

Az axilláris nyirokcsomók dózisa különféle besugárzási mezőelrendezésekből emlőmegtartó műtét után*

BUKOVSKY BENCE^{1,3}, FODOR JÁNOS¹, ZONGOR ZSUZSÁNNA¹, MIHÁLY DALMA¹, MÁTRAI ZOLTÁN², POLGÁR CSABA^{1,3}, MAJOR TIBOR^{1,3}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás Központ, ²Daganatsebészeti Központ, ³Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest

*Dicséretben részesült rektori pályázati munka rövidített változata

Levelezési cím:

Bukovszky Bence, SE ÁOK VI. évf., SE Onkológiai Tanszék,
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.
E-mail: bence.bukovszky@gmail.com, c/o fodor@oncol.hu;
tel.: +36 30 2114150

Közlésre érkezett:

2018. szeptember 13.

Elfogadva:

2018. november 7.

Az őrszemnyirokcsomó (SLN), az I., II. és III. szintű axilláris céltérfogatok dózislefedettségét vizsgáltuk különféle besugárzási mezőelrendezésekből (standard vagy magas tangenciális mezők: STgM, MTgM és STgM+axilláris-szupraklavikuláris mező: ASM) emlőmegtartó műtéttel kezelt, klinikailag nyirokcsomó-negatív, invazív emlőrákos betegeknél. Harminc betegnél a kimetszett SLN helyét titánklippel jelöltük. Valamennyien 3D konformális sugárkezelésben részesültek. Utólagosan, a célkitűzések megvalósításáért, a céltérfogatókat körberajzoltuk és három besugárzási tervet készítettünk betegenként, az eredeti CT-adatokat használva. Az előírt dózis 50 Gy (2 Gy/frakció) volt. Az átlagdózis STgM-mel vagy MTgM-mel az SLN-területben 33,1 és 49,1 Gy ($p=0,0001$), az I. szinten 25,7 és 45,1 Gy ($p<0,0001$), a II. szinten 7,2 és 28,9 Gy ($p<0,0001$) és a III. szinten 3,5 és 12,7 Gy ($p=0,0003$) volt. Az átlagdózis STgM+ASM-mel a II. vagy III. szinten 45 és 46 Gy volt. Az STgM az alacsonyabb szintű axilláris céltérfogatokban sem biztosít megfelelő dózislefedettséget. A céltérfogatók körberajzolása szükséges a pontos dózisbecsléshez. *Magy Onkol* 63:102–109, 2019

Kulcsszavak: teljesemlő-besugárzás, axilláris nyirokcsomók, dózislefedettség

The purpose of this study was to investigate the dose coverage of sentinel lymph node (SLN) site, level I, II and III axillary target volumes using different field arrangements (standard or high tangent fields: STgF, HTgF and STgF + axillary-supraclavicular field: ASF) in N0 invasive breast cancer patients treated with breast conserving surgery. In 30 patients the SLN site was marked with titanium clip. They were treated with 3D-conformal radiotherapy. Retrospectively, for the purpose of this study, the SLN site and axillary target volumes were contoured, and three plans were generated for each patient using the original CT data. The prescribed dose was 50 Gy (2 Gy/fraction). The mean dose with STgF or HTgF was 33.1 and 49.1 Gy ($p=0.0001$) in the SLN site, 25.7 and 45.1 Gy ($p<0.0001$) in level I, 7.2 and 28.9 Gy ($p<0.0001$) in level II and 3.5 and 12.7 Gy ($p=0.0003$) in level III. The mean dose with STgF+ASF in level II or III was 45 and 46 Gy. The dose coverage is inadequate to all axillary levels with STgM. The target volumes should be delineated to give accurate dose estimation.

*Bukovszky B, Fodor J, Zongor Z, Mihály D, Mátrai Z, Polgár C, Major T. Dose coverage of axillary target volumes using different field arrangements following breast conserving surgery for invasive breast cancer. *Magy Onkol* 63:102–109, 2019*

Keywords: whole breast irradiation, axillary lymph nodes, dose coverage

BEVEZETÉS

Invazív emlőrákban évtizedekig axilláris nyirokcsomó-diszsekcio (I.-II. ± III. szint) volt az axilláris nyirokcsomók standard kezelése, masztektómiánál és emlőmegtartó műtéténél is. A betegek nagyobb hányadánál felesleges volt a nyirokcsomók radikális eltávolítása, mert nem volt áttét bennük. A túlzott radikalitás súlyos szövődmiényeket is okozott: nyirokpangás, vállmerevség, motoros idegek károsodása, zsibbadás. Az őrszemnyirokcsomó- (sentinel lymph node, SLN) biopszia bevezetése jelentős előrelépés volt a felesleges radikalitás megszüntetésében. Ha az SLN-ben nincs áttét, nagy a valószínűsége, hogy a többi nyirokcsomó is daganatmentes. A klinikailag nyirokcsomó-pozitív betegeknél ma is az axilláris nyirokcsomó-disszekció (axillary lymph node dissection, ALND) a standard kezelés, de a negatívaknál nem. Az utóbbiaknál SLN-biopsziát végzünk, és áttétmentes esetben nincs szükség disszekcióra (1). Az újabb vizsgálatok eredménye szerint az SLN-pozitív betegeknél sincs minden esetben szükség a nyirokcsomók radikális eltávolítására (2, 3).

