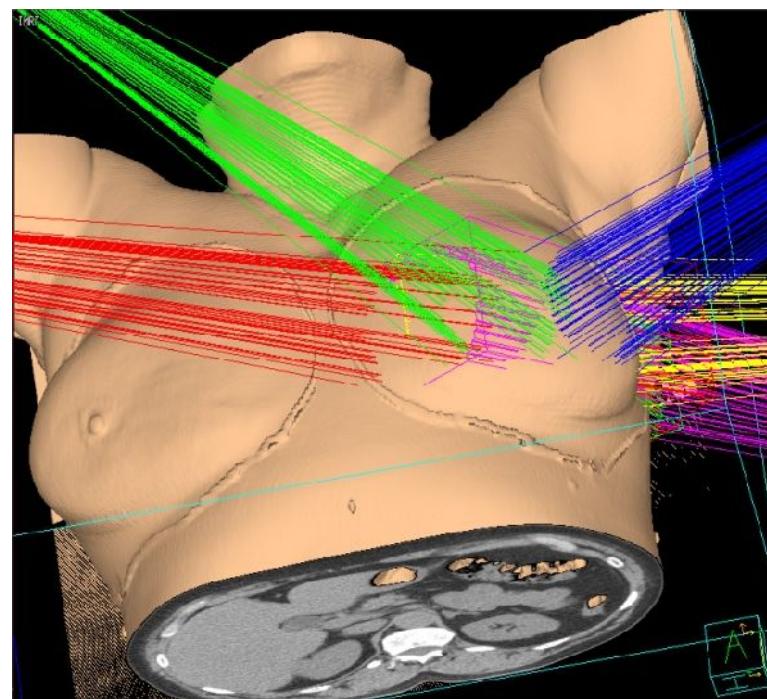


A korai emlőrák tudományos bizonyítékon alapuló lokoregionális kezelése

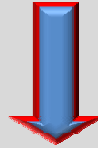
Polgár Csaba

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ;
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Onkológiai Tanszék

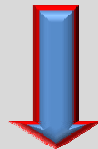


A korai emlőrák lokoregionális kezelésének fejlődése

- Mastectomia és axilláris disszekció +/- lokoregionális radioterápia (RT) =
= **Az egész emlő és hónalji nyirokrégió sebészi és sugárkezelése**



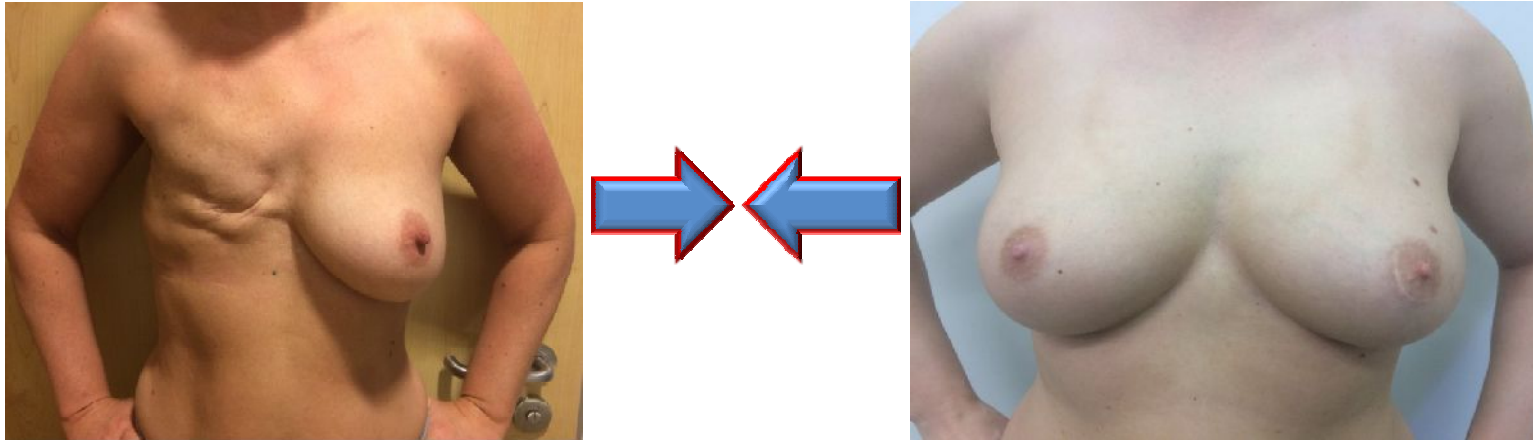
- Emlőmegtartó műtét és őrszem-nyirokcsomó biopszia + teljes emlőradioterápia (TERT) =
= **Emlő és axilla részleges sebészi kezelése + egész emlő sugárkezelése**



- **Individuális rizikó-adaptált sugárkezelés lehetőségei:**
 - Konvencionális TERT +/- tumorágy boost
 - Akcelerált TERT +/- tumorágy boost
 - **Akcelerált parciális emlő RT (APERT) =**

= Emlő és axilla részleges sebészi kezelése + részleges emlőbesugárzás

Tudományos bizonyítékok:
Mastectomia vs. Emlőmegtartó műtét + sugárkezelés



3 randomizált vizsgálat 20 éves eredménye

Vizsgálat	Besorolási időszak	Betegszám	Követési idő	MAST OS%	BCS + RT OS%
Milánó (U. Veronesi)	1973-80	701	20 év	58,8%	58,3%
NSABP-B-06 (B. Fisher)	1976-84	2163	20 év	47%	46%
EORTC 10801 (van Dongen)	1980-86	903	20 év	44,5%	39,1%

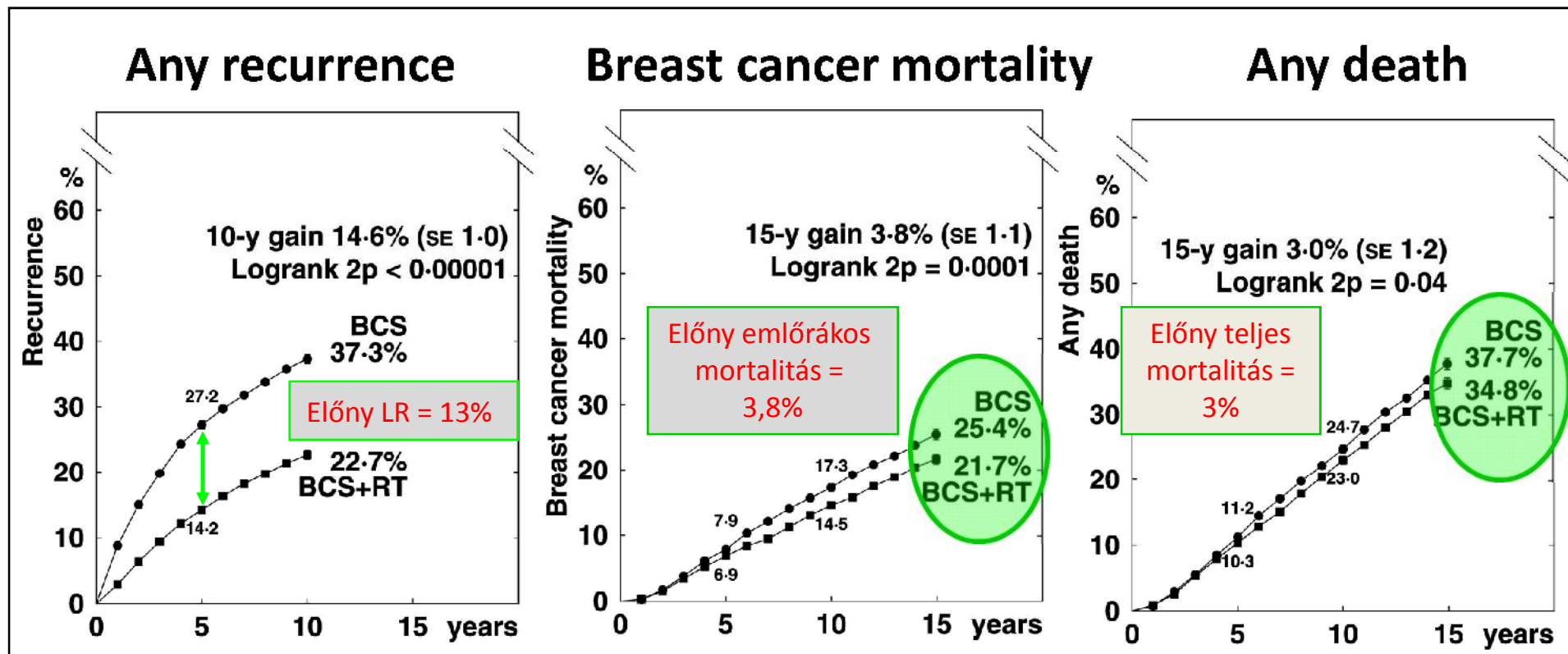
MAST = mastectomy; BCS = breast conserving surgery; RT = radiotherapy; OS = overall survival

Következtetés:
Emlőmegtartó műtét és a maradék emlő sugárkezelése standard kezelés.

