

Második emlőmegettartó műtét és szövetségi sugárkezelés az emlődaganat lokális kiújulásának kezelésére

Ötéves eredmények

Smánykó Viktor dr.¹ ■ Mészáros Norbert dr.^{1,3} ■ Újhelyi Mihály dr.²
Fröhlich Georgina dr.¹ ■ Stelczer Gábor¹ ■ Major Tibor dr.¹
Mátrai Zoltán dr.² ■ Polgár Csaba dr.^{1,3}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugarterápiás Központ, ²Sebészeti Központ, Budapest
³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Tanszék, Budapest

Bevezetés és célkitűzés: Második emlőmegettartó műtét és nagy dózisteljesítményű szövetségi sugárkezelés eredményeinek bemutatása azonos oldali emlődaganat kiújulása miatt kezelt betegeknél.

Módszer: Korai invazív emlőrák előzetes emlőmegettartó kezelése után jelentkező helyi daganatkiújulás miatt 1999 és 2015 között 33 betegnél végeztünk második emlőmegettartó műtétet perioperatív szövetségi sugárkezeléssel. A második emlőmegettartó műtét során a tumorágyba átlagosan 8 (tartomány: 4–24) darab flexibilis katétert ültettünk be. A perioperatív időszakban a tumorágy és annak 1–2 cm-es biztonsági zónájának területére adott összdózis 22 Gy volt (5 × 4,4 Gy, 3 nap alatt). Adjuváns szisztémás kezelésként 24 beteg (73%) egyedüli endokrin kezelésben, 6 beteg (18%) pedig kemoterápiában részesült. A túlélési eredményeket a Kaplan–Meier-módszerrel elemeztük. A késői mellékhatásokat és a kozmetikai eredményeket feljegyeztük.

Eredmények: A második emlőmegettartó kezeléstől követési idő középértéke 61 hónap (tartomány: 26–189 hónap) volt. A követési idő alatt 4 betegnél (12,1%) alakult ki második lokális recidíva. A második helyi daganatkiújulás, a regionális daganatkiújulás és a távoli áttétképződés ötéves valószínűsége 6,3%, 6,1% és 14,9% volt, azonos sorrendben. Az ötéves betegségmentes, daganatspecifikus és teljes túlélés 76,2%, 92,4% és 89,2% volt. Kiváló, jó, megfelelő és rossz kozmetikai eredményt 4 (12%), 19 (58%), 4 (12%) és 6 (18%) betegnél állapítottunk meg. Grade 2-es és 3-as fibrosis 9 (27%) és 1 (3%) betegnél alakult ki. Tünetmentes zsírnekrozist 7 (21%) betegnél figyeltünk meg.

Következtetés: A második emlőmegettartó műtét perioperatív szövetségi sugárkezeléssel biztonságos lehetőség az emlődaganat helyi kiújulásának kezelésére. A szövetségi sugárkezelés elfogadható kozmetikai eredmények és kevés késői mellékhatás mellett csökkentheti a második lokális kiújulás valószínűségét, így válogatott esetekben a standard mastectomiát helyettesítheti.

Orv Hetil. 2018; 159(11): 430–438.

Kulcsszavak: emlőrák, helyi daganatkiújulás, második emlőmegettartó műtét, sugárkezelés, brachytherapia

Second breast conserving surgery and interstitial radiotherapy for the treatment of breast tumor local recurrences

Five-year results

Introduction and aim: To report the clinical outcomes of second breast-conserving therapy with perioperative interstitial radiotherapy for the treatment of ipsilateral breast tumor recurrences.

Method: Between 1999 and 2015, 33 patients, presenting with an ipsilateral breast tumor recurrence after previous breast conserving therapy, were salvaged by re-excision and perioperative high-dose-rate interstitial brachytherapy. A median of 8 (range: 4–24) catheters were implanted into the tumor bed intraoperatively. A total dose of 22 Gy in

5 fractions of 4.4 Gy was delivered to the tumor bed with a margin of 1–2 cm, on 3 consecutive days. The adjuvant systemic treatments consisted of hormonal therapy for 24 patients (73%) and chemotherapy for 6 patients (18%). The survival results were estimated by the Kaplan–Meier method. Late side effects and cosmetic results were also registered.

Results: The median follow-up time following the second breast conserving therapy was 61 months (range: 26–189 months). During the follow-up, 4 patients (12.1%) developed second local recurrence. The five-year actuarial rates of the second local, regional and distant recurrence were 6.3%, 6.1%, and 14.9%, respectively. The five-year probabilities of disease-free, cancer-specific and overall survival were 76.2%, 92.4%, and 89.2%, respectively. Four (12%), 19 (58%), 4 (12%) and 6 (18%) patients had excellent, good, fair and poor cosmetic results, respectively. Grade 2 and 3 fibrosis developed in 9 (27%) and 1 (3%) patients. Asymptomatic fat necrosis was detected in 7 (21%) women.

Conclusion: Second breast conserving therapy with perioperative high-dose-rate interstitial brachytherapy is a safe and feasible option for the management of ipsilateral breast tumor recurrences. Interstitial brachytherapy may decrease the risk of second local relapse with acceptable cosmetic results and low rate of late side effects. Hence, in selected cases it can provide a feasible alternative to salvage mastectomy.

Keywords: breast cancer, local recurrence, second breast conserving surgery, radiotherapy, brachytherapy

Smánykó V, Mészáros N, Újhelyi M, Fröhlich G, Stelczer G, Major T, Mátrai Z, Polgár Cs. [Second breast conserving surgery and interstitial radiotherapy for the treatment of breast tumor local recurrences. Five-year results]. *Orv Hetil.* 2018; 159(11): 430–438.