Az SLN-mikrometasztázis (≤ 2 mm) klinikai jelentőségét az International Breast Cancer Study Group multicentrikus randomizált vizsgálatban tanulmányozta klinikailag nyirokcsomó-negatív betegeknél. Az SLN-mikrometasztázisos betegek a megtartott emlőre sugárkezelést kaptak. Az 5 éves betegségmentes túlélés az ALND szerint (igen vagy nem) 84,4% és 87,7% volt ($p=0,16$). Megállapították, ha csak mikrometasztázis van az SLN-ben, a betegek az ALND-től megkímélhetők (2). A kérdésre, hogy elhagyható-e és mikor az ALND nem kiterjedt makrometasztázisnál is, először az amerikai sebészek onkológiai csoportja adott választ a Z0011-vizsgálatban (3). Az előzményekhez tartozik az NSABP-B04-vizsgálat eredményeinek közlése 25 éves követés után (4). A vizsgálatban a klinikailag nyirokcsomó-negatív betegeket ($n=1079$) három csoportba sorolták: radikális masztektómia (teljes emlőeltávolítás + axilláris disszekció), teljes emlőeltávolítás, teljes emlőeltávolítás + axilláris sugárkezelés. A három csoport túlélésében nem volt lényeges különbség ($p=0,68$). Az axilláris recidíva gyakori (18,6%) volt az egyedül masztektómiával kezelt csoportban, amiket disszekcióval gyógyítottak. A hasonló túlélési eredmények ösztönözték az onkológusokat a Z0011-vizsgálat (3) elindítására. A vizsgálatban az elsődlegesen emlőmegtartó műtéttel és teljesemlő-besugárással kezelt betegek műtét előtti stádiuma T1-T2, N0, M0 volt. A primer tumor hisztológiai mérete ≤ 50 mm volt. Kizáró okok voltak: több mint két SLN-ben áttét, a daganat túlterjed a nyirokcsomó tokján. Az egyedül SLN-biopsziával ($n=425$) vagy ALND-vel ($n=388$) kezelt betegeknél 6,3 éves medián követés után az ipszilaterális axilláris recidíva aránya 0,9% és 0,5% volt (3). Az öt éves túlélés, melyet egy másik tanulmányban (5) ismertettek, 92,5% és 91,8% volt, azonos sorrendben.

A hasonló eredmények ellenére is vita alakult ki az irodalomban, mert az első két közlemény a sugárkezelést nem tárgyalta részletesen. A protokoll az emlő sugárkezelését írta

elő tangenciális mezőkből 25x2 Gy dózissal. Végül a sugárkezelést egy újabb dolgozatban részletezték (6). A 856 beteg közül csak 228-nak sikerült a sugárterápiás adatait beszerezni a résztvevőktől. Egy részük nem kapott besugárást és 21-nél axilláris-szupraklavikuláris mezőt (ASM) is használtak (protokollsértés). Az emlőt standard vagy magas tangenciális mezőből (STgM vagy MTgM) kezelték. A hiányos adatok miatt a sugárterápia vonatkozásában nincs lehetőség megalapozott következtetések levonására. Az axilláris nyirokcsomók dózislefedettségét sem vizsgálták. Szerintük a sugárterápiával kapcsolatos nyitott kérdések nem jelenthetik az ALND-hez való visszatérést. Ezt hangsúlyozzák egy, a JAMA-ban 2017-ben megjelent tanulmányban (7), ahol már a 10 éves túlélési eredményeket közlik (SLN-disszekció vagy ALND: 86,3% és 83,6%). Európában nagy multicentrikus (34 centrum, AMAROS) vizsgálatban értékelték a sugárkezelés (tangenciális és axilláris-szupraklavikuláris mezők) alkalmazhatóságát ALND helyett klinikailag N0, de SLN-pozitív T1-2-es emlőrákban (8). Az emlőrák-specifikus eseményekben nem volt lényeges különbség, azonban továbbra is nyitott kérdés maradt, hogy az emlőrák ilyen korai stádiumában az ASM használata nem jelent-e túlzott radikalitást. Az Amerikai Klinikai Onkológiai Társaság (ASCO) korszerűsítette a kezelési irányelveit: emlőmegtartó műtéttel és teljesemlő-besugárással kezelt betegeknél nem szükséges az ALND, ha csak egy vagy két nyirokcsomóban van áttét (9). Persze nincs teljes egyetértés, mert bizonyos alcsoportok (pl. ER-negatív vagy HER2-pozitív daganat) nem voltak megfelelően reprezentálva a Z0011-es vizsgálatban (10).

Magyar szerzők is azt a következtetést vonták le randomizált vizsgálatuk eredménye alapján, hogy klinikailag N0 emlőrákos betegeknél az ALND-t helyettesítheti a sugárkezelés, mert sem az axilláris recidívák arányában, sem a teljes túlélésben nincs lényeges különbség. Fontos eredmény volt még, hogy az ALND-vel kezelt SLN-pozitív betegek 38,5%-ánál találtak további pozitív nyirokcsomókat a műtéti preparátumban (11). A magyarországi vizsgálatban teljes axilláris és szupraklavikuláris kezelést kapott minden beteg, így annak megállapítására, hogy a kiterjesztett mezős sugárkezelés nem jelent-e túlzott radikalitást, nincs lehetőség.

A sebészi radikalitás csökkenésével a sugárkezelés szerepe megnőtt, ezért fontos tisztázni, hogy milyen technikával és mezőelrendezésekkel biztosítható az axilláris céltérfogatok optimális kezelése. Továbbá, szükséges az axilláris céltérületek (SLN helye, I.-II.-III. szintű szöveti térfogatok) körberajzolása is a dózislefedettség tanulmányozásához. A külföldi centrumokban is csak ritkán jelölik klippel az eltávolított őrszemnyirokcsomó helyét. A hazai irodalomban pedig nincs adat a jelölést illetően. Jelölés nélkül az SLN területének dózisviszonyai nem tanulmányozhatók. Mostanában jött létre a megegyezés a sugárterápiás onkológusok között, hogy sugárkezelésnél az RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) kontúrozó atlaszát használjuk az emlő és az axilláris térfogatok kontúrozásához. Az egységes kontúrozás

az eredmények összehasonlíthatósága miatt is fontos. Hazánkban Csenki és mtsai használták az atlaszt először (12). Ők hason vagy háton fekvő helyzetben vizsgálták az axilláris céltérfogatok dózisát. Kizárólag STgM-et használtak.