EBCTCG meta-analízis 2010:

Teljes emlő besugárzás hatása a daganat kiújulás, az emlőrákos és teljes mortalitás arányára emlőmegtartó műtét után

„Egy-a-négyhez szabály”



Következtetés:

A sugárkezelés nem csak lokális recidívák arányát csökkenti, hanem a teljes túlélést is javítja.

Cochrane meta-analízis 2017: Axilláris disszekció versus Őrszem-nyirokcsomó biopszia

Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD004561.

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)
	Assumed risk	Corresponding risk		
	Full axillary surgery	Sentinel node biopsy		
All-cause mortality	96% overall survival at 5 years ^a	96% overall survival at 5 years (95% to 96%)	HR 1.05 (0.89 to 1.25)	6352 (3 studies)
Lymphoedema Patient-reported lymphoedema of any severity Follow-up: 12 months	132 per 1000	48 per 1000 (22 to 115)	OR 0.33 (0.15 to 0.86)	815 (3 studies)
Subjective arm movement impairment Follow-up: 12 months	100 per 1000	40 per 1000 (24 to 69)	OR 0.38 (0.22 to 0.67)	877 (2 studies)
Paraesthesia Follow-up: 12 months	776 per 1000	343 per 1000 (238 to 444)	OR 0.15 (0.09 to 0.23)	495 (2 studies)

Következtetés:

Őrszem-nyirokcsomó biopszia klinikailag negatív hónalj esetén standard kezelés.

Mellőzhető-e az axilláris disszekció pozitív őrszem-nyirokcsomó esetén?

• ACOZOG Z-0011 (n=856)			<u>Ax. rec. %</u>	<u>OS %</u>
– pN1(sn)	➡	ALND vs. OBS	0,5 vs 0,9	91,8 vs 92,5
• AMAROS (n=1425)				
– pN1(sn)	➡	ALND vs. RNI	0,4 vs 1,2	93,3 vs 92,5
• OTOASOR (n=474)*				
– pN1(sn)	➡	ALND vs. RNI	2,0 vs 1,7	77,9 vs 84,8

ALND: axillary lymph node dissection; RNI = regional nodal irradiation

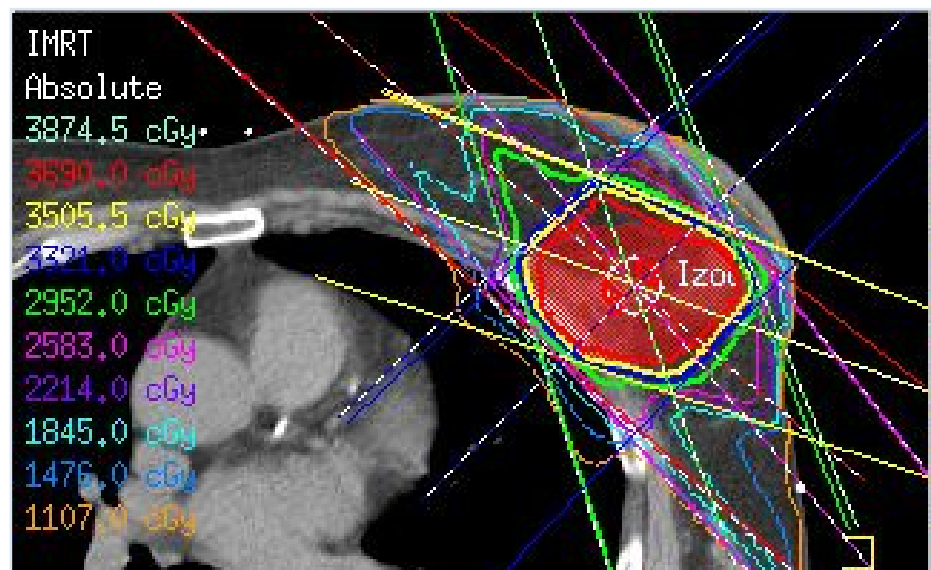
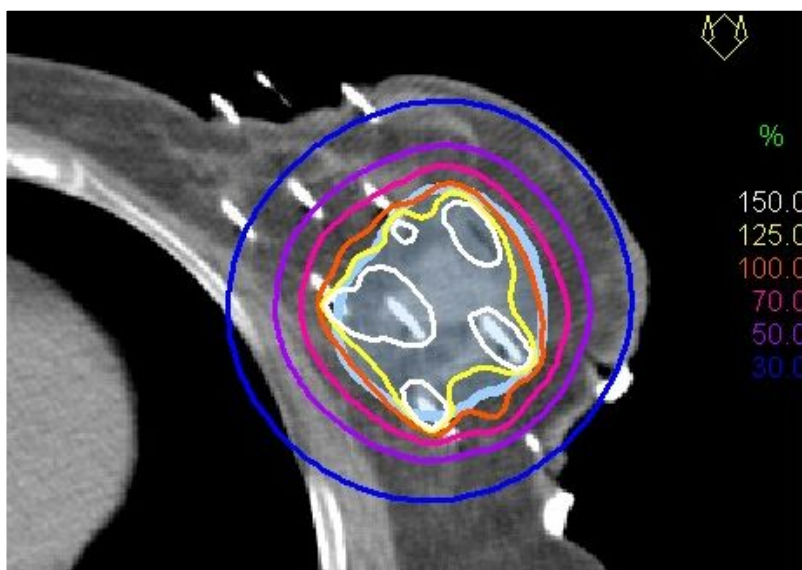
Következtetés:

1-2 pozitív őrszem-nyirokcsomó esetén az axilláris disszekció helyettesíthető sugárkezeléssel.

* Sávolt Á, Péley G, Polgár C és mtsai.: *Eur J Surg Oncol* 2017;43:672-679

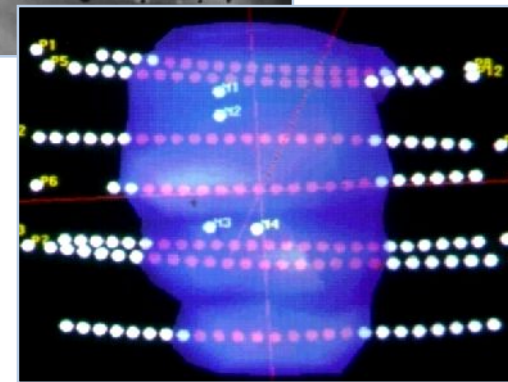
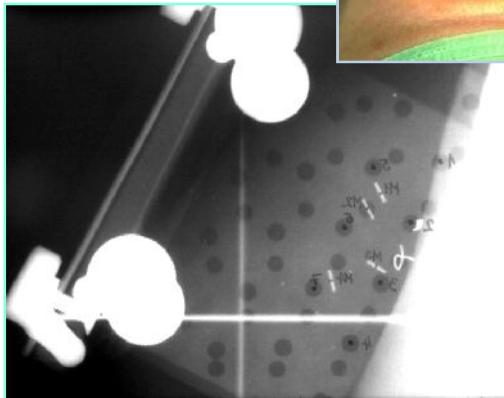
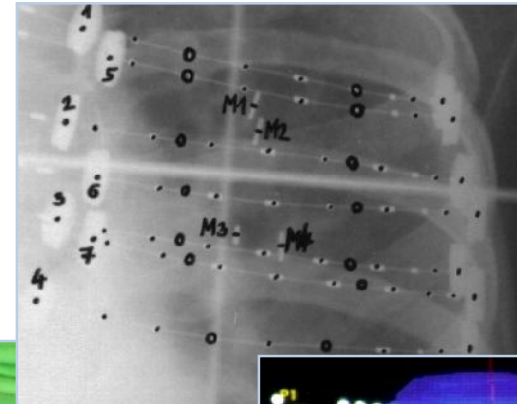
Akcelerált parciális emlő radioterápia (APERT)

