

Sugárterápia emlőmegtartó műtét után – Az elmúlt 30 év eredményei a változó indikáció és technika tükrében

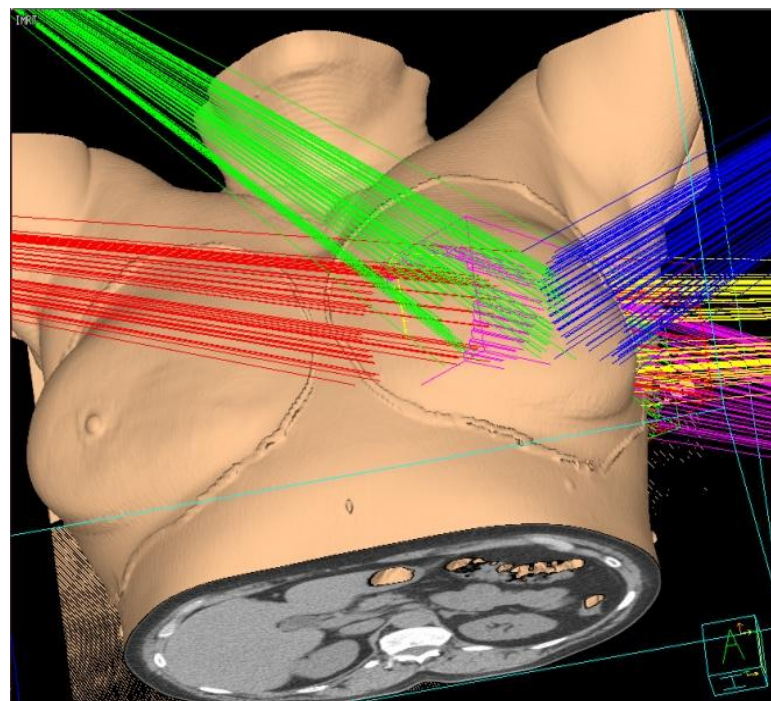
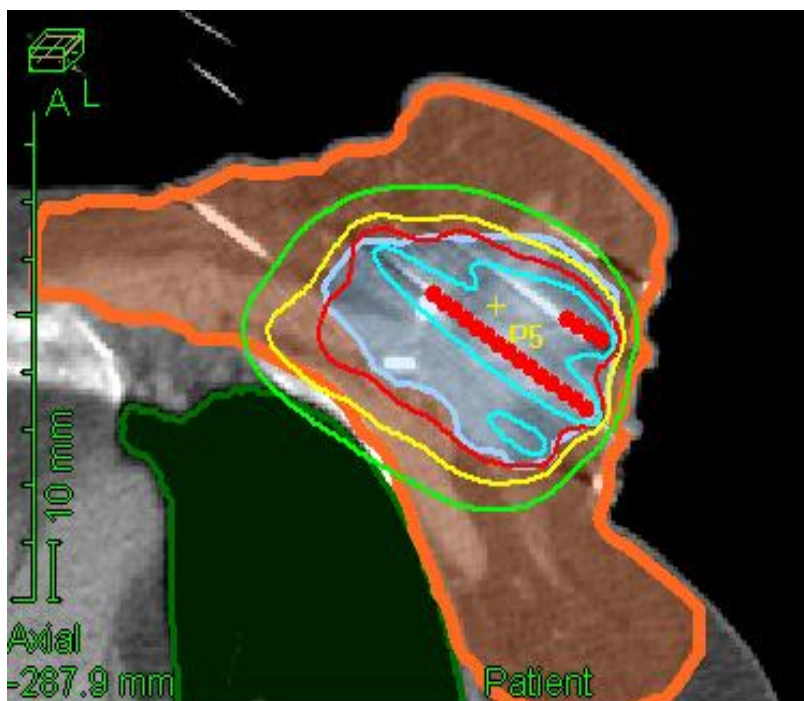
Prof. Dr. Polgár Csaba

tanszékvezető egyetemi tanár

az MTA levelező tagja

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ;

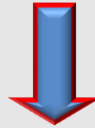
Semmelweis Egyetem, ÁOK, Sugárterápia Tanszék



A korai emlőrák lokális kezelésének fejlődése

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

1. Paradigmaváltás (1980-as évek):
U. Veronesi, B. Fisher, Besznyák I, Fodor J



2. Paradigmaváltás (1990-es évek vége):
DN Krag (93), A. Giuliano (94), U. Veronesi (97)

- Emlőmegtartó műtét és őrszem-nycs. biopszia + teljes-emlő RT (TERT) =
= Emlő és hónalj részleges sebészi kezelése + egész emlő sugárkezelése

3. Paradigmaváltás (2000-es évek)



- **Individuális rizikó-adaptált sugárkezelés lehetőségei:**
- TERT +/- tumorágy boost (55%)
- Gyorsított részleges emlőbesugárzás (40%)
- Sugárkezelés biztonságos elhagyása (5%)

= Emlő és hónalj részleges sebészi kezelése + részleges emlő RT

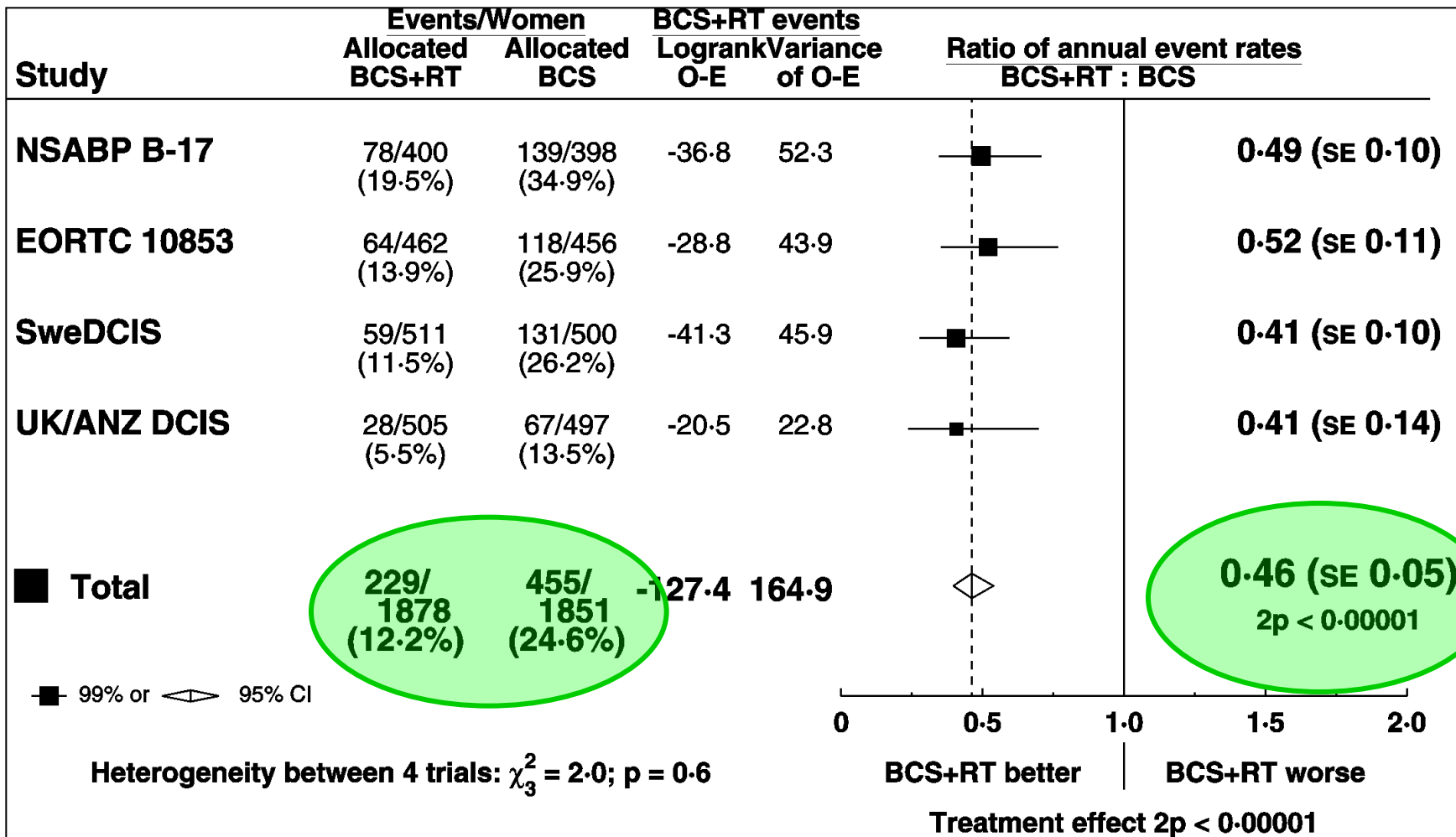
MAGYAR ONKOLÓGIA
A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGÁNA HIVATALOS LAPJA