(Beérkezett: 2017. október 31.; elfogadva: 2017. november 25.)

Semmelweis Ignác születése 200. évfordulójának évében a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

DCIS = ductalis carcinoma *in situ*; DEGRO = (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) Német Onkoradiológiai Társaság; EMT = emlőmegtartó terápia; ER = ösztrogénreceptor; GEC-ESTRO = (Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology) az Európai Brachytherapiás Társaság Emlőrák Munkacsoportja; Gy = gray; HDR = (high-dose-rate) nagy dózisteljesítményű; IDC = invazív ductalis carcinoma; ILC = invazív lobularis carcinoma; LDR = (low-dose-rate) alacsony dózisteljesítményű; LR = lokális recidíva; MASZT = mastectomia; NA = nincs adat; OS = (overall survival) teljes túlélés; PDR = (pulsed-dose-rate) pulzáló dózisteljesítményű; PR = progesteronreceptor; RTOG/EORTC = (Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) az Európai Rákkutató és Rákkezelési Szövetség Sugárterapiás Onkológiai Munkacsoportja

Az emlőrák a leggyakoribb női daganatos betegség. 2012-ben világszerte 1,67 millió új esetet regisztráltak, ami az összes új daganatos betegség 25,1%-át adta [1]. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint Magyarországon 2014-ben 8049 új megbetegedést jelentettek be [2]. A korai stádiumú emlőrák általánosan elfogadott kezelése az emlőmegtartó műtét és a maradék emlő posztoperatív besugárzása [3–5]. A megfelelő ellátás ellenére az azonos oldali lokális recidíva (LR) aránya 10 év után 8–11% körül van [6, 7]. Ezen esetekben a „salvage” mastectomia a standard kezelés, de a páciensek részéről felmerül az igény egy jobb életminőséggel és jobb kozmetikai eredménnyel járó második emlőmegtartó terápia

iránt. Az irodalmi adatok szerint „salvage” mastectomia után a második helyi kiújulás valószínűsége megközelítőleg 10% (tartomány: 3–22%) [8–23]. Ugyanez az arány ismételt emlőmegtartó műtét után 26% (tartomány: 4–50%) [8–16, 24–27]. A maradék emlő ismételt besugárzásával csökkenthető lenne a második lokális kiújulás aránya, de a teljes emlő reirradiációját nem ajánlják a súlyos késői mellékhatások magas kockázata miatt. Válogatott esetekben a szövetközi multikatéteres sugárkezeléssel (brachytherapiával) végzett egyedüli részleges emlőbesugárzás eredményessége már bizonyított [28–30]. Ez a technika lehetőséget biztosít arra, hogy csak a tumorágy területére korlátozva további besugárzást adhassunk le, a környező egészséges szövetek megkímélésével.

Vizsgálatunk célja az előzetes emlőmegtartó kezelés után kialakult azonos oldali emlőrák-recidívák kezelésében az ismételt emlőmegtartó műtét és a perioperatív nagy dózisteljesítményű (high-dose-rate, HDR) szövetközi sugárkezelés hatékonyságának meghatározása volt.

Módszer

1999 márciusa és 2015 márciusa között 33, korábban primer emlőtumor miatt konzervatív műtéttel és teljesemlő-besugárzással ellátott betegnél végeztünk azonos oldali emlőrecidíva miatt második emlőmegtartó műtétet intraoperatív katéterbeültetéssel és perioperatív szövetközi sugárkezelést. A betegek második emlőmegtartó kezelését a következő feltételek egyidejű fennállása esetén végeztük el: izolált, egygócú, azonos oldali emlőreci-

díva, klinikai és mammográfiás vizsgálattal ≤ 3 cm-es tumorméret, a bőrfelszíntől legalább 2 cm távolságra elhelyezkedő kiújulás, a beteg határozott preferenciája az ismételt emlőmegtartó műtét irányában. Kizáró ok volt az egyidejű regionális vagy távoli áttét jelenléte, illetve a multifokális/multicentrikus lokális recidíva.

Az elsődleges emlőrák ellátása minden betegnél széles excízió és hónalji blokkdissectio vagy őrszemnyirokcso-mó-biopszia volt. A posztoperatív sugárkezelés során a maradék emlő 46–50 Gy dóziszú fotonirradiációját tan-

genciális mezőkből végeztük, konvencionális frakcionálással (2 Gy/nap, 5 frakció/hét). Tizenkét beteg 4–16 Gy dóziszú kiegészítő tumorágy „boost” besugárzásban is részesült. Adjuváns kemoterápiában 4 beteg (12%), hormonkezelésben 12 beteg (36,5%), míg kemo- és hormonterápiában 5 beteg (15%) részesült. A betegek és a daganatok patológiai jellemzőit az első műtét, illetve a második emlőmegtartó műtét idején az 1. és a 2. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat | A betegek és a daganatok patológiai jellemzői az első emlőmeg-tartó kezeléskor