- **Kisebb besugárzott térfogat** (részleges versus teljes emlő besugárzás)
 - Céltérfogat = tumorágy + 1-2 cm biztonsági zóna
- **Rövidebb kezelési idő** (5-7 hét versus 1-5 nap)
 - Hipofrakcionálás
 - Frakciódózis emelése 1,8-2 Gy-ről 3,4-21 Gy-re
 - Frakciók számának csökkentése 25-30-ról 1-10-re



APERT szövetközi HDR brachyterápiával – OOI nem randomizált vizsgálata (1996-98)

- Szövetközi HDR brachyterápia (n=45): 7 x 4,33 Gy (n=8) vagy 7 x 5,2 Gy (n=37)
- TERT (n=80): 50 Gy TERT (n=44) vagy 50 Gy TERT + 10-16 Gy tumorágy boost (n=36)
- Medián követési idő: 11,1 év

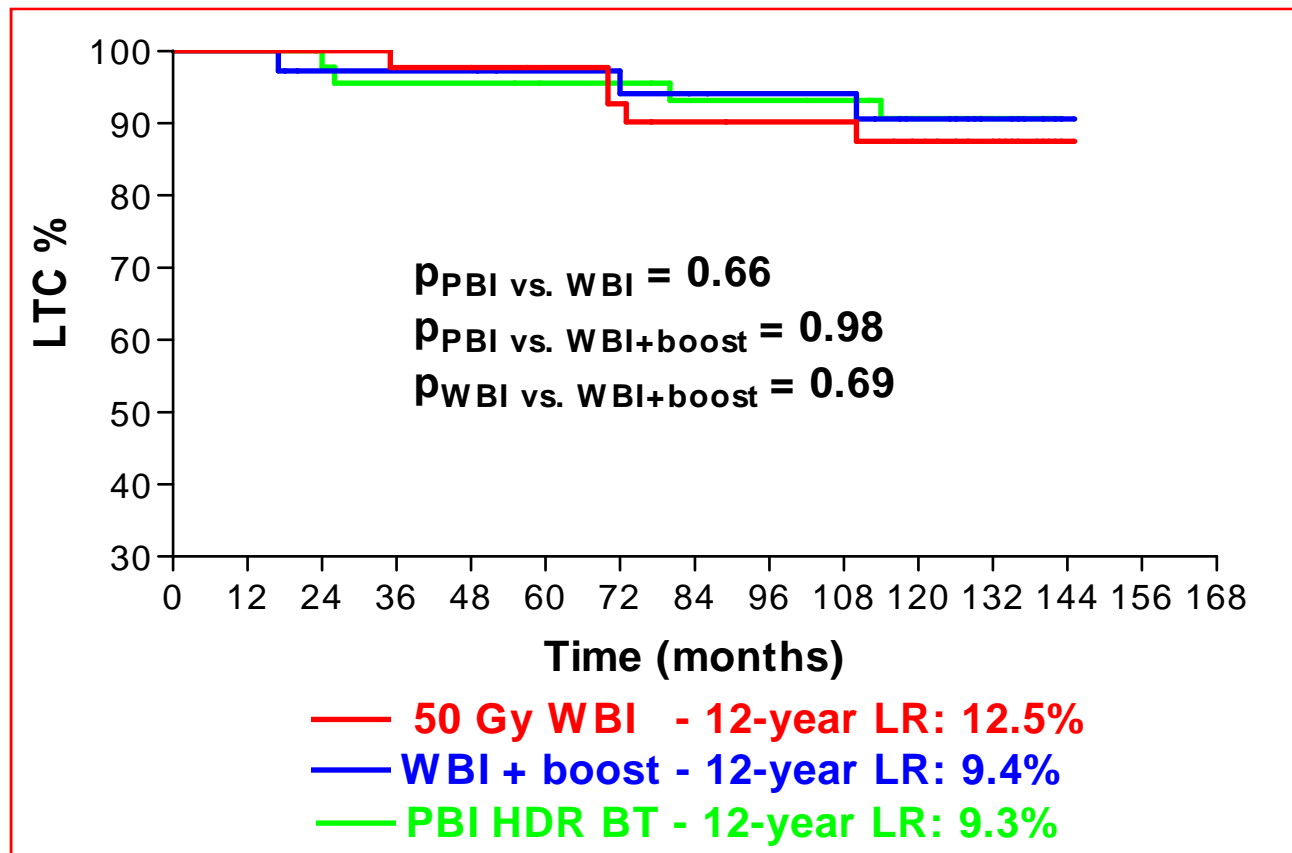


J Surg Oncol 2002;80:121-8

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:1173-84

Radiother Oncol 2010;94:274-9

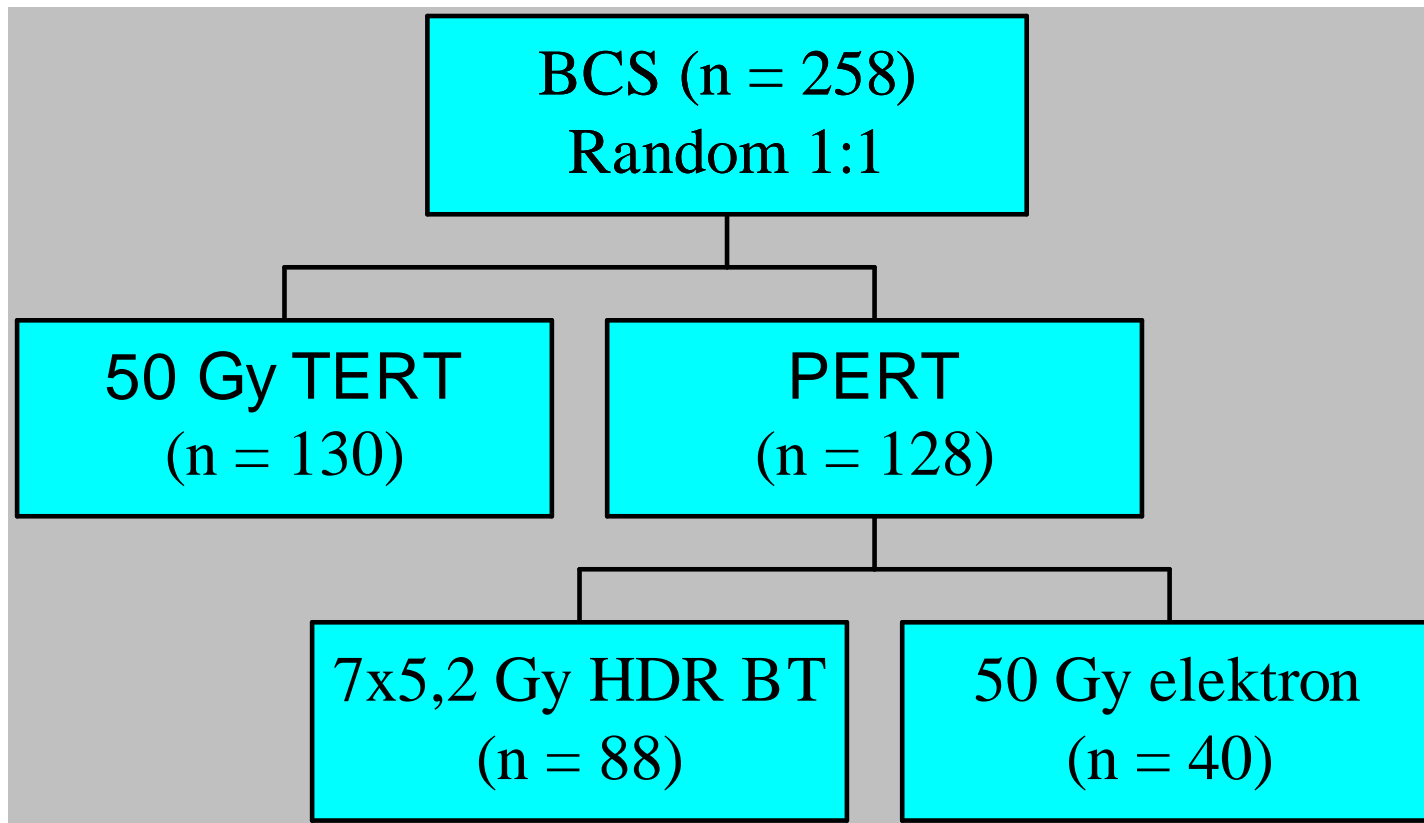
**OOI nem randomizált vizsgálata –
Lokális tumor kontroll a kezelés függvényében**
Medián követési idő: 11,1 év