Kutatásunkban az axilláris céltérfogatok (SLN, I., II. és III. szint) és kritikus szervek (tüdő, szív) dózislefedettségét, illetve dózisterhelését vizsgáltuk különféle mezőelrendezésekből (STgM ± ASM, MTgM egyedül), hogy választ adjunk a dózisviszonyokkal kapcsolatos nyitott kérdésekre.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Klinikailag N0, elsődlegesen széles daganatkimetszéssel és teljes emlőbesugárással kezelt invazív emlőrákos nőbetegek alkotják a kutatás anyagát, akiknél az eltávolított SLN helyét sebészi klippel jelölték. 2015. november 1-jétől 2017. június 30-ig kezelt betegek között 30 olyan beteget azonosítottunk az Országos Onkológiai Intézet Sugárterápiás Osztályának regiszterében, akik a feltételeknek megfeleltek. Az emlőmegtartó műtét után valamennyien 3D-s konformális sugárkezelést kaptak. A betegek a tervezési CT elkészítésekor hanyatt feküdtek, karjukat a fejük fölé emelték, a rögzítéshez H-fogantyús kartartót (wingboard) használtunk. A besugárástervezéshez szükséges CT-szeleteket 5 mm szeletvastagsággal Emotion 6 (Siemens) készülékkel készítettük. A tumorágyat, a szívet, mindkét oldali emlőt és tüdőt minden betegnél CT-szeletenként körberajzoltuk. A klinikai gyakorlatban megvalósított tervben a szokásos (standard) tangenciális mezőkből sugaraztuk az emlőt (6 MV-s, ritkábban 9 MV-s fotonnyalábokkal). A mezőelrendezésnél cél volt az emlő teljes geometriai lefedése. A mező határai az emlő állományát 1-2 cm-rel haladták meg minden irányban. Laterális határa általában a középső axilláris vonalban haladt. Mediális határa elérhette a test középvonalát. A centrális tüdőtvávolság (central lung distance, a középponti síkban a besugárási mezőbe eső tüdőszelvény, CLD) nem haladhatta meg a 3 cm-t. Ha az SLN-ben makrometasztázis (>2 mm) volt (n=4), ASM-et is használtunk. A betegek és a kezelés jellemzőit az 1. táblázat ismerteti.

Utólagosan, a célkitűzések tanulmányozására, minden egyes betegnél újabb három besugárási tervet készítettünk az előző CT-adatok felhasználásával: sugárkezelés STgM-mel, MTgM-mel és STgM + ASM-mel. Így a célkitűzésben felvetett kérdések megválaszolásához összesen 90 tervet értékeltünk. A tervezéshez az axilláris céltérfogatokat (SLN-klip, I.-II.-III. szint) körberajzoltuk, az RTOG általánosan elfogadott emlőrák-kontúrozó atlaszát használva (13). Az SLN-klip körül a szegély 10 mm-es volt.

Az STgM felső szélét úgy határoztuk meg, hogy a minimális távolság a felkarcsont fejéhez legalább 2 cm legyen. Az MTgM felső széle elérhette a felkarcsont fejét, és attól maximális távolsága <2 cm lehetett. A definíciót Belkacemi és mtsai (14) ajánlották. A mezők viszonyát a felkarcsont fejéhez az 1. ábra szemlélteti.

A dóziselőírás az izocentrumra történt, az előírt dózis a teljes emlőre 50 Gy volt (25×2 Gy, hetente 10 Gy). A cél-

1. TÁBLÁZAT. Betegek (n=30) és a sugárkezelés jellemzői

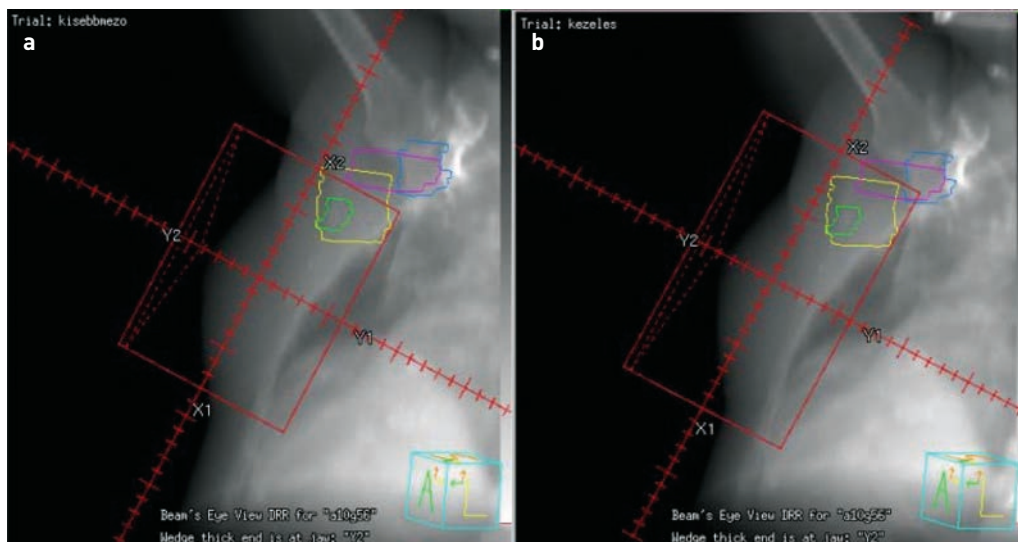
Átlagos életkor években (tartomány)	60 (42–79)
Primer daganat patológiai osztályozása	
pT1a	2
pT1b	13
pT1c	11
pT2	4
Őrszemnyirokcsomó patológiai osztályozása	
pN0	25
pN1mic	1
pN1a	4
Ösztrogénreceptor-státusz	
ER-pozitív	28
ER-negatív	2
Szöveti grade	
grade I	14
grade II	13
grade III	3
Sugárterápiás jellemzők	
standard frakcionálás (25×2 Gy)	9
hipofrakcionálás (15×2,67 Gy)	21
boost kezelés igen	9
boost kezelés nem	21