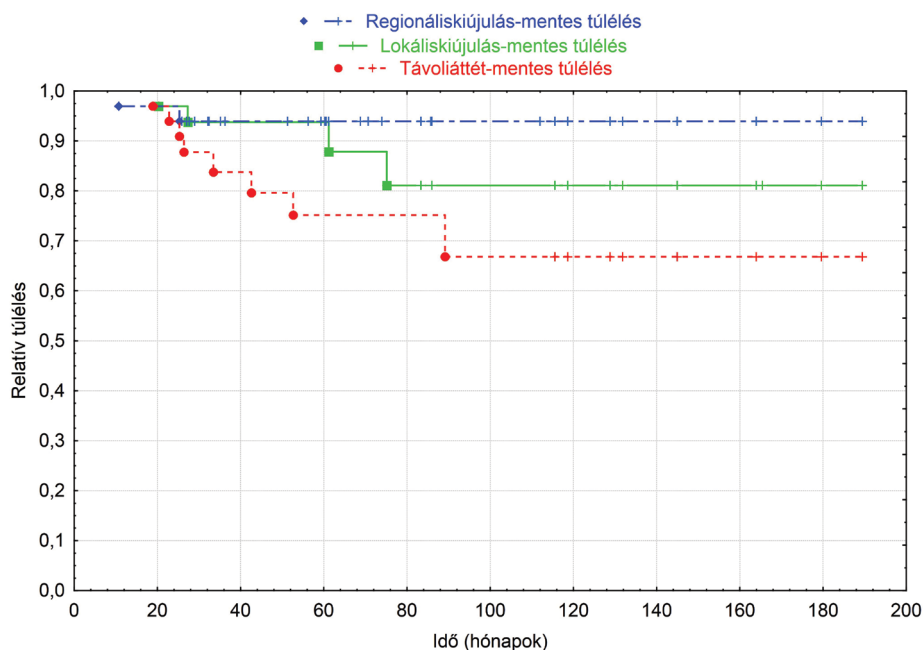
Jellemzők	n = 33
Átlagos életkor (tartomány)	52 év (33–72)
Premenopauza	11 (33%)
Tumorméret (tartomány)	16 mm (4–40)
Szöveti típus	
IDC	24 (73%)
ILC	2 (6%)
Egyéb invazív	4 (12%)
Ismeretlen	3 (9%)
Szöveti fokozat	
Grade 1	7 (21%)
Grade 2	15 (46%)
Grade 3	8 (24%)
Ismeretlen	3 (9%)
pTNM-status	
pT1 pN0	15 (46%)
pT2 pN0	2 (6%)
pT1 pN1mi	1 (3%)
pT1 pN1a	6 (18%)
pT2 pN1a	4 (12%)
Ismeretlen	5 (15%)
Sebészi szél	
Pozitív	15 (46%)
Negatív	1 (3%)
Ismeretlen	17 (51%)
Hormonreceptor-status	
ER+, PR+	11 (33%)
ER+, PR–	2 (6%)
ER–, PR+	0
ER–, PR–	4 (12%)
Ismeretlen	16 (49%)

ER = ösztrogénreceptor; IDC = invazív ductalis carcinoma; ILC = invazív lobularis carcinoma; PR = progesteronreceptor

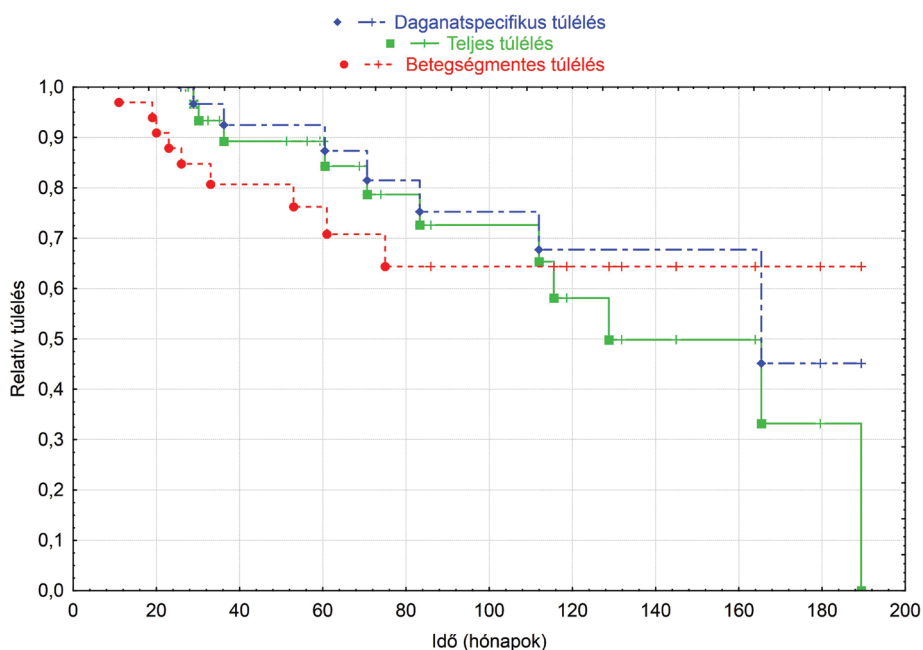
2. táblázat | A betegek és a daganatok patológiai jellemzői a kiújult daganat kezeléskor

Jellemzők	n = 33
Átlagos életkor (tartomány)	63 év (37–78)
Premenopauza	3 (9%)
Tumorméret (tartomány)	16 mm (2–70)
A recidíváig eltelt átlagos idő (tartomány)	125 hónap (36–258)
A recidíva lokalizációja	
Tumorágy-recidíva	18 (55%)
Tumorágyhoz közeli recidíva	5 (15%)
Tumorágyon kívüli recidíva	9 (27%)
Ismeretlen	1 (3%)
Szöveti típus	
IDC	28 (87%)
ILC	2 (6%)
Egyéb invazív	2 (6%)
DCIS	1 (1%)
Szöveti fokozat	
Grade 1	7 (21%)
Grade 2	9 (27%)
Grade 3	16 (49%)
Ismeretlen	1 (3%)
Sebészi szél	
Pozitív	0
Negatív	32 (97%)
Ismeretlen	1 (3%)
Hormonreceptor-status	
ER+, PR+	20 (61%)
ER+, PR–	6 (18%)
ER–, PR+	1 (3%)
ER–, PR–	4 (12%)
Ismeretlen	2 (6%)