ALAPÍTÁS ÉVE: 1957 69. ÉVFOLYAM 3. SZÁM 2025. SZEPTEMBER WWW.OTSZONLINE.HU

AZ V. EMLŐRÁK KONSZENZUS KONFERENCIA AJÁNLÁSAI

KÉPALKOTÓ VIZSGÁLATOK
PATOLOGIAI DIAGNOSZTIKA
SEBÉSZI ELLÁTÁS
SUGÁRTERÁPIA
SZISZTÉMÁS KEZELÉS
GONDOZÁS, REHABILITÁCIÓ, PSZICHONKOLÓGIA
ÖRÖKLETES GENETIKAI ELTÉRÉSEK

DCIS: BCS + RT versus BCS egyedül
Ipsilaterális emlő recidíva az RT függvényében



RT 50-60%-kal csökkenti a lokális recidíva kockázatát

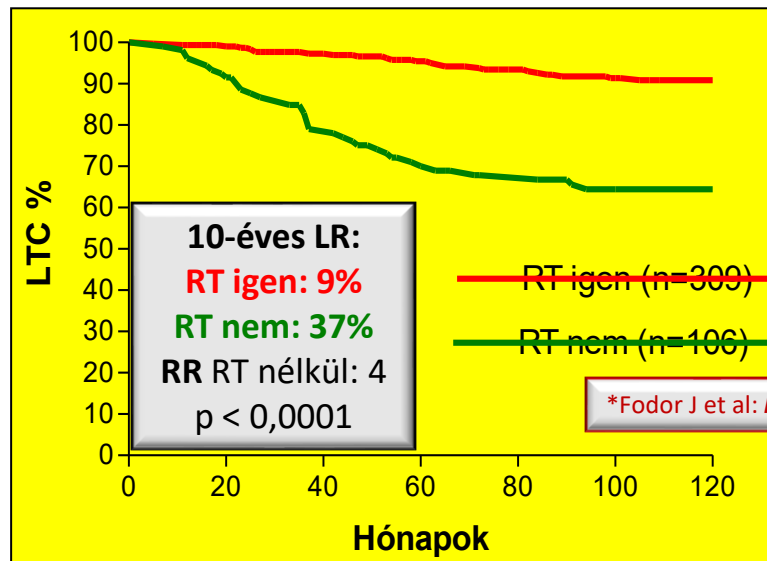
Korai invazív emlőrák: Lokális recidíva emlőmegtartó műtét (EMT) után a sugárkezelés függvényében

Vizsgálat	Követési idő	EMT LR%	EMT + RT* LR%
NSABP-B-06	20 év	39%	14%
Milan III	9 év	24%	6%
Ontario	8 év	35%	11%
Uppsala	9 év	24%	8%
Scottish	6 év	25%	6%
London	14 év	50%	29%
OOI* (Fodor J)	10 év	37%	9%

RT = 50 Gy teljes emlő radioterápia; LR = lokális recidíva

RT nélkül LR kockázata: 4x↑

RT-vel az éves LR arány <1%

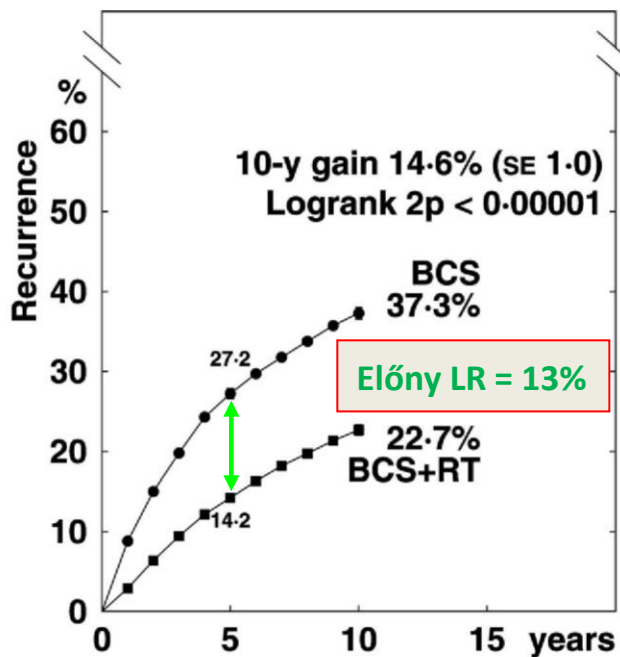


EBCTCG meta-analízis 2010: Sugárkezelés hatása a daganat kiújulás, az emlőrákos és teljes mortalitásra emlőmegtartó műtét után

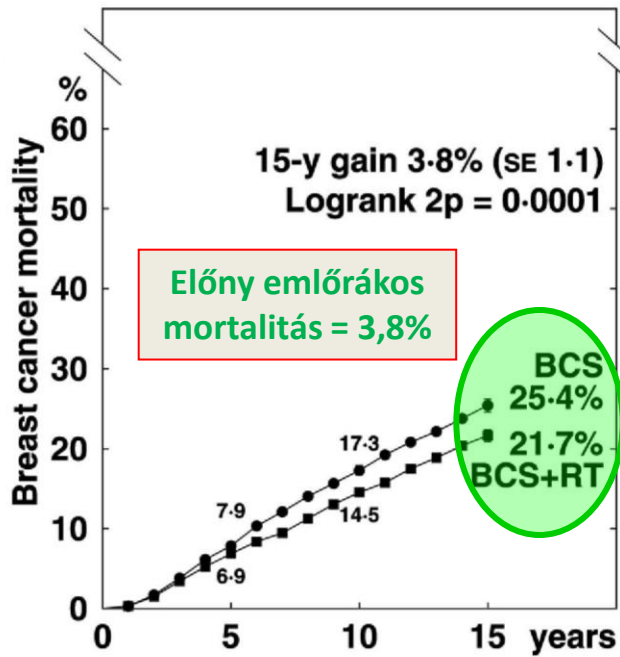
11.000 nőbeteg; pN0, pN+ és pNx

„Egy-a-négyhez szabály”