Éves LR arány: 0,77%

APERT szövetközi HDR brachyterápiával – OOI randomizált vizsgálata (1998-2004)

St. I-II. emlőrák, emlőmegtartó műtét
Medián követési idő: 10,2 év
Elsődleges végpont: lokális recidíva

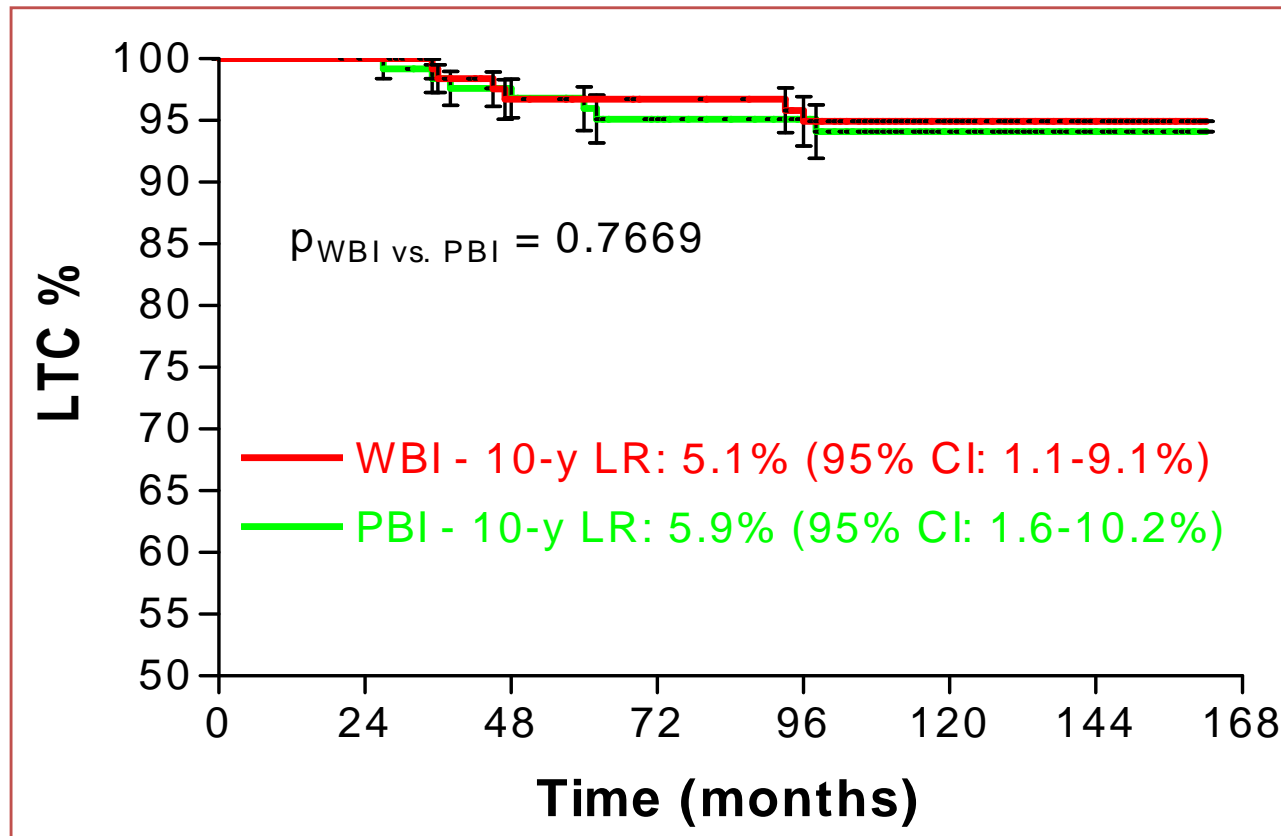


Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:694-702

Radiother Oncol 2013;108:197-202

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69:724-31

**OOI randomizált vizsgálata –
Lokális tumor kontroll a kezelés függvényében**
Medián követési idő: 10,2 év



Éves LR arány: 0,59%

GEC-ESTRO multicentrikus randomizált vizsgálata (2004-2009)

Medián követési idő: 6,6 év
Elsődleges végpont: lokális recidíva

Besorolási feltételek emlőmegtartó műtét után:

≥ 40 éves életkor,
pTis vagy pT1–2a (tumor méret ≤ 3 cm), pN0/pNmi M0
Ép sebési szél ≥ 2 mm, LVI neg., EIC neg.

Randomizáció

Stratifikáció: pre- vs postmenopausa; DCIS vs invazív; besoroló
intézmény

n=551

Teljes Emlő RadioTerápia (TERT)

50 Gy + 10 Gy tumorágy
boost

n=633

Akcelerált Parciális Emlő RadioTerápia (APERT)

Szövetközi Brachytherápia

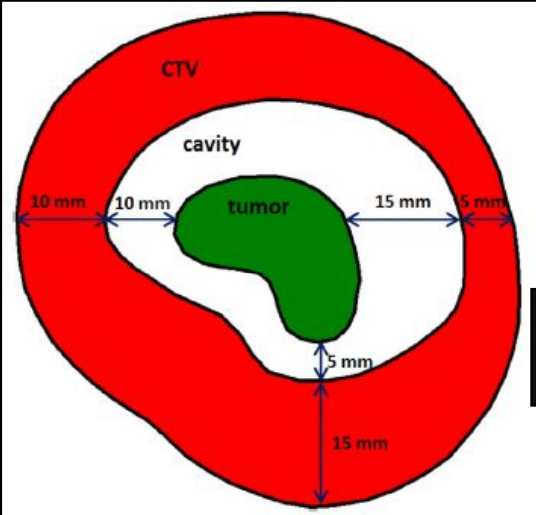
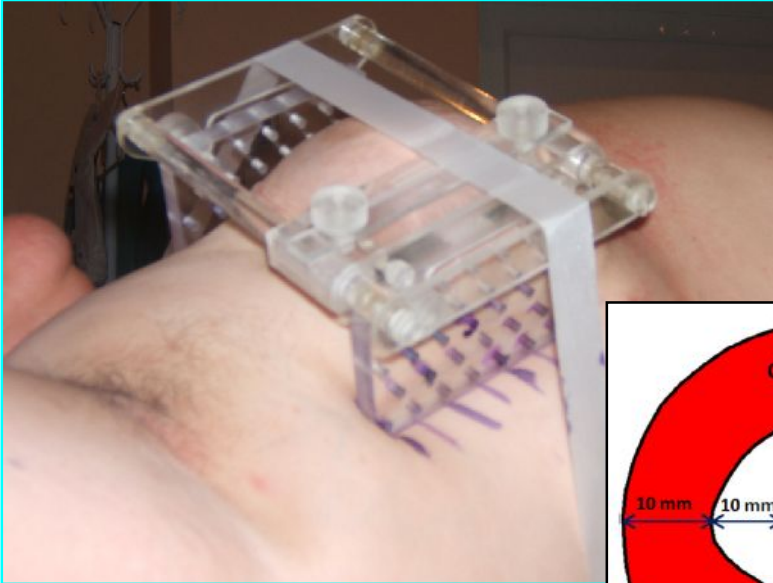
HDR: 8 x 4 Gy (n=119) vagy 7x 4,3 Gy (n=59)