térfogatokban és kritikus szervekben a dóziselosztást dózis-térfogat hisztogramok segítségével elemeztük. A célterületek lefedettségét a tangenciális mezők és céltérfogatok (SLN-terület, I.-II.-III. szintű térfogatok) egybeesésének mértéke szerint is osztályoztuk: teljes lefedettség (a céltérfogat teljesen a mezőkön belül van, 5 mm-es biztonsági szegéllyel), részleges lefedettség (a céltérfogat csak részben van a mezőkön belül), nincs egybeesés (a céltérfogat teljes egészében a mezőkön kívül van). A lefedettség mértékét szintén az 1. ábra szemlélteti.

A statisztikai elemzéseket Statistica 10.0 (Stat Soft, USA) programmal végeztük. Az átlagdózisokat párosított t-próbával hasonlítottuk össze. A hatást szignifikánsnak tekintettük, ha a p értéke kisebb volt, mint 0,05.

EREDMÉNYEK

Az eltávolított SLN-ek medián száma 2 volt (tartomány: 1–5). Az I., II. vagy III. nyirokcsomószinteknek megfelelő átlagos szöveti térfogat 45,3 cm³ (tartomány: 21,2–92,1 cm³), 13,1 cm³ (tartomány: 5,8–39,0 cm³) és 6,9 cm³ (tartomány: 2,6–15,2 cm³) volt, azonos sorrendben. Az SLN-klip az I. szint alatt volt 1 esetben (3,3%), az I. szinten 28 esetben (93,3%) és a II.



1. ÁBRA. Standard (a) és magas (b) tangenciális mező. Az ábrákon a kontúrozott céltérfogatok vetülete is látható: az őrszemnyirokcsomó- (SLN) klip területe zöld, az I. szint sárga, a II. szint lila és a III. szint kék. Standard tangenciális mezővel csak az SLN helye fedett teljesen, magas mezővel az I. szint is

szinten egy esetben (3,3%). A leginkább kaudálisan fekvő SLN 5 cm-re, a leginkább kraniálisan elhelyezkedő pedig 1 cm-re volt a kulcscsont bázisától.

A tangenciális mezők és az axilláris céltérfogatok egybeesési (fedési) eredményeit a 2. táblázat ismerteti. STgM-mel az SLN és az I. szint lefedése sem volt megfelelő. MTgM használata szignifikánsan jobb geometriai lefedést eredményezett. Öt esetben az SLN-klip területe teljes mértékben az STgM-en kívül helyezkedett el, 1–3 cm-es távolságban a mező szélétől kraniális irányban.

Az átlagos dózis az SLN területében MTgM-mel vagy STgM-mel 49,1 és 33,1 Gy ($p < 0,0001$), az I. szinten 45,1 és 25,7 Gy ($p < 0,0001$), a II. szinten 28,9 és 7,2 Gy ($p < 0,0001$), míg a III. szinten 12,7 és 3,5 Gy ($p = 0,0003$) volt, azonos sorrendben. Hárommezős technikát használva, az SLN területének és az I. szintű céltérfogatnak az átlagos dózisa hasonló volt a magas tangenciális mezőből kapott dózishoz, de a II. vagy III. szintű céltérfogat dózisa szignifikánsan magasabb volt hárommezős technikával. Az azonos oldali tüdő átlagos dó-

zisa MTgM-mel vagy STgM-mel 8 Gy és 6,6 Gy ($p < 0,0001$), míg 3 mezős besugárással 9,9 Gy volt. Bal oldali emlőrák ($n = 15$) sugárkezelésekor a szív átlagos dózisa MTgM-mel vagy STgM-mel 4,7 és 3,9 Gy ($p = 0,0083$), hárommezős technikával pedig 4,4 Gy volt (3. táblázat).

Az átlagos dózisek, amelyeket az axilláris térfogatok 95%-a megkapott (D95), a 4. táblázatban olvashatók. Az MTgM használata az STgM-hez viszonyítva szignifikánsan növelte a dózist az összes axilláris térfogatban. A II. és III. szint D95 dózisa szignifikánsan magasabb volt hárommezős besugárással, mint MTgM-mel. A V20 az ipsilaterális tüdőben STgM-mel, MTgM-mel vagy hárommezős besugárással 12,1%, 13,9% és 20,5% volt, azonos sorrendben (4. táblázat). A V30 a szívben STgM-mel, MTgM-mel vagy hárommezős besugárással 2,8%, 3,4% és 4,2% volt, azonos sorrendben (4. táblázat).