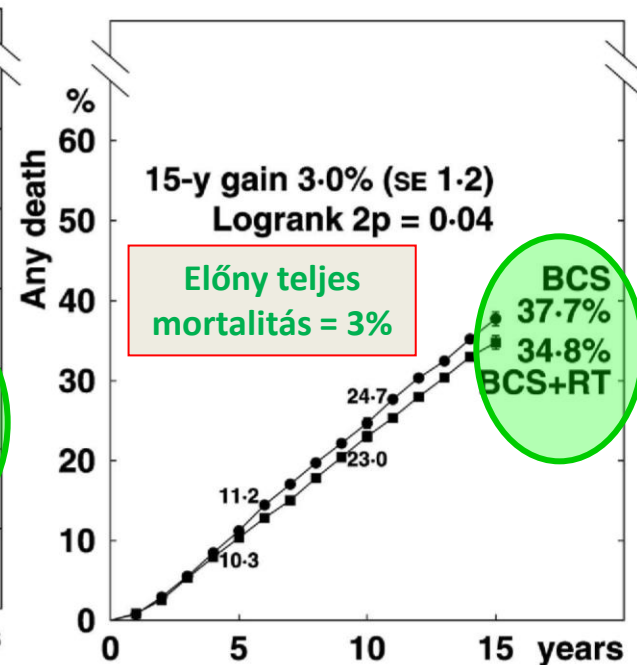
Any recurrence



Breast cancer mortality



Any death



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

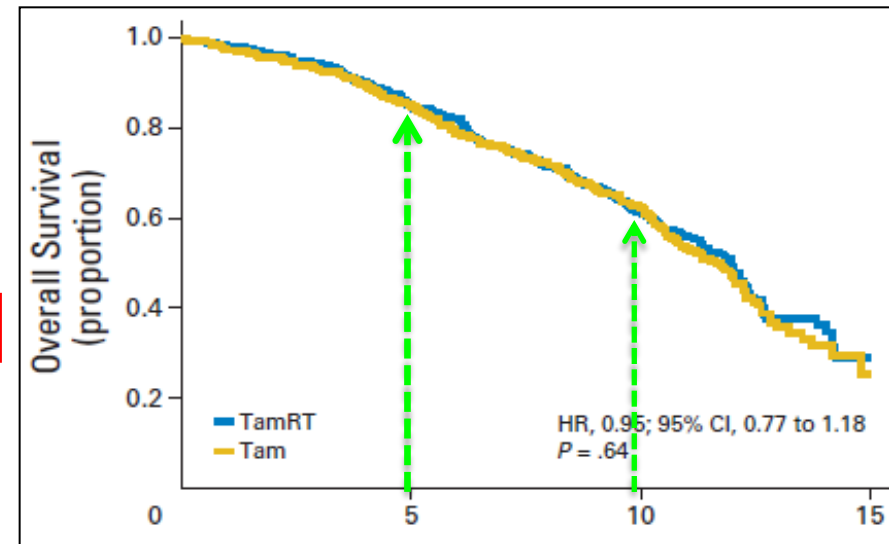
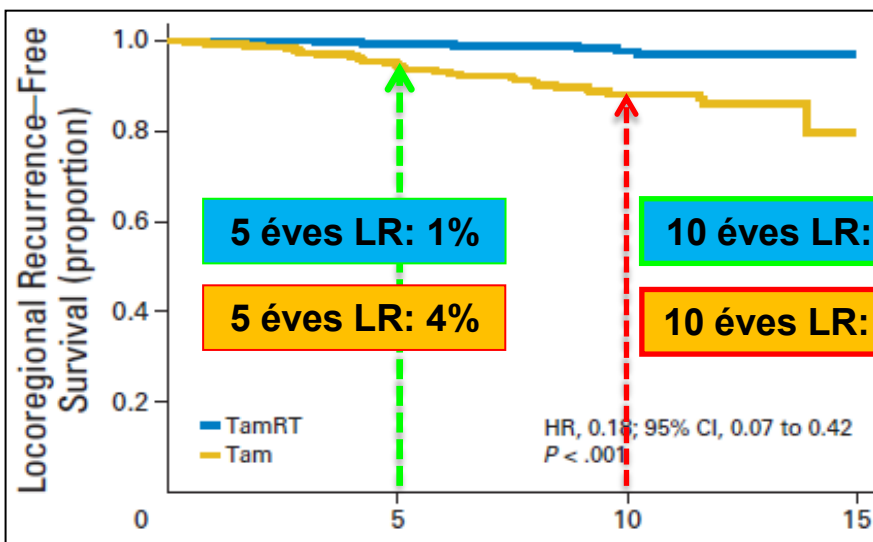
JCO 2013;31:2382-7.

Kevin S. Hughes, Lauren A. Schnaper, Jennifer R. Bellon, Constance T. Cirrincione, Donald A. Berry, Beryl McCormick, Hyman B. Muss, Barbara L. Smith, Clifford A. Hudis, Eric P. Winer, and William C. Wood

Medián követési idő: 12,6 év

Table 1. Clinical Outcome: Recurrence and Death

Treated Patients	TamRT Arm	Tam Arm	Total
Total	317	319	636
Recurrence	23	42	65
Local or regional ± distant	6	32	38
IBTR alone	2	20	22
Axilla alone	0	5	5
IBTR with axilla	0	1	1
IBTR with distant	4	6	10
Distant alone	17	10	27
Death			
All cause	166	168	334
Breast cancer specific	13	8	21



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 2015
Published Online
January 28, 2015

Ian H Kunkler, Linda J Williams, Wilma J L Jack, David A Cameron, J Michael Dixon, on behalf of the PRIME II investigators