PDR: 50 Gy (0,6-0,8 Gy/óra) (n=451)

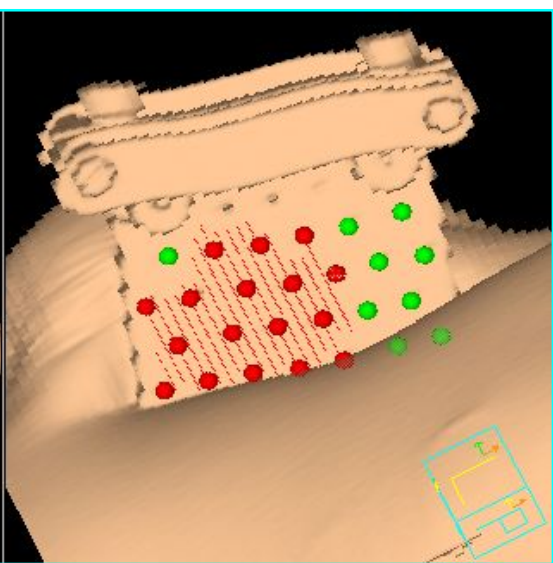
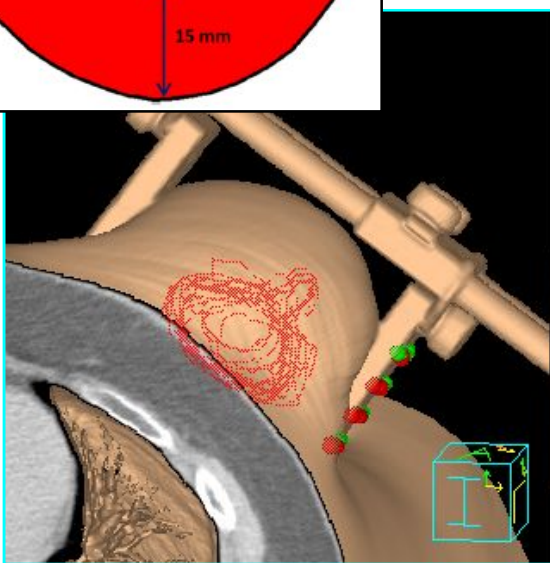
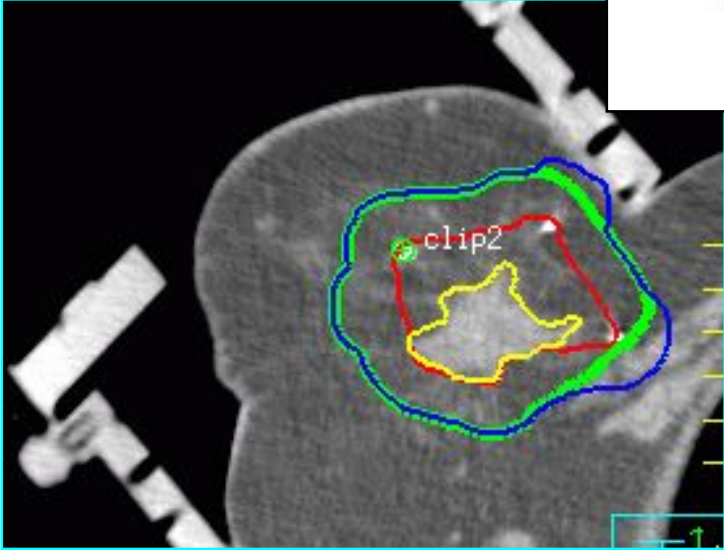
Lancet 2016;387:229-38

Lancet Oncol 2017;18:259-68

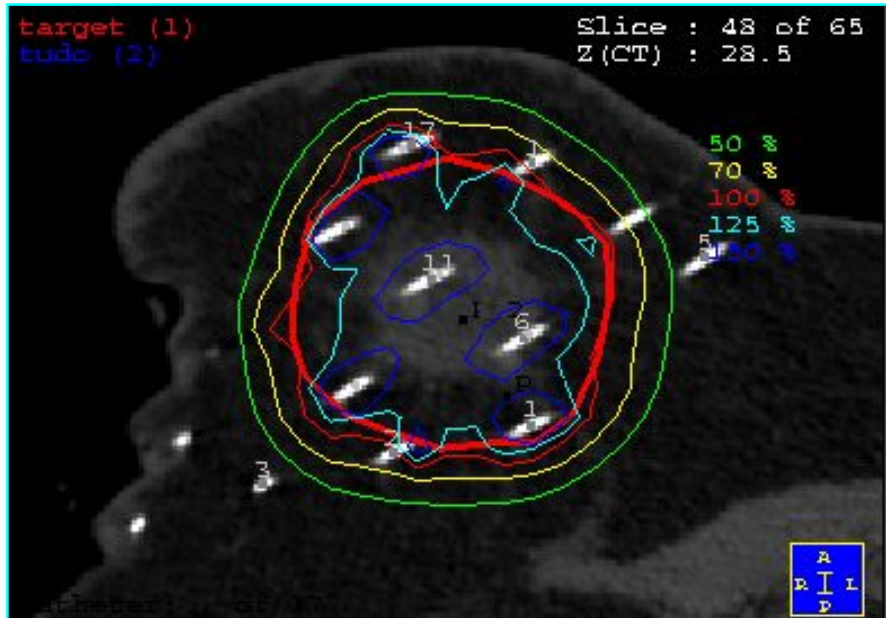
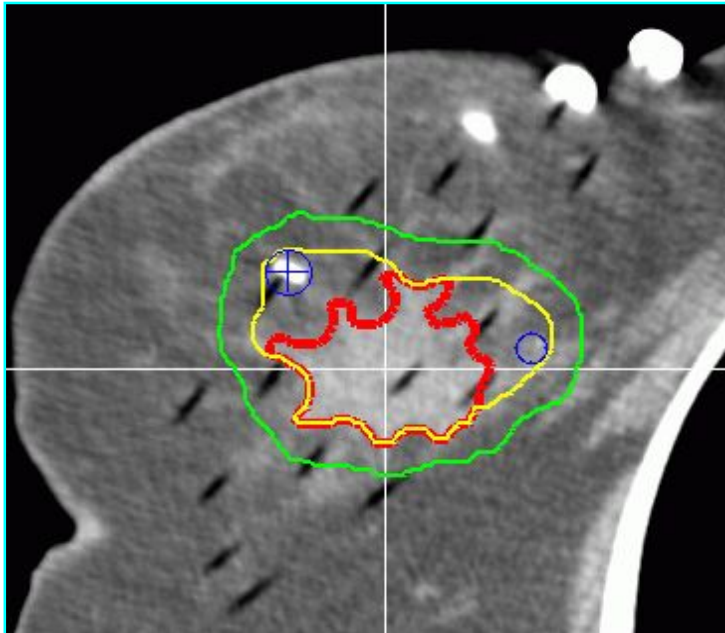
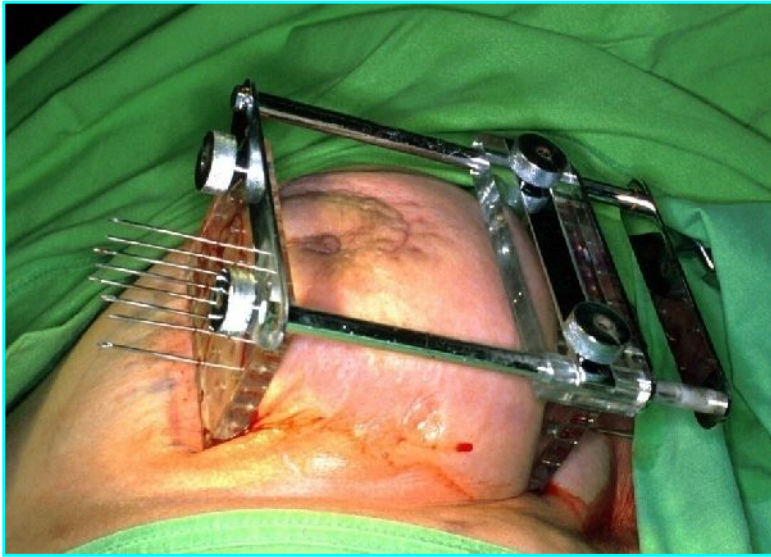
CT-alapú céltérfogat meghatározás – Implantáció előtt



