális) besugárzástervezés, a dózis 10×3 Gy (ajánlási kategória: 2B) (129).

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 2019. 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. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, et al. Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 162:409–417, 2017
21. Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:352–360, 2019
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. Coles CE, Griffin CI, Kirby AM, et al. Partial breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IM-PORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 390:1048–1060, 2017
25. Hannoun-Lévi JM, Lam Cham Kee D, Gal J, et al. Accelerated partial breast irradiation in the elderly: 5-year results of the single fraction elderly breast irradiation (SiFEBI) phase I/II trial. *Brachytherapy* 19:90–96, 2020
26. Khan AJ, Chen PY, Yashar C, et al. Three-fraction accelerated partial breast irradiation (APBI) delivered with brachytherapy applicators is feasible

- and safe: First results from the TRIUMPH-T trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104:67–74, 2019
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, Stelczér G, et al. Implementation of image-guided intensity-modulated accelerated partial breast irradiation: Three-year results of a phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 193:70–79, 2017
 29. 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
 30. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:259–268, 2017
 31. 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
 32. Schäfer R, Strnad V, Polgár C, et al. Quality of life in patients treated with accelerated partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation: 5-year results from the randomized, phase 3, non-inferiority GEC-ESTRO trial. *Lancet Oncol* 19:834–844, 2018
 33. 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
 34. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 394:2155–2164, 2019
 35. Wilkinson JB, Chen PY, Wallace MF, et al. Six-year results from a phase I/II trial for hypofractionated accelerated partial breast irradiation using a 2-day dose schedule. *Am J Clin Oncol* 41:986–991, 2018
 36. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 394:2165–2172, 2019
 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. Krug D, Baumann R, Budach W, et al. Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol* 12:25, 2017
 41. 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
 42. 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
 43. 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 randomised trial. *Lancet* 353:1641–1648, 1999
 44. 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
 45. Poortmans P. Postmastectomy radiation in patients with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet* 383:2104–2105, 2014
 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, Péley G, Polgár C, et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment Of the Axilla - Surgery Or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 43:672–679, 2017
 51. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada 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. Speers C, Pierce LJ. Molecular signatures of radiation response in breast cancer: towards personalized decision-making in radiation treatment. *Int J Breast Cancer* 2017:427972453, 2017
 54. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 19:901–907, 2012
 55. Chapman CH, Jagsi R. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy: a review of the evidence. *Oncology (Williston Park)* 29:657–666, 2015
 56. 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
 57. 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
 58. 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
 59. Garg AK, Buchholz TA. Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 22:1434–1440, 2015
 60. 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

Csak elektronikus közlés

61. Gnani M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 10:124–130, 2015
62. 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
63. 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
64. 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
65. 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
66. Bukovszky B, Fodor J, Zongor Z, et al. Az axilláris nyirokcsomók dózisa különféle besugárzási megközelítésekkel emlőmegtartó műtét után. *Magy Onkol* 63:102–109, 2019
67. 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
68. 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
69. 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
70. 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
71. 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
72. 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
73. Nissen HD, Appelt AE. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol* 106:28–32, 2013
74. Varga Z, Cserháti A, Ráosi F, et al. Individualized positioning for maximum heart protection during breast irradiation. *Acta Oncol* 53:58–64, 2014
75. 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
76. Piroth MD, Baumann R, Budach W, et al. Heart toxicity from breast cancer radiotherapy: Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol* 195:1–12, 2019
77. Ranger A, Dunlop A, Hutchinson K, et al. A dosimetric comparison of breast radiotherapy techniques to treat locoregional lymph nodes including the internal mammary chain. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 30:346–353, 2018
78. Moiseenko V, Einck J, Murphy J, et al. Clinical evaluation of QUANTEC guidelines to predict the risk of cardiac mortality in breast cancer patients. *Acta Oncol* 55:1506–1510, 2016
79. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac side-effects from breast cancer radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 27:621–629, 2015
80. 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
81. 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
82. Kindt I, Laenen A, Depuydt T, et al. Tumor bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD011987, 2017
83. Polo A, Polgár C, Hannoun-Levi JM, et al. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy* 16:552–564, 2017
84. 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
85. 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
86. 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
87. 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
88. 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
89. 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
90. Csenki M, Ujhidy D, Cserháti A, et al. Radiation dose to the nodal regions during prone versus supine breast irradiation. *Ther Clin Risk Manag* 10:367–372, 2014
91. 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
92. 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
93. 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
94. 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
95. 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
96. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 395:1613–1626, 2020
97. Polgár C, Major T. Current status and perspective of brachytherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 14:7–24, 2009
98. 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
99. 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
100. 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
101. 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
102. Kantor O, Pesce C, Singh P, et al. Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 115:668–676, 2017
103. Currey A, Patten CR, Bergom C, et al. Management of the axilla after neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer: Sentinel node biopsy and radiotherapy considerations. *Breast J* 24:902–910, 2018
104. 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

105. 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
106. Chia S, Swain SM, Byrd DR, et al. Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 26:786–790, 2008
107. 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
108. Woodward WA, Buchholz TA. The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 35:78–86, 2008
109. Fodor J, Gulyás G, Polgár Cs, et al. Sugárterápia és halasztott emlőhelyreállító műtét implantátummal: az összeférhetőség vizsgálata. *Magy Onkol* 46:323–326, 2002
110. Fodor J, Gulyás G, Polgár Cs, et al. Sugárterápia és emlőhelyreállító műtét: az összeférhetőség kérdése. *Orv Hetil* 144:549–555, 2003
111. Adamovics K, Marczevska M, Jassem J. Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 35:409–416, 2009
112. Varga Z, Cserhádi 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
113. Marinko T, Dolenc J, Biban-Jakopin C. Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. *Radiol Oncol* 48:105–112, 2014
114. 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
115. Azria D, Gourgou 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
116. Masinghe SP, Faluyi 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
117. Tan BY, Acs G, Apple SK, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology* 68:5–21, 2016
118. Lahat G, Lev D, Gerstenhaber F, et al. Sarcoma of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 12:1045–1051, 2012
119. 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
120. 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
121. Shickman R, Leibman AJ, Handa P, et al. Mesenchymal breast lesions. *Clin Radiol* 70:567–575, 2015
122. Fodor J, Major T, Polgár C, et al. Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast* 17:302–308, 2008
123. Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. Effectiveness of breast-conserving surgery and 3-dimensional conformal partial breast reirradiation for recurrence of breast cancer in the ipsilateral breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 6:75–82, 2019
124. 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
125. 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
126. 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
127. Mayer Á, Naszály A, Patyánik M, et al. Perioperative brachytherapy for pretreated chest wall recurrence of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 178:633–636, 2002
128. Smánykó 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
129. Polgár Cs. A palliatív sugárkezelés indikációi. *LAM* 13:373–378, 2003
130. 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