DCIS = ductalis carcinoma *in situ*; ER = ösztrogénreceptor; IDC = invazív ductalis carcinoma; ILC = invazív lobularis carcinoma; PR = progesteronreceptor



1. ábra | Regionális kiújulás-mentes túlélés, lokális kiújulás-mentes túlélés és távoli áttét-mentes túlélés a második emlőmegettartó kezelés után



2. ábra | Daganatspecifikus túlélés, teljes túlélés és betegségmentes túlélés a második emlőmegettartó kezelés után

A második emlőmegettartó kezelés során a korábban aspirációs citológiával vagy vastagtű-mintavétellel igazolt LR széles kimetszését általános érzéstelenítésben végeztük. A műtét során a tumorágyat 6 darab titániumklippel jelöltük, azután a nyitott műtéti üreg mellett a sebüreg méretétől függően 1–5 síkban (átlag: 2), 4–24 darab (átlag: 8) egymással párhuzamos vezetőtűt szúrtunk a tumorágyba, majd helyükre műanyag flexibilis utántölthető katétereket vezetünk be. A fémtrokárok eltávolítása után a katéterek végeit a bőrfelszínen műanyag gombok-

kal rögzítettük, amit a sebüreg zárása követett. A második–negyedik posztoperatív napon a besugárzástervezéshez izocentrikus röntgenfelvételeket vagy CT-vizsgálatot készítettünk az implantált emlőről. Céltérfigogként a tumorágyat és annak biztonsági zónáját (20 mm mínusz a tér hat irányában megadott ép sebészi szélék) kontúroztuk be úgy, hogy a pectoralis izmokat és a bőrfelszín alatti 5 mm vastagságú területeket kihagytuk.

Egy páciensnél a műtéti specimenne való rámetés miatt pontos mikroszkopikus sebészi szél nem volt meg-

adható, így a maximális 20 mm-es biztonsági margót alkalmaztuk.

A számítógépes besugárzástervezés során a katétereken belüli aktív forráspozíciókat úgy határoztuk meg, hogy a dóziseloszlás minél homogénebb legyen, a dóziszfelület pedig minél jobban illeszkedjen a céltérfogat alakjához. A kezelést a műtét után 48–72 órával indítottuk, és HDR utántöltés („afterloading”) besugárzókészülékkel végeztük. Az előírt 22 Gy összdózist 5 frakcióban, 4,4 Gy frakciódózisokkal, 3 egymást követő nap alatt szolgáltatottuk ki, napi kétszeri besugárzással, a kezelések között legalább 6 óra szünetet tartva. A céltérfogat átlagosan 60 cm³ volt (tartomány: 21–130 cm³). Az utolsó frakció után a katétereket eltávolítottuk, és a betegeket néhány órás megfigyelés után otthonukba bocsátottuk. Adjuváns szisztémás kezelésként a betegek többsége (73%) egyedüli endokrin kezelésben részesült, kemoterápiát 6 beteg (18%) kapott. Három betegnél (9%) az előrehaladott életkor, hormonreceptor-negatív status vagy a citosztatikus szisztémás kezelés elutasítása miatt nem történt további adjuváns ellátás.

Az első és a második emlőrák végleges szövettani típusa 27 betegnél (82%) volt azonos, 3 betegnél (9%) különböző, további 3 betegnél (9%) pedig pontosan nem meghatározható viszonyú.

A betegeket az első két évben háromhavonta, az ötödik évig félévente, majd évente hívtuk vissza kontrollvizsgálatra. Mammográfiás és emlőultrahang-vizsgálatot évente végeztünk. A kozmetikai eredményeket a Harvard-beosztás [31], a késői melléhatásokat az Európai Rákkutató és Rákkezelési Szövetség Sugárterápiás Onkológiai Munkacsoportjának (RTOG/EORTC, Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) osztályozási rendszere [32] alapján értékeltük. A követési időt a második emlőmegtartó műtét napjától számítottuk. A túlélési eredmények öt éves valószínűségét a Kaplan–Meier-módszerrel [33] számítottuk ki. A statisztikai feldolgozáshoz a STATISTICA 12 (StatSoft Inc., Palo Alto, CA, USA) programot használtuk.

Eredmények

A 61 hónapos medián követési idő (tartomány: 26–189 hónap) alatt négy esetben (12,1%) alakult ki az azonos oldali emlőben második lokális recidíva. A második helyi daganatkiújulás öt éves valószínűsége emlőmegtartás és reirradiáció után 6,3% volt (1. ábra). A második lokális recidíva kialakulása után 3 betegnél végeztünk komplett mastectomiát, így a mastectomiamentes túlélés 91% volt. Egy betegnél a második lokális recidíva felfedezése előtt távoli áttéteket mutattak ki, ezért ismételt műtét nem történt. Azonos oldali axillaris metasztázis megjelenését 2 betegnél (6,1%) észleltük. Az öt éves regionáliskijulás-mentes túlélés 93,9% volt (1. ábra). Összesen 8 beteg (24,2%), a második emlőmegtartó műtétet követő 19–89. hónapban kialakult távoli áttét következtében a

3. táblázat | Kozmetikai eredmények és késői melléhatások a második emlőmegtartó kezelés után

Kozmetikai eredmény	n (%)
Kiváló	4 (12%)
Jó	19 (58%)
Megfelelő	4 (12%)
Rossz	6 (18%)
Bőrmelléhatás	
Grade 0	2 (6%)
Grade 1	17 (52%)
Grade 2	11 (33%)
Grade 3	3 (9%)
Zsírnekrozis	
Tünetmentes	7 (21%)
Tünettel járó	0 (0%)
Fibrosis	
Grade 0	11 (33%)
Grade 1	12 (37%)
Grade 2	9 (27%)
Grade 3	1 (3%)

követés 29–165. hónapja között elhalálozott. Az öt éves távoliáttét-mentes túlélés 75,1% volt (1. ábra). Az öt éves betegségmentes túlélés 76,2%, a daganatspecifikus túlélés 92,4%, a teljes túlélés 89,2% volt (2. ábra).