Sebészi szél + sugárterápiás biztonsági zóna = 20 mm



CT-alapú céltérfogat meghatározás – Implantáció után



GEC-ESTRO randomizált vizsgálat – Helyi daganatkiújulás a kezelés függvényében

‘as treated’

TERT: **0,92%** (95% CI: 0,12–1,73%)

NS

versus

APERT: **1,44%** (95% CI: 0,51–2,38%)

p=0,42

‘intent to treat’

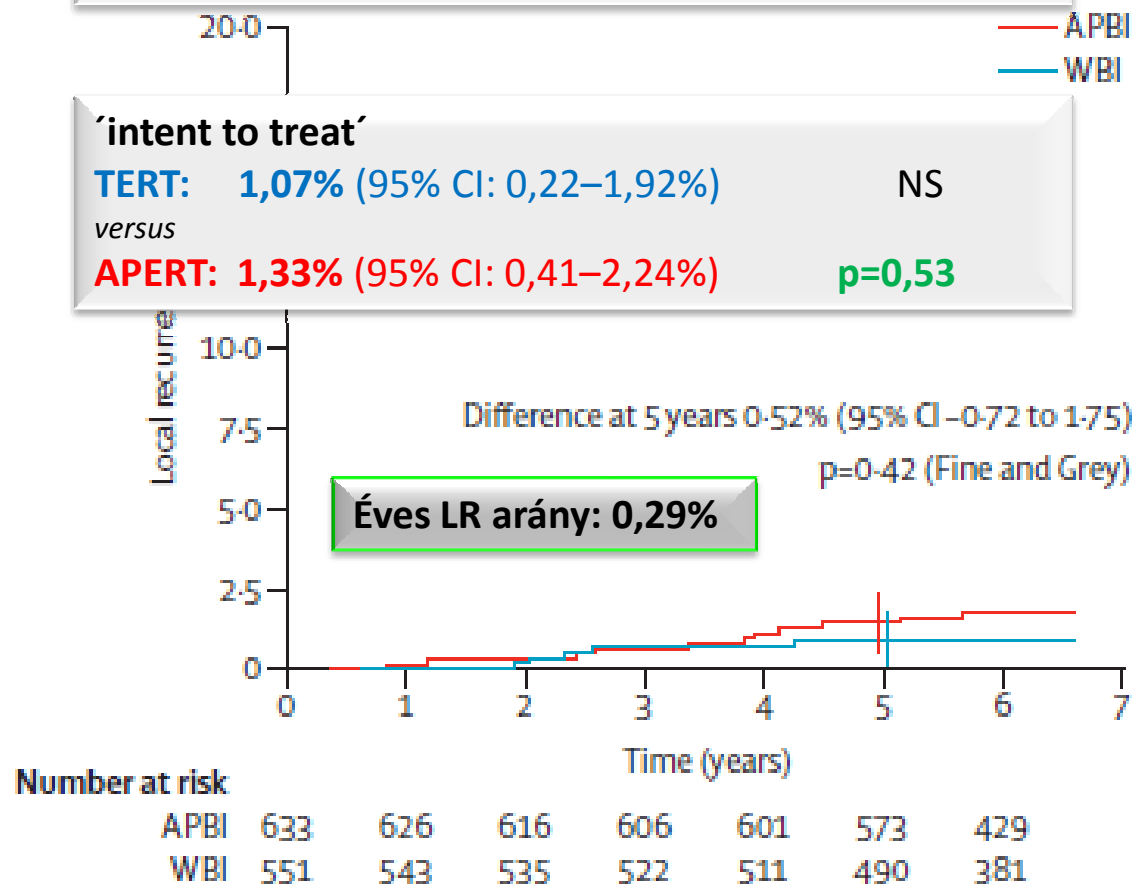
TERT: **1,07%** (95% CI: 0,22–1,92%)

NS

versus

APERT: **1,33%** (95% CI: 0,41–2,24%)

p=0,53



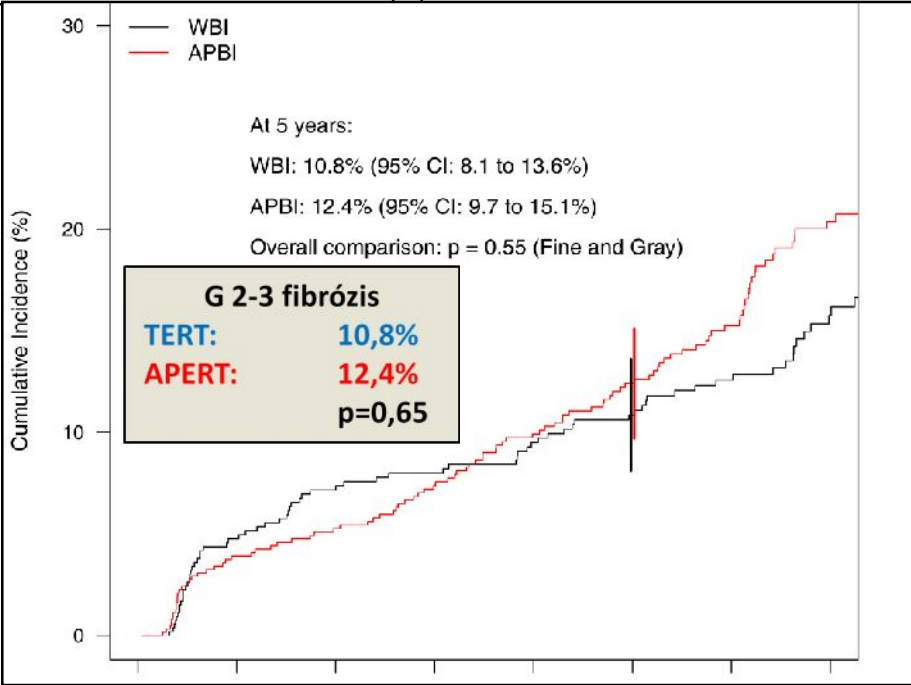
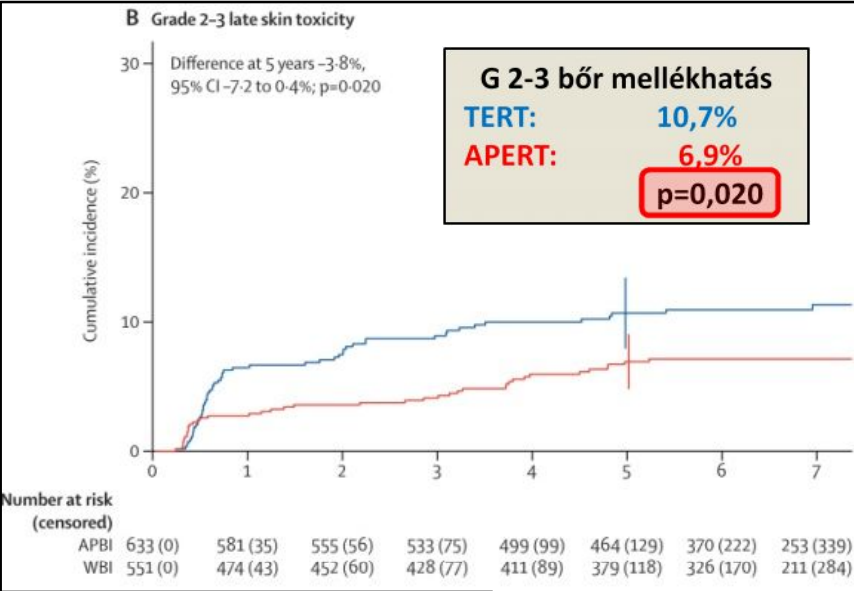
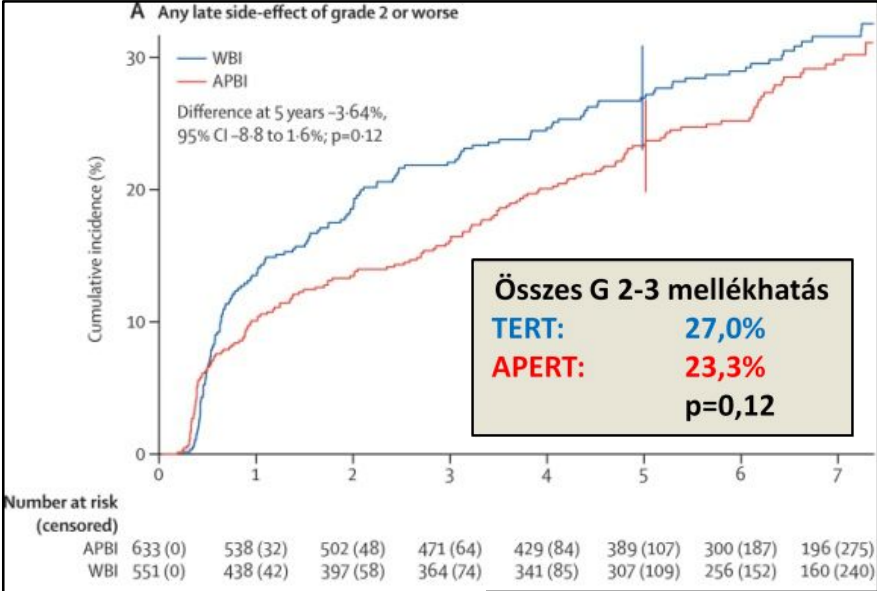
A különbség ($LR_{[APERT]} - LR_{[TERT]}$) az 5-éves lokális recidíva arányban **0,52%** (95% CI: -0,72 – 1,75%).