Az MTgM által teljesen lefedett térfogatokban külön is tanulmányoztuk a dózisviszonyokat: az SLN ($n = 28$), I. szint ($n = 22$) vagy II. szint ($n = 4$) átlagos dózisa 49,0 Gy (tartomány:

2. TÁBLÁZAT. Az axilláris céltérfogatok geometriai lefedése tangenciális mezőkkel

Lefedés % (n)	SLNt		I. szint		II. szint		III. szint	
	STgM	MTgM	STgM	MTgM	STgM	MTgM	STgM	MTgM
*Teljes	53,3 (16)	93,3 (28)	6,7 (2)	73,3 (22)	3,3 (1)	13,3 (4)	0 (0)	0 (0)
Részleges	30 (9)	6,7 (2)	73,3 (22)	26,7 (8)	13,3 (4)	73,3 (22)	0 (0)	33,3 (10)
Nincs fedés	16,7 (5)	0 (0)	20 (6)	0 (0)	83,3 (25)	13,3 (4)	100 (30)	66,7 (20)

SLNt: őrszemnyirokcsomó-klip területe, STgM: standard tangenciális mezők, MTgM: magas tangenciális mezők, *SLNt: STgM vs. MTgM $p < 0,0001$, I. szint: STgM vs. MTgM $p < 0,0001$, II. szint: STgM vs. MTgM $p = 0,0001$

3. TÁBLÁZAT. Az axilláris céltérfogatok és kritikus szervek átlag dózisa Gy-ben a besugárzási mezők elrendezése szerint

Régiók, szervek mezők	STgM	MTgM	STgM+ASM	p-érték (STgM vs. MTgM)	p-érték (MTgM vs. STgM+ASM)
SLNt	33,1 (2,4–50,8)	49,1 (45,1–55,8)	43,9 (12,8–51,4)	<0,0001	0,0183
I. szint	25,7 (1,7–48,3)	45,1 (24,1–54,5)	44,1 (29,0–49,1)	<0,0001	0,4265
II. szint	7,2 (0,9–45,9)	28,9 (2,8–48,8)	45,1 (34,5–53,5)	<0,0001	<0,0001
III. szint	3,5 (0,6–34,8)	12,7 (1,7–45,0)	45,6 (21,7–56,6)	0,0003	<0,0001
Tüdő*	6,6 (2,4–12,8)	8,0 (3,9–13,3)	9,9 (3,4–17,3)	<0,0001	0,0043
Szív**	3,9 (1,6–6,2)	4,7 (1,9–8,0)	4,4 (1,7–10,9)	0,0083	0,5783

STgM: standard tangenciális mezők, MTgM: magas tangenciális mezők, STgM + ASM: standard tangenciális mezők és axilláris-szupraklavikuláris mező, SLNt: őrszemnyirokcsomó-klip területe, *ipszilaterális tüdő, ** bal oldali emlőrák (n=15) számítva

4. TÁBLÁZAT. Dózisviszonyok az axilláris céltérfogatokban és kritikus szervekben mezőelrendezések szerint

	D95 Gy – átlag (tartomány)						V20 [%]	V30 [%]
	SLNt	I. szint	II. szint	III. szint	Tüdő*	Szív**	Tüdő	Szív
STgM	24,9 (2,2–50,0)	7,6 (1,4–44,4)	3,4 (0,7–32,9)	1,9 (0,5–5,6)	0,5 (0,1–1,0)	1,4 (0,5–2,2)	12,1 (3,0–24,0)	2,8 (0,0–6,25)
MTgM	47,5 (32,3–51,3)	32,5 (3,3–49,5)	12,6 (2,0–47,3)	5,1 (1,1–40,0)	0,7 (0,3–1,4)	1,5 (0,7–2,5)	13,9 (5,0–25,0)	3,4 (0,0–6,25)
STgM + ASM	40,6 (5,0–51,0)	29,6 (4,4–48,1)	38,8 (10,0–46,7)	41,0 (5,3–52,1)	0,6 (0,1–1,1)	0,7 (0,4–1,3)	20,5 (5,0–41,3)	4,2 (1,0–17,5)
p-érték (STgM vs. MTgM)	<0,0001	<0,0001	0,0043	0,0229	0,0032	0,0095	0,0124	0,0978
p-érték (MTgM vs. STgM+ASM)	0,0076	0,3942	<0,0001	<0,0001	0,1042	<0,0001	0,0002	0,4775

D95: dózis, amit a térfogat 95%-a megkapott, V20 vagy V30: térfogat százalékos arányban, ami legalább 20 Gy-t és 30 Gy-t kapott, SLNt: őrszemnyirokcsomó-klip területe, STgM + ASM: standard tangenciális mező és axilláris-szupraklavikuláris mező, MTgM: magas tangenciális mező, *ipszilaterális tüdő, ** bal oldali emlőrák

45,1–51,9 Gy), 47,7 Gy (tartomány: 41,4–51,5 Gy) és 47,3 Gy (45,9–48,8 Gy) volt, azonos sorrendben. Ebben az 54 térfogatban az átlagos D95 is 42 Gy felett volt (tartomány: 42,5–48,1 Gy).

MEGBESZÉLÉS

A tangenciális mezők által sugárzott céltérfogat emlőmegtartó műtét után a maradék emlő és masztectómia után az ipszilaterális mellkasfal. A két alsó szint nyirokcsomói (vagy a disszekciós területek) is kapnak több-kevesebb dózist a tangenciális mezőkből, de azok lefedettségének mértéke nem volt vita tárgya korábban, mert műtétrel eltávolították őket. Kiterjedt axilláris áttét (≥4 nyirokcsomóban áttét) pedig a protokoll kötelezően írja elő az ASM használatát. Az axilla csúcsában (III. szint) elhelyezkedő és nem eltávolított nyirokcsomók ebből a mezőből kapják meg a feltételezett áttétek eliminálásához szükséges dózist. Az utóbbi tíz évben megjelent tanulmányok eredményei szerint STgM-mel nem lehet megfelelően kezelni az I.-II. szintű térfogatókat (15–17). A jelen tanulmányban az axilláris nyirokcsomók és a kritikus