Második primer tumor 3 betegnél (9%) alakult ki: egy vastagbélrák, egy veserák és egy tüdőrák; a követés 168., 106., illetve 105. hónapjában. Ellenoldali emlőrák a követési idő alatt 1 betegnél (3%) jelentkezett. A kozmetikai eredményeket és a késői melléhatásokat a 3. táblázatban foglaltuk össze. A kiváló és jó kozmetikai eredmények együttes aránya 70% volt. Súlyos fokú (Grade 3) bőrmelléhatás 3 (9%), fibrosis pedig 1 (3%) betegnél alakult ki. Panaszt okozó (szimptomatikus) zsírnekrozis nem fordult elő. Ismételt műtéti beavatkozást igénylő (Grade 4) melléhatás (fibrosis, bőr- vagy zsírnekrozis) egy esetben sem alakult ki.

Megbeszélés

Hosszú időn keresztül az ún. „salvage” mastectomia volt az egyetlen elfogadott kezelés az emlőmegtartó műtétet és posztoperatív teljesemlő-besugárzást követően kialakult lokális emlődaganat-kiújulások kezelésére [8–16, 22, 23]. Az 1990-es évektől azonban egyre több munkacsoport számolt be a második emlőmegtartó műtéttel elért eredményeiről [24–27] (4. táblázat). Hazánkban Fodor és mtsai [9] közölték a második emlőmegtartó műtétet vagy mastectomiával kezelt betegek klinikai eredményeinek összehasonlítását, amelyben a második

4. táblázat | A második emlőmegtartó műtét (sugárkezelés nélkül) és a „salvage” mastectomia eredményeinek összehasonlítása

Szerző	Medián követési idő (hónap)	Betegszám		2. LR (%)		Ötéves LR (%)		Ötéves OS (%)	
		2. EMM	MAST	2. EMM	MAST	2. EMM	MAST	2. EMM	MAST
Salvadori B [8]	73	57	133	14%	3%	19%	4%	85%	70%
Fodor J [9]	165	32	32	28%	16%	NA	NA	NA	NA
Dalberg K [10]	72	14	65	50%	18%	33%	12%	NA	NA
Voogd AC [11]	52	20	229	40%	22%	NA	NA	NA	NA
Alpert TE [12]	165	30	116	7%	7%	NA	NA	58%*	66%*
Komoike Y [13]	43	30	11	30%	0%	37%†	0%†	90%†	91%†
Abner AL [14]	39	16	123	31%	6%	NA	NA	NA	79%
van der Sangen MJ [15]	NA	8	89	50%	11%	NA	NA	NA	NA
Kurtz JM [16]	35	34	36	9%	3%	22%	4%	NA	NA
Kurtz JM [24]	72	52	–	23%	–	21%	–	79%	–
Kurtz JM [25]	51	50	–	32%	–	38%	–	67%	–
Gentilini O [26]	81	161	–	4%	–	29%	–	84%	–
Ishitobi M [27]	40	78	–	22%	–	21%	–	NA	–
Doyle T [17]	44	–	112	–	3%	–	NA	–	86%
Beard HR [18]	55	–	59	–	12%	–	NA	–	NA
Botteri E [19]	60	–	121	–	15%	–	NA	–	73%
Lindford AJ [20]	66	–	60	–	10%	–	NA	–	93%
Tanabe M [21]	55	–	118	–	9%	–	9%	–	NA
Recht A [22]	32	–	65	–	8%	–	37%	–	NA
Osborne MP [23]	28	–	46	–	15%	–	45%	–	76%
Összes vizsgálat	28–165	582	1415	26,1%	9,9%	19–38%	0–45%	58–90%	66–93%

2. EMM = második emlőmegtartó műtét; 2. LR = második lokális recidíva; MAST = mastectomia; NA = nincs adat; OS = teljes túlélés; †hároméves lokális recidíva és teljes túlélés; *tízéves teljes túlélés

LR-ek aránya 28% és 16% volt, azonos sorrendben. A vizsgálatok alapján az ismételt szervmegtartó műtét után a második LR aránya magasabb volt, mint „salvage” mastectomia után [8–16].

Bár a második emlőmegtartó műtét után végzett ismételt besugárzás csökkentheti a második lokális kiújulás gyakoriságát, a teljes emlő reirradiációját nem ajánlják a késői radiogén mellékhatások magas kockázata miatt. Második emlőmegtartó terápia részeként külső besugárzással végzett reirradiáció eredményeit *Deutsch és mtsai* [34] közzétették. Vizsgálatukban 39 reexcízió átesett betegnél 50 Gy dóziszú elektronbesugárzást adtak csak a tumorágy területére. Második lokális kiújulás 51,5 hónapos medián követési idő alatt 8 betegnél (20,5%) alakult ki, a kiváló és jó kozmetikai eredmények együttes aránya 75%, míg az ötéves teljes túlélés 77,9% volt.