Non-inferioritás az elsődleges végpont vonatkozásában megerősítést nyert!

**GEC-ESTRO randomizált vizsgálat –
5 éves kozmetikai eredmények és késői mellékhatások**

Változó	APERT (n=541)	TERT (n=454)
Kozmetikai eredmény (a betegek szerint)		
Kiváló/jó	498 (92%)	413 (91%)
Megfelelő/rossz	43 (8%)	41 (9%)
	p=0,62	
Kozmetikai eredmény (az orvosok szerint)		
Kiváló/jó	503 (93%)	408 (90%)
Megfelelő/rossz	39 (7%)	46 (10%)
	p=0,12	
G2-3 bőr mellékhatás	19 (4%)	24 (6%)
	p=0,16	
G2-3 fibrózis	31 (6%)	18 (5%)
	p=0,24	
G2-3 emlőfájdalom	3 (<1%)	9 (2%)
	p=0,99	

Eredmények – Grade 2-3 késői mellékhatások kumulatív incidenciája



Lancet Oncol
2017;18:259-68

APERT külső sugárkezeléssel – OOI szekvenciális fázis II vizsgálat

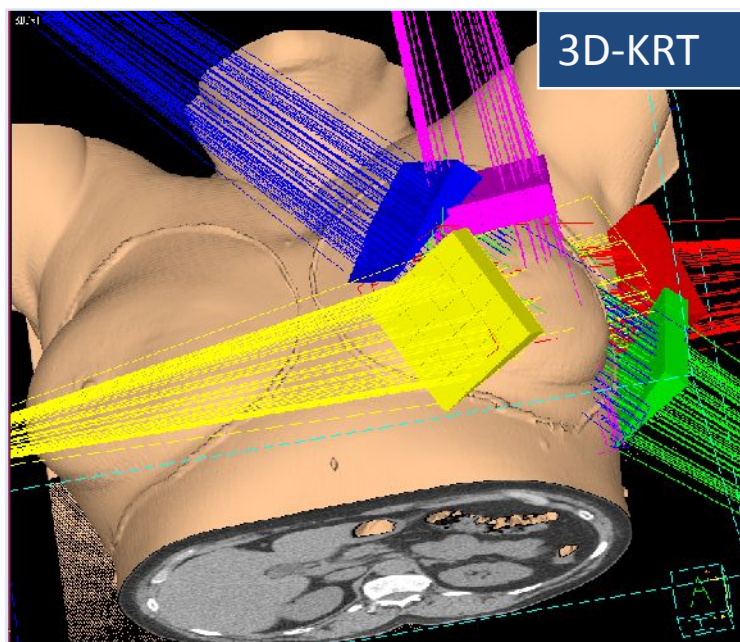
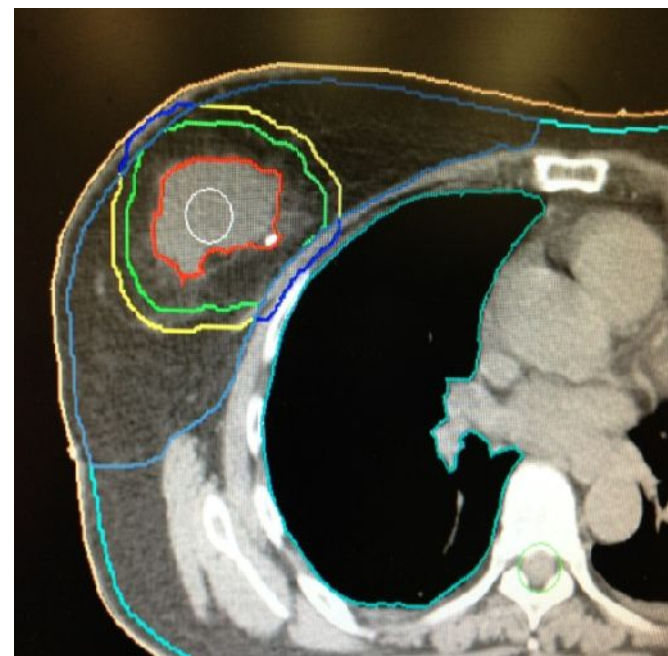
3D-KRT – 44 beteg (2006-2011)

Medián követési idő: 4,6 év

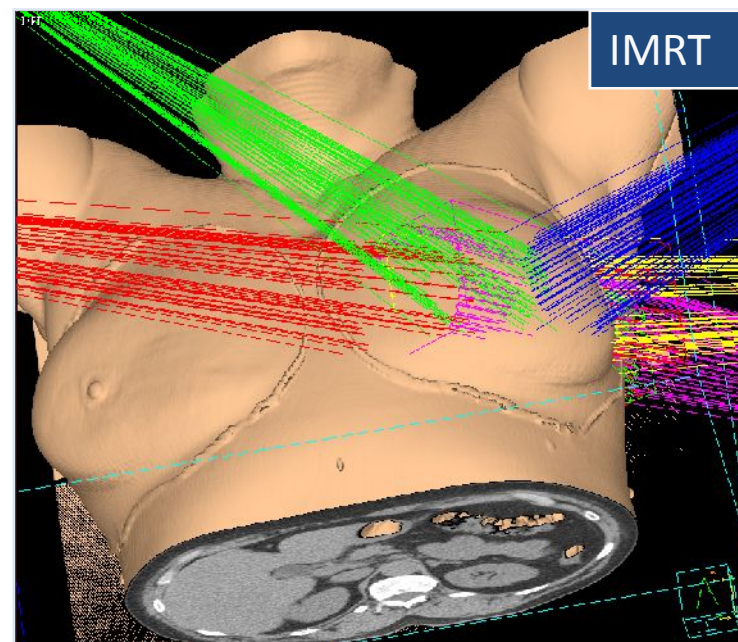
IMRT + IGRT – 60 beteg (2011-2014)