szervek dózisa elemztük különféle mezőelrendezéseket (STgM ± ASM, MTgM) használva emlőmegtartó műtét és SLN-biopszia után. Az eltávolított SLN helyét sebészi klippel jelölték. A klip az I. szint nyirokcsomói alatt volt egy esetben (3,3%), az I. szintű térfogatban 28 esetben (93,3%) és a II. szinten egy esetben (3,3%). Egy multicentrikus tanulmányban az őrszemnyirokcsomók az I. szinten helyezkedtek el a betegek 89%-ánál (18). Egy másik tanulmányban az SLN helyzetét SPECT/CT-vel határozták meg. Az SLN-t 68 betegnél (98,5%) az I. szinten azonosították (19). Eseteinkben a leginkább kauzáisan fekvő SLN 5 cm-re, a leginkább kraniálisan elhelyezkedő pedig 1 cm-re volt a kulcscsont bázisától. Rabinovitch anyagában (20) a távolság a kulcscsont bázisától 6,5 cm és 1,5 cm volt, azonos sorrendben. Betegeinknél a sebészi klippel jelölt őrszemnyirokcsomó-területet az STgM teljesen magába foglalta az esetek 53,3%-ában (16/30). MTgM-mel ez az arány 93,3% (28/30) volt. Wadasaki tanulmányában (19) az SLN 90%-ban az STgM-en belül helyezkedett el, és három esetben kraniálisan, illetve 4 esetben hátulsó irányban estek

5. TÁBLÁZAT. Irodalomban közölt axilláris I. és II. szintű térfogatok

	I. szint		II. szint	
	Átlagos térfogat cm ³ -ben (tartomány)	Kontúrozás módszere	Átlagos térfogat cm ³ -ben (tartomány)	Kontúrozás módszere
Krasin M [15]	50 [22–173]	nincs megadva	23 [10–60]	nincs megadva
Reznik J [23]	85 [24–232]	nincs megadva	17 [4–40]	nincs megadva
Alco G [25]	63 [24–136]	RTOG	12 [4–36]	RTOG
Aguiar A [22]	56 [16–117]	RTOG	17 [8–36]	RTOG
Csenki M [12]	62,7 [-]	RTOG	13,9 [-]	RTOG
Jelen tanulmány	45 [21–92]	RTOG	13 [6–39]	RTOG

RTOG, Radiation Therapy Oncology Group atlasza szerint

a mezőn kívülre. Zunino és mtsai [21] csak az emlőt szándékozták sugarazni, és a nyirokcsomóklip 61%-ban a tangenciális mezőn belül volt. Belkacemi és mtsai tanulmányában [14] az MTgM használata szignifikánsan növelte az axilláris térfogatok átlagos dózisének: magas vagy standard mező az SLN vonatkozásában 45 Gy és 30 Gy, az I. szintű térfogatban 38 Gy és 22 Gy. Ezek az értékek hasonlóak a miénkhez: SLN-ben 49 Gy és 33 Gy, az I. szinten 45 Gy és 26 Gy. Aguiar és mtsai [22] retrospektíven rajzolták be az axilláris nyirokcsomószinteket 100 emlőrákos betegnél, akiket előzőleg emlőmegtartó műtét után teljesemlő-besugárással (25×2 Gy) kezeltek. Az I., II. vagy III. szintek átlagos dózisa 43,9 Gy, 38,6 Gy és 19,5 Gy volt, azonos sorrendben. Az irodalomból ismert adatokhoz viszonyítva a dózisértékek kedvezőek, de terápiás szempontból nem megfelelőek, állapítják meg a szerzők. Reznik és mtsai [23] szintén retrospektíven vizsgálták 35 nőbetegnél az axilláris nyirokcsomók dózisének a megtartott emlő sugárkezelése során. STgM-ből az I., II. vagy III. szintek átlagos dózisa az előírt dózis 66%-a, 44%-a és 31%-a volt, azonos sorrendben. Az MTgM használata a lefedést 86%-ra, 71%-ra és 73%-ra javította. A tangenciális mezők használatát alkalmatlannak tartják az axilla profilaktikus kezelésére, mert a dózis még az axilla alsó szintjében is kevesebb, mint az előírt dózis 90%-a. Belkacemiék egy másik tanulmányában [24] az I. szint átlagos dózisa standard vagy magas tangenciális mezőkkel 20 Gy és 33 Gy volt ($p < 0,0001$), de a II. szint átlagos dózisa csak 4 Gy és 11 Gy, azonos sorrendben. Megállapították, hogy tangenciális mezőkkel az axilláris térfogatok csak korlátozottan fedhetők le. A mi betegeinknél az átlagos dózis valamivel magasabb volt a II. szinten: STgM-mel vagy MTgM-mel 7 Gy és 29 Gy ($p < 0,0001$), de csak négy esetben volt a II. szintű térfogat teljes egészében a mezőkön belül még kiterjesztett mező használatával is. Csenki és mtsai [12] csak STgM-et használtak. Hanyatt fekvő helyzetben az I., II. vagy III. szint átlagos dózisa 37,7 Gy, 13,8 Gy és 1,6 Gy volt, azonos sorrendben. Dózisértékeik alacsonyabbak az I. vagy II. szint vonatkozásában a miénkénél, és csak a betegek kb. fele kapott átlagosan 45 Gy-t az I. szintű térfogatra. Megállapították,

hogy STgM-ből az axilláris nyirokcsomók dózisa elégtelen. Hazánkban az előbb idézett szerzők használtak először RTOG Emlőrák Atlaszt az axilláris térfogatok kontúrozásához, de az SLN területének lefedettségét nem vizsgálták, mert nem jelölték sebészi klippel vagy más módszerrel a kimetszés helyét. Hazánkban mi használtunk először sebészi klippet az eltávolított SLN helyének jelölésére a dózislefedettség vizsgálatához. A klip az axilláris szintek kontúrozásának hiányában is orientációs pont a dózistervezésben, mivel az SLN az esetek túlnyomó többségében az I. szinten található. Mások és saját eredményeink bizonyítják, hogy az SLN szinte 100%-ban teljesen lefedhető MTgM-mel. Az I. szint dózisa is gyakran megfelelő MTgM-ből, de a II. szint dózisa az esetek túlnyomó többségében elégtelen. Mindezekből következik, hogy a magas tangenciális mezők használata akkor jelent megfelelő besugárási technikát, ha nincs vagy csak kicsi a valószínűsége annak, hogy már a II. szintű nyirokcsomókban is van áttét.