Az ismételt emlőmegtartó műtét utáni reirradiáció témájában a legtöbb közlemény a szövetközi sugárkezelés módszerének alkalmazásával született [35–44]. Ezen vizsgálatok eredményeit az 5. táblázatban foglaltuk össze. Elsőként, 1989-ben *Recht és mtsai* [22] számoltak be egy betegről, aki korábbi emlőmegtartó műtétet és teljesemlő-besugárzást követően kialakult LR mellett elutasította a mastectomiát, ezért széles excízióban és iri-

dium sugárforrással végzett implantációban részesült. A páciens 72 hónappal a beavatkozás után daganatmentesen halt meg. Két francia munkacsoport 2004-ben közzölt közös eredményeket 69 betegről, akik második emlőmegtartó műtét után alacsony dózisteljesítményű (low-dose-rate, LDR-) technikával kaptak szövetközi sugárkezelést, intézetenként eltérő 30 Gy vagy 45–50 Gy dózisban [35]. Az ötéves második lokálisrecidíva-mentes túlélés nem szignifikáns mértékben, de magasabb volt azoknál a betegeknél, akik legalább 50 Gy dóziszú szövetközi sugárkezelést kaptak, mint azoknál, akik 50 Gy-nél kisebb dóziszú ismételt besugárzásban részesültek (85,5% versus 74,4%; $p = 0,095$). Ugyanakkor a Grade 2–3-as mellékhatások aránya szignifikánsan magasabb volt, amennyiben a külső és a szövetközi sugárkezelések összegzett dózisa meghaladta a 100 Gy-t, mint ahol ennél kevesebb volt (32,5% versus 4%; $p = 0,005$). Szintén több volt a súlyosabb mellékhatás abban az esetben, ha a szövetközi sugárkezeléssel leadott dózis meghaladta a 46 Gy-t (36% versus 13,6%; $p = 0,007$).

A legnagyobb betegszámú multicentrikus vizsgálatot az Európai Brachytherapiás Társaság (GEC-ESTRO, Groupe Européen de Curiethérapie – European Society for Radiotherapy and Oncology) Emlőrák Munkacso-

5. táblázat | A második emlőmegtartó műtét és a szövethközi sugárkezeléssel végzett reirradiáció eredményei

Szerző	Dózis- teljesít- mény	Frakciós szám × dózis (Gy)	Medián köve- tési idő (hónap)	Betegszám	2. LR (%)	Ötéves LR (%)	Ötéves OS (%)	Kiváló és jó kozmetikai eredmények (%)
Hannoun-Levi JM [35]	LDR	1 × 30; 1 × 45–50	50	69	15,9%	25%; 14%	91,8%	NA
Chadha M [39]	LDR	1 × 30; 1 × 45	36	15	6,7%	11%*	100%*	100%
Maulard C [40]	LDR	1 × 30	40	15	26,7%	NA	61%	16%
Resch A [41]	PDR	40–50/0,6–1 [†]	59	9	0%	0%	100% [†]	55%
Kauer-Dorner D [42]	PDR	50,1/0,6–1 [†]	57	39	5,1%	7%	87%	37%
Guix B [37]	HDR	12 × 2,5	89	36	2,7%	10,6% [§]	96,7% [§]	94%
Trombetta M [43]	LDR HDR	1 × 45–50 10 × 3,4	38	26	3,8%	NA	NA	92%
Hannoun-Levi JM [36]	LDR PDR HDR	1 × 30–55 49–50/0,6–1 [†] 5–10 × 3,6–4,4	47	217	4,1%	5,6%	88,7%	85%
Houvenaeghel G [44]	LDR	1 × 45–56	73	62	25,8%	17%	80%	NA
Trombetta M [38]	HDR*	10 × 3,4	40	18	11,1%	NA	NA	83%
A jelen vizsgálat	HDR	5 × 4,4	61	33	12,1	6,3%	89,2%	70%
<i>Összes vizsgálat</i>			36–89	539	10,4%	5,6–25%	61–100%	16–100%

2. LR = második lokális recidíva; Gy = gray; HDR = magas dózisteljesítmény (high-dose-rate); LDR = alacsony dózisteljesítmény (low-dose-rate); NA = nincs adat; OS = teljes túlélés; PDR = pulzáló dózisteljesítmény (pulsed-dose-rate); *üregi HDR-technikával kezelt betegek MammoSite® vagy Contura® ballon-applikátorral; †hároméves lokális recidíva és teljes túlélés; ‡betegség-specifikus túlélés; §összdózis/egyszeri pulzus dózisa; §tízéves lokális recidíva és teljes túlélés

portja közölte 2013-ban [36]. A tanulmány 217 azonos oldali lokális kiújulás miatt 2000 és 2010 között második emlőmegtartó műtéttel és multikatéteres szövethközi sugárkezeléssel ellátott beteg adatait dolgozta fel nyolc európai intézet közreműködésével. A reirradiáció dózisének középértéke LDR- és pulzáló dózisteljesítményű (pulsed-dose-rate, PDR-) technika esetén 46 Gy (tartomány: 30–55 Gy) és 50,4 Gy (tartomány: 49–50 Gy), míg HDR-technika alkalmazásakor 32 Gy (tartomány: 22–36 Gy) volt. Negyvenhét hónap medián követési idő után a második lokális kiújulás öt- és tízéves valószínűsége 5,6% és 7,2% volt, azonos sorrendben. Az öt- és tízéves teljes túlélés egyenként 88,7% és 76,4% volt. A kozmetikai eredmény 85%-ban kiváló vagy jó volt.