Medián követési idő: 2,75 év

- Dózis: 36,9 Gy (9 x 4,1 Gy/5 nap)



Strahlenther Onkol 2014;190:444-50



Strahlenther Onkol 2017;193:70-9

Képvezérelt külső sugárkezelés – Tervezési és verifikációs CT-felvételek fúziója a napi beállítási pontatlanságok javításához



Acquisition IEC Table Position	Adjusted IEC Table Position	IEC Table Offset
Lat <input type="text"/> cm	<input type="text"/> cm	<input type="text" value="0.4"/> cm
Long <input type="text"/> cm	<input type="text"/> cm	<input type="text" value="0.3"/> cm
Vert <input type="text"/> cm	<input type="text"/> cm	<input type="text" value="0.1"/> cm

Isocenter Name: lzoc

Beams: g_220 , g_270 , g_315 , g_0 , g_40,

accept print

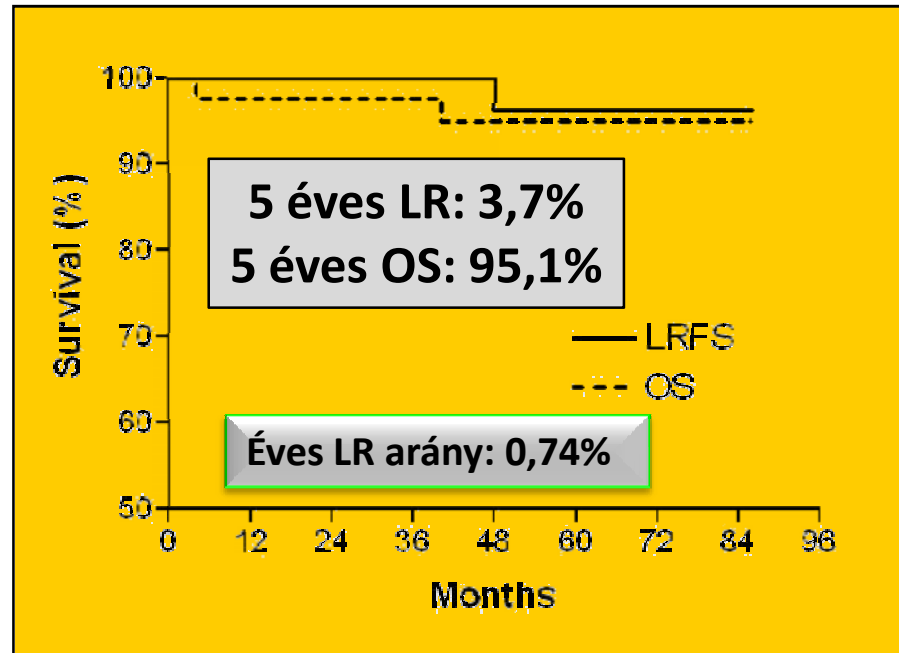
APERT külső sugárkezeléssel – OOI szekvenciális fázis II vizsgálat

Események incidenciája a kezelés függvényében

Esemény	3D-KRT (n=44)	IG-IMRT (n=60)
Azonos oldali eml recidíva	1 (2,3%)	0 (0%)
Regionális recidíva	0 (0%)	0 (0%)
Távoli áttét	0 (0%)	0 (0%)
Ellenoldali eml rák	0 (0%)	1 (1,7%)
Eml rák okozta elhalálozás	0 (0%)	0 (0%)

Mózsa E és mtsai: Strahlenther Onkol 2014;190:444-50

Lokális recidívamentes és teljes túlélés 3D-KRT után Medián követési idő: 4,6 év



Mészáros N és mtsai: Strahlenther Onkol 2017;193:70-9

APERT külső sugárkezeléssel – OOI szekvenciális fázis II vizsgálat Kozmetikai eredmények és késői mellékhatások

Változó	3D-KRT (n=43)	IG-IMRT (n=60)
Kozmetikai eredmény (betegek szerint)		
Kiváló/jó	37 (86%)	59 (98,3%)
Megfelelő/rossz	6 (14%)	1 (1,7%)
Kozmetikai eredmény (orvosok szerint)		
Kiváló/jó	36 (83,7%)	59 (98,3%)
Megfelelő/rossz	7 (16,3%)	1 (1,7%)
Bőr mellékhatás		
G0	38 (88,4%)	54 (90%)
G1	5 (11,6%)	6 (10%)
G2	0 (0%)	0 (0%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
Fibrózis		
G0	20 (46,5%)	53 (88,3%)
G1	19 (44,2%)	7 (11,7%)
G2	3 (7%)	0 (0%)
G3	1 (2,3%)	0 (0%)
Zsírnekrózis		
Aszimptomatikus	6 (14%)	2 (3,3%)
Szimptomatikus	0 (0%)	0 (0%)

APERT európai (GEC-ESTRO) és hazai betegszelekciós ajánlásai

Jellemző	Alacsony kockázat	Közepes kockázat	Magas kockázat
Életkor	>50 év	>40-50 év	≤40 év
Szövettan	IDC, mucinózus, tubuláris, medulláris vagy kolloid cc.	IDC, lobuláris, mucinózus, tubuláris, medulláris vagy kolloid cc.	-
Invazív lobuláris rák	Nem megengedett	Megengedett	-
Környező LCIS	Megengedett	Megengedett	-
DCIS	Nem megengedett	Megengedett	-
Hisztológiai grade	Bármely	Bármely	-
Tumorméret	pT1-2 (≤30 mm)	pT1-2 (≤30 mm)	pT2 (>30 mm), pT3, pT4
Sebési szél	Negatív (≥2 mm)	Negatív, de közeli (<2 mm)	Pozitív
Multicentricitás	Unicentrikus	Unicentrikus	Multicentrikus
Multifokáltság	Unifokális	Multifokális (index tumortól 2 cm-en belül)	Multifokális (index tumortól >2 cm-re)
EIC	Nem megengedett	Nem megengedett	Pozitív
Nyirokér-betörés	Nem megengedett	Nem megengedett	Pozitív
ER, PR státusz	Bármely	Bármely	-
Nyirokcsomó státusz	pN0 (SLNB vagy AD)	pN1mi, pN1a (AD)	pNx; ≥pN2a (≥4 pozitív nycs.)
Neoadjuváns KT	Nem megengedett	Nem megengedett	Ha volt

Radiother Oncol 2010;94:264-73

Magy Onkol 2010;54:257-65

Magy Onkol 2016;60:229-39

Megbeszélés – Randomizált APERT vizsgálatok eredményeinek összefoglalása

Vizsgálat	APERT technika	Betegszám	Medián követés (év)	LR % APERT	LR % TERT	p-érték
OOI	HDR BT	258	10,2	5,9*	5,1*	0,77
GEC-ESTRO	HDR/PDR BT	1184	6,6	1,4	0,9	0,42
Firenze	IMRT	520	5	1,5	1,4	0,86
IMPORT-LOW	IMRT	2018	5,9	0,5	1,1	0,16
ELIOT	IORT (elektron)	1305	5,8	4,4	0,4	0,0001
TARGIT-A	IORT (50 kV foton)	3451	2,4	3,3	1,3	0,042

* 10 éves arány

Következtetés:

Az akcelerált parciális emlő radioterápia válogatott betegcsoportban standard kezelés mind brachyterápiával, mind intenzitásmodulált külső besugárzással.

Köszönetnyilvánítás



Fodor János tanár úrnak,
Major Tibor tanár úrnak,
†Németh György professzor úrnak,
†Somogyi András főorvos úrnak,
Kásler Miklós professzor úrnak,



Takácsi Nagy Zoltán, Mangel László, Ágoston Péter,
Lövey Katalin, Mózsa Emőke, Jánváry Levente, Mészáros Norbert,
Stelczer Gábor, Sulyok Zoltán, Orosz Zsolt,

†Besznyák István, †Eckhardt Sándor, Oláh Edit akademikusoknak