Alco és mtsai [25] az MTgM-et 30 betegnél szimulálták. Az átlagos D95 az I. vagy II. szint vonatkozásában 16,8 Gy és 11,6 Gy volt, azonos sorrendben. Megállapították, hogy az I. vagy II. szintű axilláris térfogatokat MTgM-mel sem lehet kielégítően lefedni. A mi betegeinknél a D95 átlagos dózis szintén elégtelen volt: I. szinten 32,5 és II. szinten 12,6 Gy. Külön is megvizsgáltuk a dózisviszonyokat azokban az esetekben, amikor a magas tangenciális mezők teljesen lefedték a céltérfogatokat. Összesen 54 ilyen eset volt: SLN területe 28, I. szintű térfogat 22, II. szintű térfogat 4. Ezekben a térfogatokban a dózislefedés is nagyon jó volt. Az átlagos dózis 47 Gy felett volt (tartomány: 47,3–49 Gy). Az átlagos D95 is 42 Gy felett volt (tartomány: 42,5–48,1 Gy). A mezők általi teljes lefedés és a dózisviszonyok közötti korrelációt mi vizsgáltuk részletesen először az irodalomban.

Újabbban egyre többen használják az RTOG Emlőrák Atlaszt [13] az axilláris térfogatok kontúrozásához. A kontúrozás és így a térfogatok kiterjedése elég nagy változatosságot mutat a kontúrozó orvosoktól és az adott intézetektől függően [5. táblázat]. A kontúrozás egységesítése csökkentheti az elté-

réseket, így az eredmények jobban összevethetők. Természetesen az egyedi eltérések is jelentősek a beteg jellemzőitől (magasság, testsúly, termet, mellkas alakja) függően.

A kritikus szervek vonatkozásában a sugárterápia számára dóziskorlátok vannak előírva. Tüdőnél a V20 maximálisan $\leq 30\text{--}35\%$ lehet. A 30%-os korlát a súlyos, grade III pneumonitisz megelőzésére szolgál [26]. Betegeinknél, a várakozásnak megfelelően, hárommezős kezelésnél volt a tüdő terhelése a legmagasabb: átlagos V20 20,5%. MTgM-mel vagy STgM-mel az átlagos V20 13,9% és 12,1% volt. Alco és mtsai [25] tanulmányában az átlagos V20 MTgM-mel 10,5% volt. Karasim és mtsai [15] csak standard tangenciális mezőnél vizsgálták a V20-at, az átlag 7,5% volt. A V30 a szívre vonatkoztatva maximálisan 50% lehet. Betegeinknél, bal oldali emlőráknál MTgM-mel vagy STgM-mel a V30 3,4% és 2,8%, az átlagos szív dózis pedig 4,7 Gy és 3,9 Gy volt, azonos sorrendben ($p=0,0083$).

Az axilláris disszekció elhagyásával a sugárterápia szerepe felértékelődött, mert ha az SLN-ben áttét van, nagy a kockázata annak, hogy a bent hagyott nyirokcsomókban is van áttét. Az Országos Onkológiai Intézet egyik randomizált vizsgálatában, ha az őrszemnyirokcsomó pozitív volt, az ALND-vel is kezelt betegek 38,5%-ánál volt további áttetes nyirokcsomó a műtéti preparátumban [11]. Haffty és

mtsai [27] ilyen korai emlőrákban még megengedhetőnek tartják magas tangenciális mezők használatát, tehát nem kötelező 3. mező alkalmazása. Hazánkban a jelenlegi protokoll a klinikailag negatív, de őrszemnyirokcsomó-pozitív (makrometasztázis) betegeknek az ALND elhagyásakor az ASM használatát javasolja [28]. Az SLN-terület klippel való jelölésének és az axilláris szintek kontúrozásának a hárommezős besugárzás mellett is van klinikai jelentősége, mert a céltér fogatok dózislefedettsége csak így vizsgálható. Fontos hangsúlyozni, hogy a paradigmaváltás miatt most nem az eltávolított nyirokcsomók anatómiai helyének a lefedettségét kell biztosítani, hanem az ALND elhagyása miatt bent maradt és a szövettani vizsgálatok által bizonyítottan gyakran pozitív nyirokcsomókat kell besugárzással kezelni.

Összefoglalva, virtuális analízisünkből kiderült, hogy az axilláris nyirokcsomókat nem lehet megfelelően kezelni STgM-mel. A II. és III. szinten levőket MTgM-mel sem. Az axilláris nyirokcsomók dózisével csak akkor kaphatunk értékes információt, ha az axilláris szinteket kontúrozzuk és a kimetszett őrszemnyirokcsomók helyét sebészi klippel jelöljük. A személyre szabott besugárzástervezés a klinikai és patológiai kockázati tényezők ismeretében biztosítja a legmegfelelőbb mezőelrendezés kiválasztását.