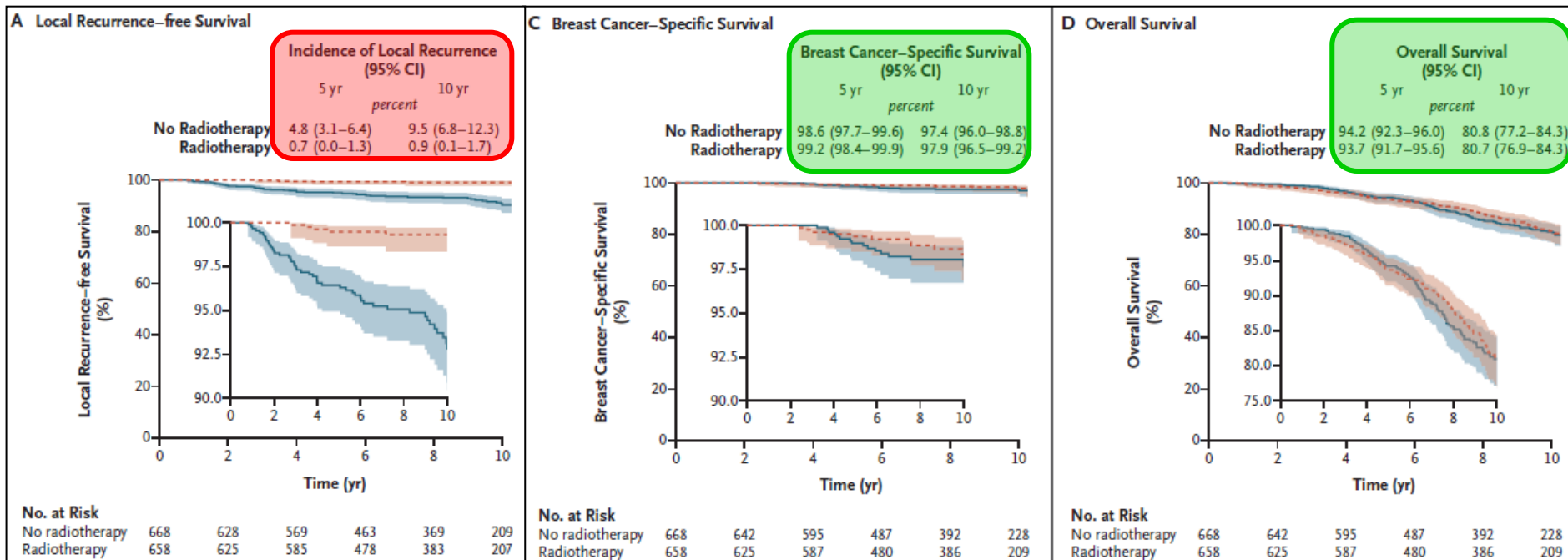
Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer

N Engl J Med 2023;388:585-94.
DOI: 10.1056/NEJMoa2207586

Ian H. Kunkler, M.B., B.Chir., Linda J. Williams, Ph.D., Wilma J.L. Jack, M.B., Ch.B., David A. Cameron, M.D., and J. Michael Dixon, M.D.

Medián követési idő: 9,1 év

--- Radiotherapy — No radiotherapy



Teljes emlő sugárkezelése – Új frakcionálási sémák

Table 3 Overview of different fractionation regimens used in clinical trials

Regimen	Treatment schedule over the course of 5 weeks	EQD ₂ Gy ($\alpha/\beta = 3.5$)
Conventional 25 × 2 Gy		50 Gy
START A 13 × 3.0/3.2 Gy		46.1 Gy/50.4 Gy
START B 15 × 2.67 Gy		44.9 Gy
FAST 5 × 5.7/6.0 Gy		47.7 Gy/51.8 Gy
FAST-Forward 5 × 5.2/5.4 Gy		41.1 Gy/43.7 Gy

Sugárkezelés emlőmegtartó műtét után - Frakcionálási sémák fejlődése

**Konvencionális
TERT 25 x 2 Gy**

**Mérsékelt hipofrakcionálás
15 x 2,67 Gy/16 x 2,66 Gy**

**Ultra-hipofrakcionálás
5 x 5,2 Gy**

MILAN III 5-éves
eredmény

**NSABP
B-06** 5-éves
eredmény

OCOG
5-éves
eredmény

START-B
5-éves
eredmény

**FAST-
Forward**
5-éves
eredmény

**FAST-
Forward**
10-éves
eredmény

1981

1985

2002

2007

2008

2015

2020

2020

2024

2025

Budapest
5-éves
eredmény
APERT 7 fr.

GEC-ESTRO
5-éves
eredmény
APERT 7-8 fr.

SiFEBI
fázis II
5-éves eredmény
APERT 1 fr.

VAPBI
fázis II
5-éves eredmény
APERT 3-4 fr.

GEC-ESTRO
10-éves
eredmény
APERT 7-8 fr.

Akcelerált, hipofrakcionált teljes emlő RT – Randomizált vizsgálatok

OCOG trial (2002)

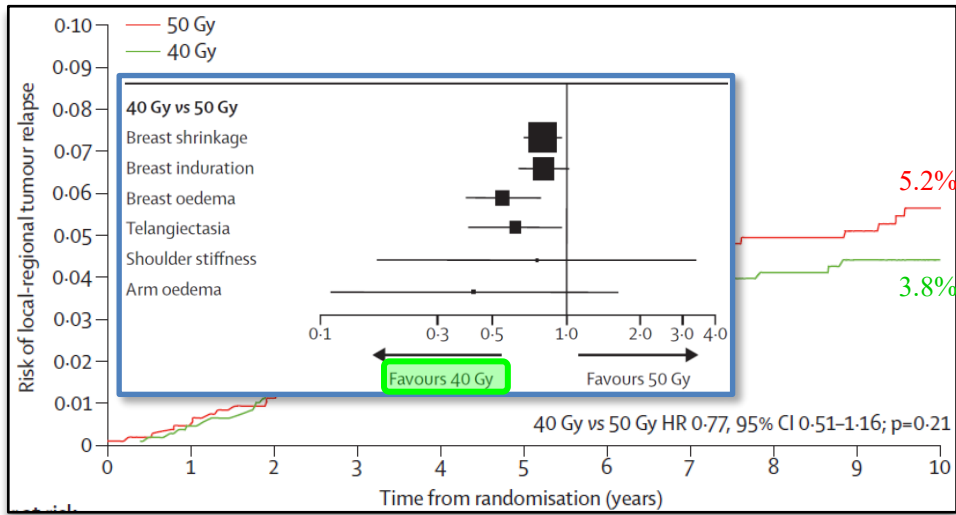
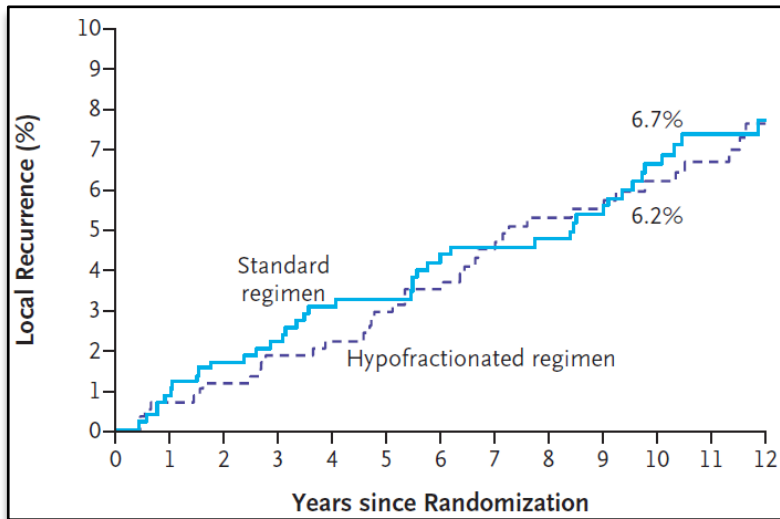
25x2 Gy (612 pts.)
16 x 2,66 Gy (622 pts.)

START-B trial (2008)

25 x 2 Gy (1105 pts.)
15 x 2.67 Gy (1110 pts.)