A leghosszabb követési idővel rendelkező vizsgálatot Guix és mtsai [37] végezték: 1990 és 2001 között 36 betegnél alkalmaztak izolált emlőrecidíva miatt második lumpectomiát és 30 Gy (12 × 2,5 Gy) dózisú HDR szövethközi sugárkezelést. Nyolcvankilenc hónap medián követési idő után a második lokális kiújulás tízéves valószínűsége 10,6%, a tízéves teljes túlélés 96,7% volt. A kiváló és jó kozmetikai eredmények együttes aránya 94% volt.

Intézetünkben 1999-ben vezettük be a második emlőmegtartó műtéttel kombinált intraoperatív emlőtűzdelést és perioperatív HDR szövethközi sugárkezelést az azonos oldali emlőrecidívák válogatott eseteinek kezelésére. Korai eredményeinket az előzőekben más folyóiratokban közzétettük [45, 46]. Jelen vizsgálatunkban 33 betegnél végeztünk előzetes emlőmegtartó műtét és posztoperatív külső besugárzás után kialakult LR miatt

reexcíziót, intraoperatív tumorágytűzdelést és perioperatív HDR szövethközi sugárkezelést. Az ötéves második lokális kiújulás-mentes túlélés 93,7%, a teljes túlélés 89,2%, a kiváló és jó kozmetikai eredmények együttes aránya 70% volt. Eredményeink hasonlóak az irodalomban közölt korábbi tanulmányok eredményeivel.

Vizsgálatunk gyenge pontja annak retrospektív (nem randomizált) jellege, de a „salvage” mastectomia és a második emlőmegtartó kezelés eredményességét összehasonlító prospektív randomizált vizsgálat kivitelezése a gyakorlatban nem lehetséges, mivel a beválasztásra alkalmas betegek emlőmegtartó műtét iránti preferenciája a gátját képezi a véletlen besorolásnak.

A Német Onkoradiológiai Társaság (DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie) 2016-ben megjelent gyakorlati irányelvei alapján az alábbi beválasztási kritériumok esetén javasolják az azonos oldali emlőrecidíva kombinált szervmegtartó kezelését: izolált, uncentrikus, 3 cm-nél kisebb recidíva; 50 évnél idősebb életkor; 48 hónapnál hosszabb idő a primer és a kiújult daganat között; illetve a beteg kifejezett preferenciája az emlőmegtartás iránt [47]. Ezen feltételek teljesülése mellett sugárterápiás technikaként a legtöbb tapasztalatot adó multikatéteres szövethközi besugárzást ajánlják, míg az ismételt parciális külső besugárzást vagy az intraoperatív radioterápiát csak klinikai vizsgálat keretében tartják elfogadhatónak.

A GEC-ESTRO Emlőrák Munkacsoportja jelenleg is dolgozik a „salvage” mastectomia és a szövethközi sugárkezeléssel együtt végzett második emlőmegtartó műtét

eredményességét összehasonlító retrospektív adatbázisának frissítésén, immár 14 centrum közreműködésével, amelyben az Országos Onkológiai Intézetben működő Emlőrák Munkacsoportunk is részt vesz. Ezek az összeített eredmények további segítséget nyújthatnak majd az ismételt emlőmegtartó kezelés indikációs körének pontosabb meghatározásához.

Következtetés

A jelen vizsgálat eredményei és a korábban közlésre került irodalmi adatok alapján a második emlőmegtartó műtét perioperatív szövetközi sugárkezeléssel (brachytherapiával) biztonságos lehetőséget kínál az emlődaganat lokális kiújulásának kezelésére, hasonló ötéves onkológiai eredményeket biztosítva, mint a standard „salvage” mastectomia. A szövetközi sugárkezelés elfogadható kozmetikai eredmények és kevés késői mellékhatás mellett csökkentheti a második lokális kiújulás valószínűségét. A jövőben további, nagyobb betegszámú vizsgálatok szükségesek, hogy meghatározhassuk a második emlőmegtartó kezelés pontos klinikai értékét a „salvage” mastectomiával szemben.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka során a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: S. V.: Adatfeldolgozás, a nemzetközi irodalom áttekintése, a kézirat elkészítése. M. N.: Intraoperatív katéterimplantáció, a sugárkezelés kivitelezése. Ú. M.: Adatfeldolgozás. F. G.: Besugárzástervezés, statisztikai elemzés. S. G., M. T.: Besugárzástervezés. M. Z.: Az emlőmegtartó műtétek elvégzése. P. Cs.: A kezelési módszer magyarországi bevezetése, témavezetés, intraoperatív katéterimplantáció, sugárkezelés kivitelezése, adatelemzés, a kézirat revíziója. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386.
- [2] Kásler M, Ottó S, Kenessey I. The current situation of cancer morbidity and mortality in the light of the National Cancer Registry. [A rákmorbiditás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 84–89. [Hungarian]
- [3] Kásler M, Polgár C, Fodor J. Current status of treatment for early-stage invasive breast cancer. [A korai emlőrák kezelésének aktuális helyzete.] *Orv Hetil.* 2009; 150: 1013–1021. [Hungarian]
- [4] 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. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1233–1241.
- [5] 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.* 2002; 347: 1227–1232.
- [6] Darby S, McGale P, Correa C. 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707–1716.
- [7] Fourquet A, Campana F, Zafrani B, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 17: 719–725.
- [8] Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg.* 1999; 86: 84–87.
- [9] 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* 2008; 17: 302–308.
- [10] Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, et al. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1998; 49: 69–78.
- [11] Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, et al. Local recurrence after breast conservation therapy for early stage breast carcinoma: detection, treatment, and outcome in 266 patients. Dutch Study Group on Local Recurrence after Breast Conservation (BORST). *Cancer* 1999; 85: 437–446.
- [12] Alpert TE, Kuerer HM, Arthur DW, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence after breast conservation therapy: outcomes of salvage mastectomy vs. salvage breast-conserving surgery and prognostic factors for salvage breast preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 845–851.
- [13] Komoike Y, Motomura K, Inaji H, et al. Repeat lumpectomy for patients with ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *Oncology* 2003; 64: 1–6.
- [14] Abner AL, Recht A, Eberlein T, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 44–48.
- [15] van der Sangen MJ, van de Poll-Franse LV, Roumen RM, et al. The prognosis of patients with local recurrence more than five years after breast conservation therapy for invasive breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32: 34–38.
- [16] Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 18: 87–93.
- [17] Doyle T, Schultz DJ, Peters C, et al. Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 51: 74–80.
- [18] Beard HR, Cantrell EF, Russell GB, et al. Outcome after mastectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after breast conserving surgery. *Am Surg.* 2010; 76: 829–834.
- [19] Botteri E, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Unavoidable mastectomy for ipsilateral breast tumour recurrence after conservative surgery: patient outcome. *Ann Oncol.* 2009; 20: 1008–1012.
- [20] Lindford AJ, Meretoja TJ, von Smitten KA, et al. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in the management of locally recurrent breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 1669–1674.
- [21] Tanabe M, Iwase T, Okumura Y, et al. Local recurrence risk after previous salvage mastectomy. *Eur J Surg Oncol.* 2016; 42: 980–985.
- [22] Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, et al. Prognosis following local or regional recurrence after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 16: 3–9.
- [23] Osborne MP, Simmons RM. Salvage surgery for recurrence after breast conservation. *World J Surg.* 1994; 18: 93–97.
- [24] Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Results of wide excision for mammary recurrence after breast-conserving therapy. *Cancer* 1988; 61: 1969–1672.