IRODALOM

- Fodor J, Polgár Cs, Péley G, Németh Gy. Az axilla kezelése emlőrákban: evidenciák és vitatott kérdések. *Orv Hetil* 142:941–1950, 2001
- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 14:297–305, 2013
- Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 252:426–432, 2010
- Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 347:567–575, 2002
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 305:569–575, 2011
- Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 32:3600–3606, 2014
- Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA* 318:918–926, 2017
- 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
- Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 32:1365–1383, 2014
- Voutsadakis IA, Spadafora SJ. Recommendation for omitting axillary lymph node dissection should be individualized in patients with breast cancer with one or two positive sentinel lymph nodes. *J Clin Oncol* 32:3901–3902, 2014
- 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
- 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
- White J, Tai A, Arthur D, et al. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definition. <https://www.rtog.org/LinkClick.aspx?fileticket=vzJFhPaBipE=>
- Belkacemi Y, Bigorie V, Pan Q, et al. Breast radiotherapy (RT) using tangential fields (TgF): a prospective evaluation of the dose distribution in the sentinel lymph node (SLN) area as determined intraoperatively by clip placement. *Ann Surg Oncol* 21:3758–3765, 2014
- Krasin M, McCall A, King S, et al. Evaluation of a standard breast tangent technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three-dimensional tools. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:327–333, 2000
- Aristeí C, Chionne F, Marsella AR, et al. Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:69–73, 2001
- Reed DR, Lindsley SK, Mann GN, et al. Axillary lymph node dose with tangential breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:358–364, 2005
- Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer - a multicenter validation study. *N Engl J Med* 339:941–946, 1998

19. Wadasaki K, Nishibuchi I. Relationship between sentinel lymph nodes and postoperative tangential fields in early breast cancer, evaluated using SPECT/CT. *J Radiat Res* 56:835–840, 2015
20. Rabinovitch R, Ballonoff A, Newman F, Finlayson C. Evaluation of breast sentinel lymph node coverage by standard radiation therapy fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70:1468–1471, 2008
21. Zunino SB, Garrigo ER, Garelo NC, et al. Dose received by the sentinel node volume during tangential radiation therapy to the breast. *Radiother Oncol* 82:329–331, 2007
22. Aguiar A, Gomes Pereira H, Azevedo I, Gomes L. Evaluation of axillary dose coverage following whole breast radiotherapy: variation with the breast volume and shape. *Radiother Oncol* 114:22–27, 2015
23. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, Fitzgerald TJ. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:163–168, 2005
24. Belkacemi Y, Allab-Pan Q, Bigorie V, et al. The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I-II and the sentinel node area. *Ann Oncol* 24:2023–2028, 2013
25. Alco G, Igdem SI, Ercan T, et al. Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy. *Br J Radiol* 83:1072–1076, 2010
26. Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:323–329, 1999
27. Haffty BG, Hunt KK, Harris JR, Buchholz TA. Positive sentinel nodes without axillary dissection: implications for the radiation oncologist. *J Clin Oncol* 34:4479–4481, 2011
28. Polgár Cs, Kahán Zs, Csejtei A, et al. III. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Sugárterápiás irányelvek. *Magy Onkol* 60:229–239, 2016

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATOLÓGUSOK TÁRSASÁGA – MPT – és **A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA**[®] – MOT[®] –

– az Elnökség útján – tudományos tevékenység támogatása céljából meghirdeti a

„KROMPECHER ÖDÖN” pályázatot

A pályázat/pályamunka témája, címe: **„Az emlőrák modern szemlélete”** • A pályamunka formája: tanulmány

A pályamunka díjazása: **150 000 Ft**

A pályázat feltételei, benyújtásának és elbírálásának módja:

A pályázók köre: a pályázatra orvostanhallgatók és fogorvostan-hallgatók nyújthatnak be pályamunkát.

A pályázat terjedelme: a pályamunka – az irodalommal és a dokumentációval együtt – legfeljebb 80 oldal terjedelmű lehet.

A pályamunka benyújtásának módja: a pályamunkát jellegével kell benyújtani, a szerző nevét és elérhetőségét (évfolyam, lakcím, telefonszám, e-mail cím) lezárt borítékban – melyen a jellege feltüntetésre kerül – kell mellékelni.

A pályamunkát kötve kell benyújtani, a címlapon szerepeltetve a „KROMPECHER ÖDÖN PÁLYÁZAT” címet és az évszámot. A pályamunka szerkezete a tudományos publikációk szerkezetével azonos.

A pályamunka beadási határideje: 2019. november 30.

A pályamunka benyújtásának helye: Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet (Titkárság), 1091 Bp., Üllői út 93.

Az értékelés szempontjai: a mű eredetisége, a mű stílusa, szerkezete, a felhasznált irodalom korszerűsége.

A pályázat elbírálásának módja: a bírálók köre – a Bíráló Bizottság tagjait az aktuális téma szakértői közül választják ki a pályázat kiírói.

A pályázat elbírálásának határideje: 2020. január hó 10. nap.

Az eredmény kihirdetésének időpontja, formája, helye: az elbírálási határidőt követően, a 2020. évi első Országos Metszetkonzultáción, 2020. január 31-én Krompecher Ödön leszármazottainak, valamint a kiíró Társaságok képviselőinek jelenlétében. Az eredményt a kiírók a meghirdetéssel azonos módon nyilvánosságra hozzák, továbbá arról a nyertest külön, írásban is értesítik az elbírálási határidő leteltét követő 15 napon belül.

Egyéb tájékoztatás: a Bíráló Bizottság jogosult a legjobb, díjazott pályamunkák szakdolgozatként történő elfogadására javaslatot tenni.

A közzététel (kiírás, eredményhirdetés) a Magyar Onkológia folyóiratban, a MOT[®] honlapján (www.oncology.hu) és az MPT honlapján (www.pathology.hu) történik.

Budapest, 2019. március 8.

Az MPT részéről:

Dr. Sági Zoltán, az MPT elnöke, Dr. Zalatnai Attila, az MPT főtitkára, Dr. Arató Gabriella, az MPT pénztárosa

A MOT[®] részéről:

Dr. Mátrai Zoltán, a MOT[®] elnöke, Dr. Nagy Péter, a MOT[®] főtitkára,
Dr. Vincze Borbála, a MOT[®] kincstárnoka