Medián követési idő: 11,7 év

Medián követési idő: 6 év



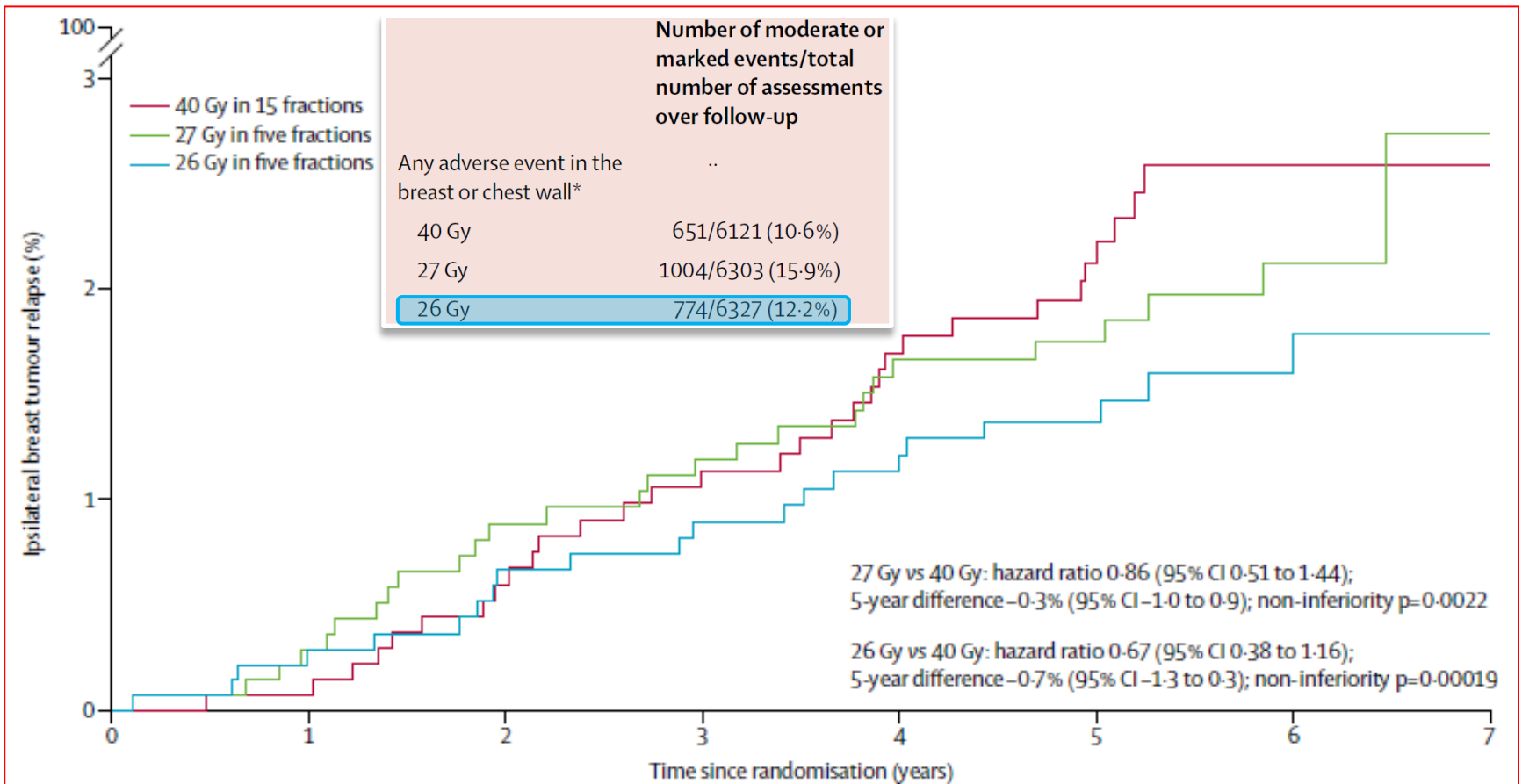
Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N Engl J Med. 2010 Feb 11;362(6):513-20.
 Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2013 Oct;14(11):1086-1094.

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 2020; 395: 1613-26

Adrian Murray Brunt*, Joanne SHaviland*, Duncan AWheatley, Mark A Sydenham, Abdulla Alhasso, David J Bloomfield, Charlie Chan, Mark Churn, Susan Cleator, Charlotte E Coles, Andrew Goodman, Adrian Harnett, Penelope Hopwood, Anna M Kirby, Cliona CKirwan, Carolyn Morris, Zohal Nabi, Elinor Sawyer, Navita Somaiah, Liba Stones, Isabel Syndikus, Judith M Bliss†, John R Yarnold†, on behalf of the FAST-Forward Trial Management Group

N=4096; Medián FUP: 71,5 hónap
WBI: 15x2.67 Gy vs. 5x5.4 Gy vs. 5x5.2 Gy



Murray Brunt
University of Keele, UK

FAST-Forward

ESTRO
2025

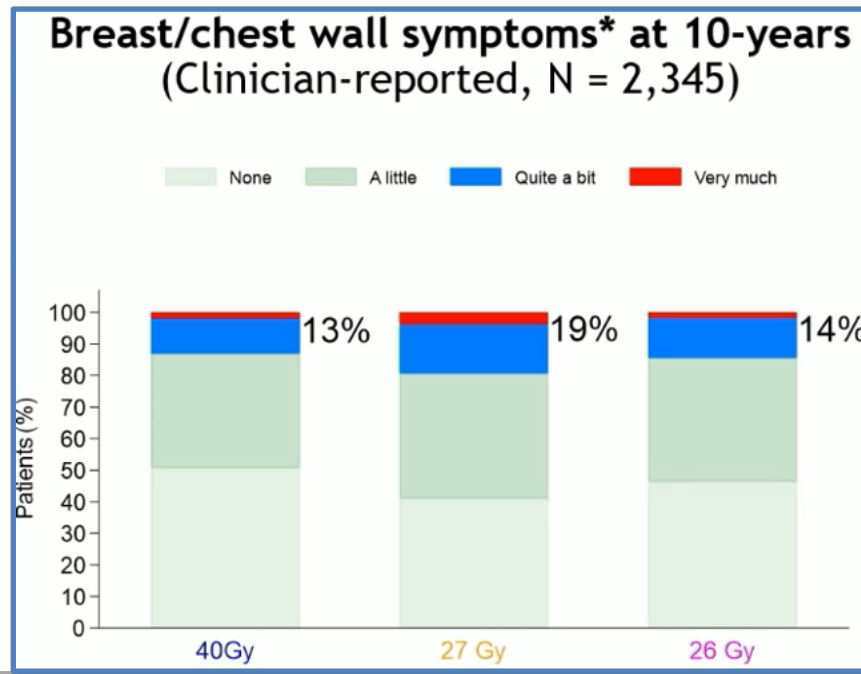
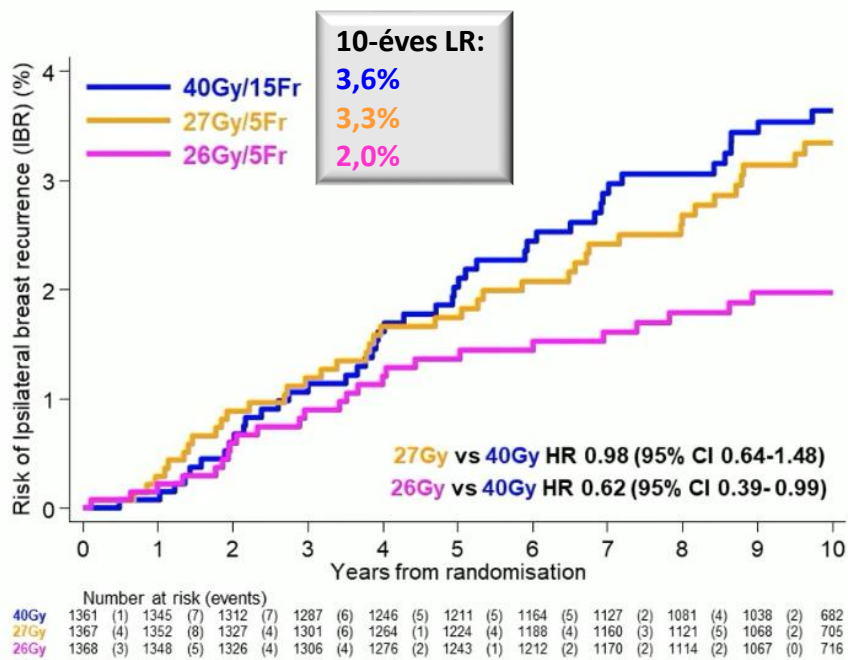