- [25] Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Is breast conservation after local recurrence feasible? *Eur J Cancer* 1991; 27: 240–244.
- [26] Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: criteria for selecting the best candidates. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 3771–3776.
- [27] Ishitobi M, Komoike Y, Nakahara S, et al. Repeat lumpectomy for ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving treatment. *Oncology* 2011; 81: 381–386.
- [28] Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation 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: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229–238.
- [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*. 2013; 108: 197–202.
- [30] Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation using 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, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 259–268.
- [31] Harris J, Levine M, Svensson G, et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stage I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979; 5: 257–261.
- [32] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31: 1341–1346.
- [33] Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958; 53: 457–481.
- [34] Deutsch M. Repeat high-dose external beam irradiation for in-breast tumor recurrence after previous lumpectomy and whole breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 53: 687–691.
- [35] Hannoun-Levi JM, Houvenaeghel G, Ellis S, et al. Partial breast irradiation as second conservative treatment for local breast cancer recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 60: 1385–1392.
- [36] Hannoun-Levi JM, Resch A, Gal J, 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*. 2013; 108: 226–231.
- [37] Guix B, Lejárcegui JA, Tello JI, et al. Exeresis and brachytherapy as salvage treatment for local recurrence after conservative treatment for breast cancer: results of a ten-year pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78: 804–810.
- [38] Trombetta M, Hall M, Julian TB. Long-term followup of breast preservation by re-excision and balloon brachytherapy after ipsilateral breast tumor recurrence. *Brachytherapy* 2014; 13: 488–492.
- [39] Chadha M, Feldman S, Boolbol S, et al. The feasibility of a second lumpectomy and breast brachytherapy for localized cancer in a breast previously treated with lumpectomy and radiation therapy for breast cancer. *Brachytherapy* 2008; 7: 22–28.
- [40] Maulard C, Housset M, Brunel P, et al. Use of perioperative or split-course interstitial brachytherapy for salvage irradiation of isolated local recurrences after conservative management of breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 1995; 18: 348–352.
- [41] Resch A, Fellner C, Mock U, et al. Locally recurrent breast cancer: pulsed dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy – a second chance to preserve the breast. *Radiology* 2002; 225: 713–718.
- [42] Kauer-Dorner D, Pötter R, Resch A, et al. Partial breast irradiation for locally recurrent breast cancer within a second breast conserving treatment: alternative to mastectomy? Results from a prospective trial. *Radiother Oncol*. 2012; 102: 96–101.
- [43] Trombetta M, Julian TB, Werts DE, et al. Long-term cosmesis after lumpectomy and brachytherapy in the management of carcinoma of the previously irradiated breast. *Am J Clin Oncol*. 2009; 32: 314–318.
- [44] Houvenaeghel G, Boher JM, Michel V, et al. Survival after breast cancer local recurrence according to therapeutic strategies. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43: 1409–1414.
- [45] Polgár Cs, Sulyok Z, Major T, et al. Reexcision and perioperative brachytherapy in the treatment of local relapse after breast conservation: a possible alternative to mastectomy. [Reexcízió és perioperatív brachyterápia az emlőmegettartó műtét utáni lokális recidíva kezelésére: a mastectomia lehetséges alternatívája.] *Magy Seb*. 2000; 53: 120–123. [Hungarian]
- [46] Polgár Cs, Sulyok Z, Major T, et al. Reexcision and perioperative high-dose-rate brachytherapy in the treatment of local relapse after breast conservation: an alternative to salvage mastectomy. *J Contemp Brachytherapy* 2009; 1: 131–136.
- [47] Harms W, Budach W, Dunst J, et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer VI: therapy of locoregional breast cancer recurrences. *Strahlenther Onkol*. 2016; 192: 199–208.

(Smanykó Viktor dr.,
Budapest, Ráth György u. 7–9., 1122
e-mail: smanykov@yahoo.com)

„Tuta viam omnium tutissima.”
(Mindig a járt út a veszélytelenebb.)