Adrian Murray Brunt
United Kingdom

Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week vs 3 weeks: 10-year efficacy and late normal tissue effects in the FAST-Forward randomised trial

AM Brunt, FH Cafferty, J Patel, MA Sydenham, A Alhasso, DJ Bloomfield, C Chan, M Churn, S Cleator, CE Coles, H Fleming, A Goodman, C Griffin, JS Haviland, AM Kirby, C Kirwan, Z Nabi, K Poole, E Sawyer, N Somaiah, I Syndikus, D Wheatley, JR Yarnold, JM Bliss on behalf of the FAST-Forward Trial Management Group

Ipsilateral breast recurrence (primary endpoint)



Sugárterápiás kezelési irányelvek – Korai invazív emlőrák

• II./1. Parciális mastectomia után a maradék emlő besugárzása

- A maradék emlő besugárzása standard kezelés, minden korcsoportban negyedére csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát (ajánlási kategória: 1).

A sugárkezelés az emlőrák-specifikus túlélést is jelentősen javítja.

A gyorsított (akcelerált, hipofrakcionált) teljesemlő besugárzás (15 x 2,67 Gy/3 hét) a konvencionális frakcionálás (25 x 2 Gy/5 hét) egyenértékű alternatívája, azonos lokális daganatmentességet biztosít és nem emeli a késői mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát (ajánlási kategória: 1). Fiatal betegeknél, kemoterápia után és egyidejű regionális sugárkezelés, ill. „boost” besugárzás adása esetén is alkalmazható (ajánlási kategória: 2A).



A FAST-Forward vizsgálat 10 éves eredményei alapján az egy hét alatt adott 5 x 5,2 Gy dózisú teljesemlőbesugárzás azonos lokális daganatmentességet biztosít és nem emeli a késői mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát (ajánlási kategória: 2B).

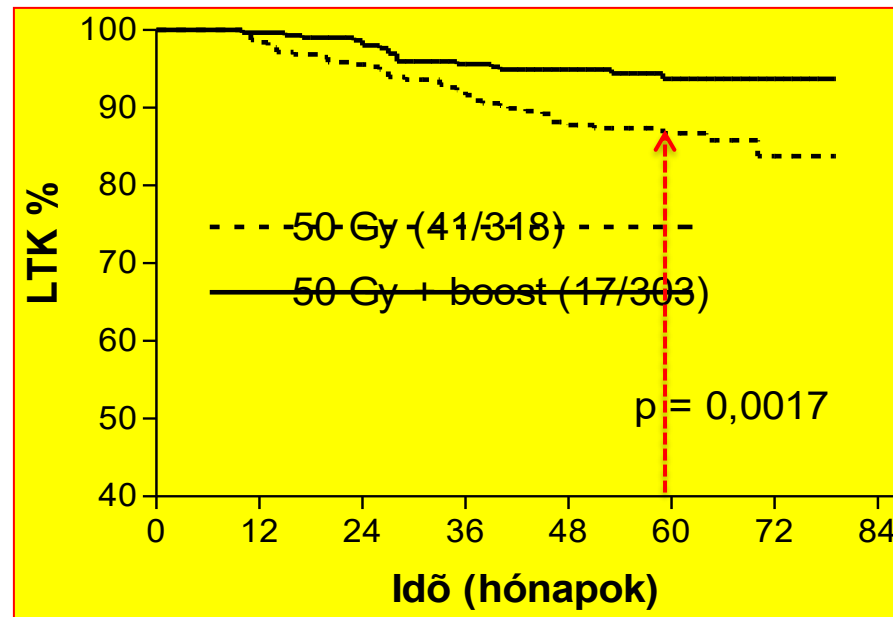
Idősebb (≥ 70 év), jó prognózisú (I. stádium, hormon receptor pozitív daganat) betegeknél a sugárkezelés elhagyása és egyedüli endokrin kezelés – a beteg informált beleegyezése mellett – mérlegelhető, mivel a sugárkezelés nem javítja a 10 éves túlélést. A helyi daganatkiújulás jelentősen magasabb arányáról (10 évnél RT nélkül 10%, RT-vel 2%) és azok következményeiről a betegeket tájékoztatni kell (ajánlási kategória: 2A).



Tumorágy dóziskiemelés („boost”) hatása a helyi daganatkiújulás arányára

3 randomizált vizsgálat

Vizsgálat	N	Technika	Boost dózis (Gy)	Medián követés	5-éves LR%	20-éves LR%	Relatív kockázat
EORTC	5318	EBI/LDR BT	15-16	17,2 év	4,3 vs 7,3	12 vs 16,4	0,65
Lyon	1024	ELE	10	3,3 év	3,6 vs 4,5	NA	0,34
OOI*	621	ELE/HDR BT	12-16	27,9 év	4,6 vs 11,9	20,7 vs 26,3	0,65

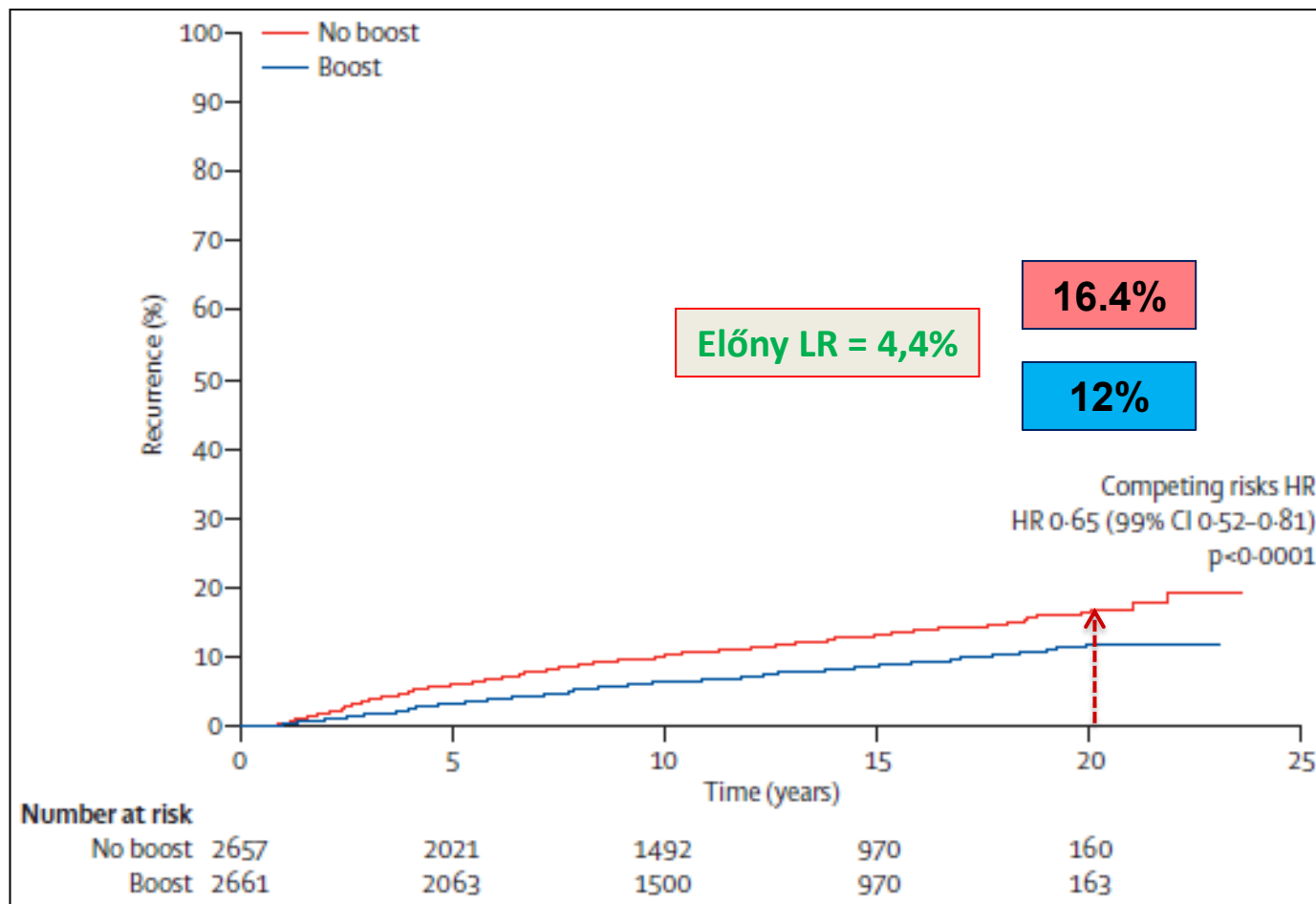


*Polgár és mtsai: Strahlenther Onkol 2002;178:615-623; Radiother Oncol 2002;64:S15

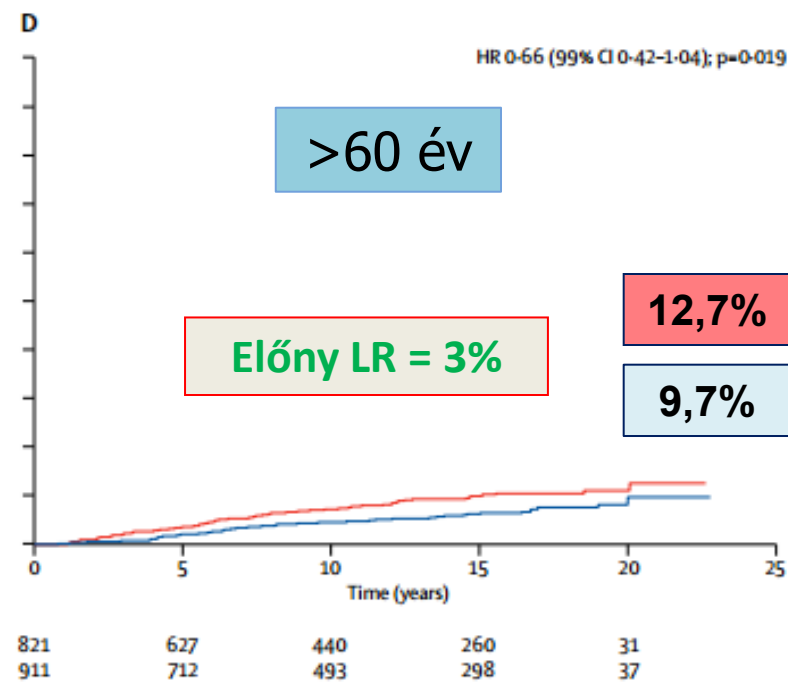
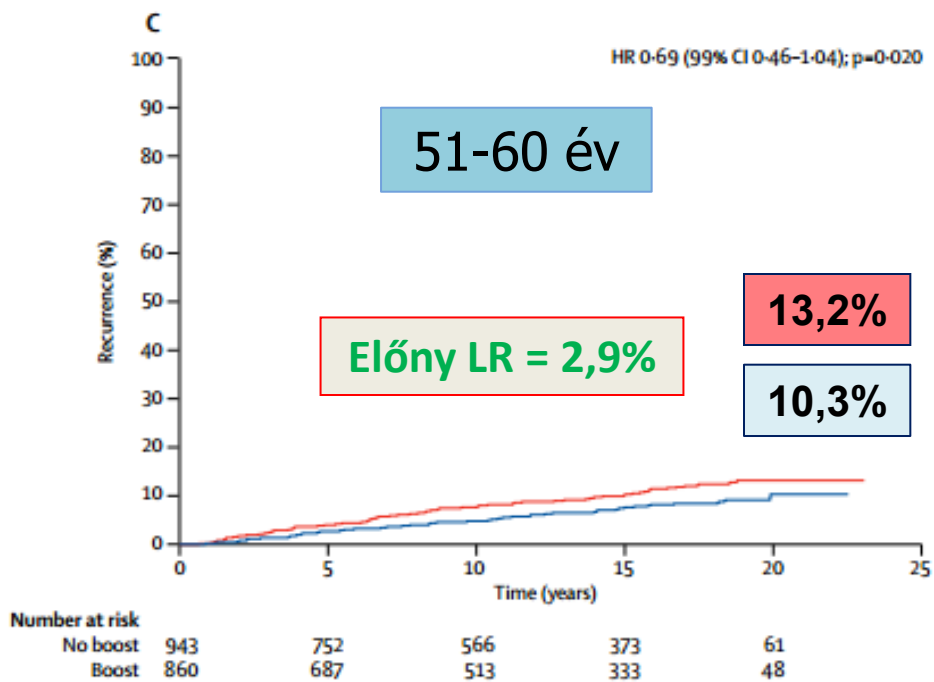
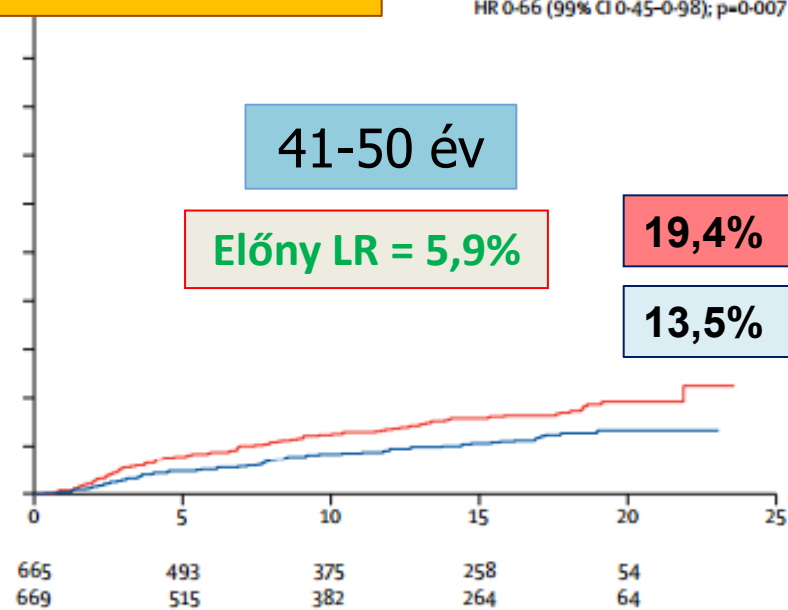
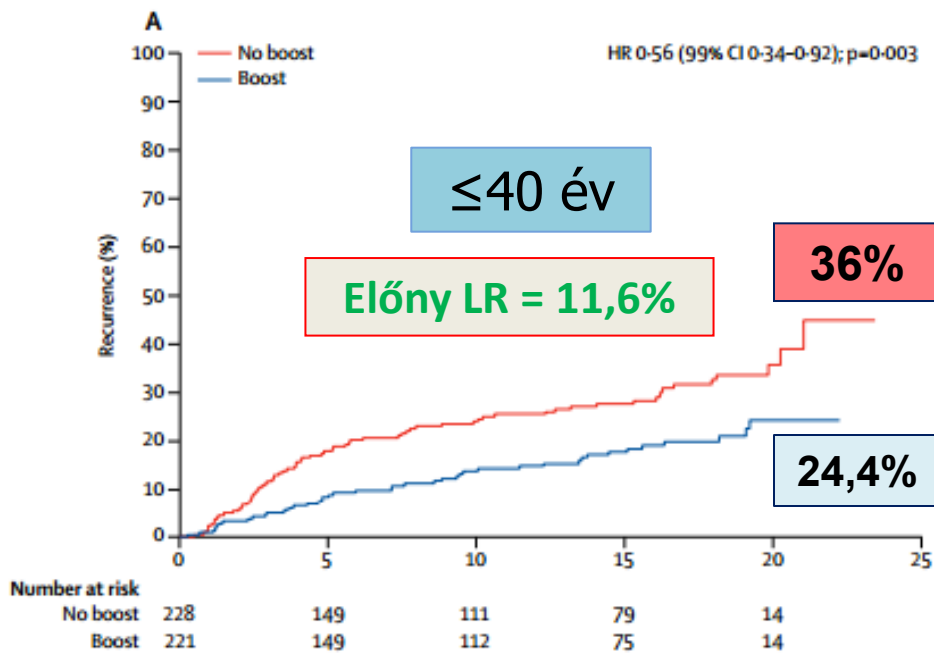
Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial

Lancet Oncol 2015; 16: 47-56

Harry Bartelink, Philippe Maingon, Philip Poortmans, Caroline Weltens, Alain Fourquet, Jos Jager, Dominic Schinagl, Bing Oei, Carla Rodenhuis, Jean-Claude Horiot, Henk Struikmans, Erik Van Limbergen, Youlia Kirova, Paula Elkhuisen, Rudolf Bongartz, Raymond Miralbell, David Morgan, Jean-Bernard Dubois, Vincent Remouchamps, René-Olivier Mirimanoff, Sandra Collette, Laurence Collette; on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups



20-éves követés



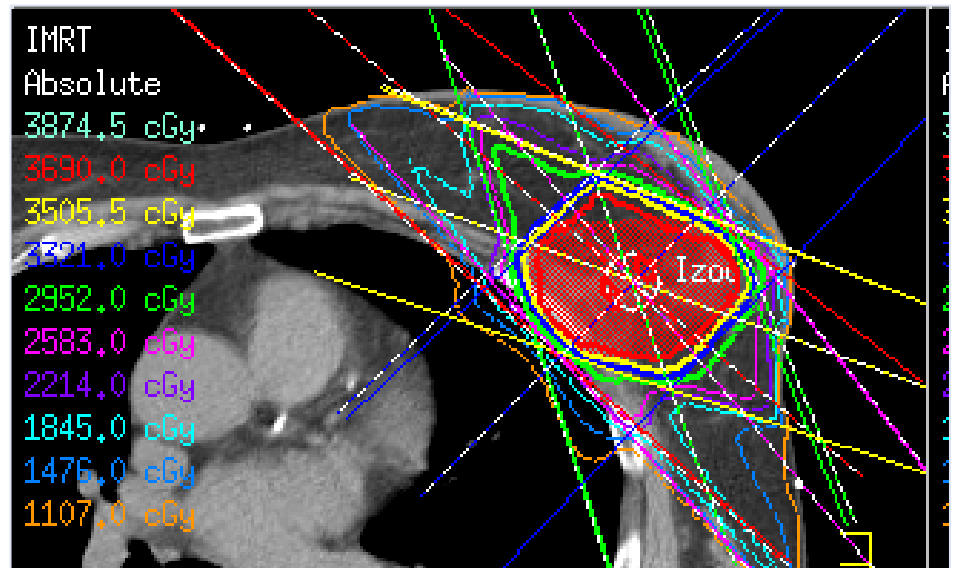
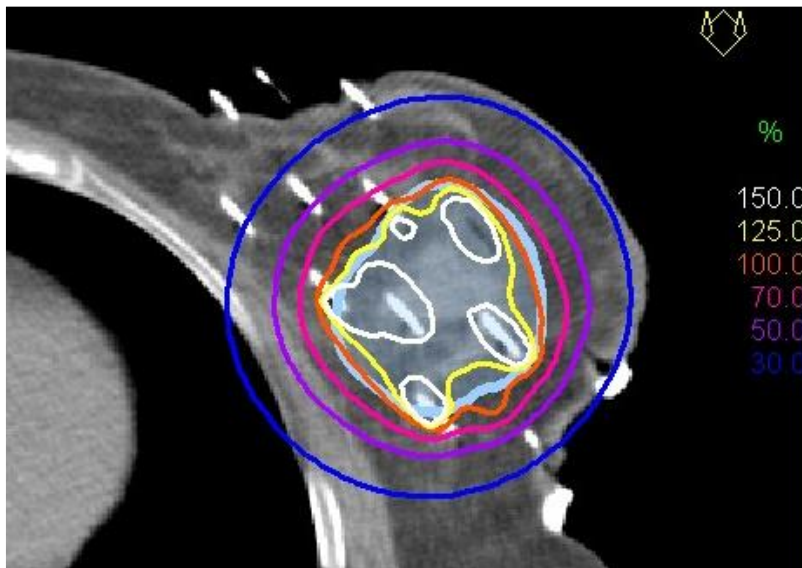
Sugárterápiás kezelési irányelvek – Korai invazív emlőrák

- A tumorágy kezelése megemelt („boost”) dózissal nagy kockázatú betegeknél javítja a lokális tumor kontrollt (ajánlási kategória: 1).
- A kiegészítő dózis („boost”) abszolút indikációi (ajánlási kategória: 1):
 - mikroszkóposan pozitív sebési szél (ha reexcisio nem történt)
 - ≤40 éves kor
 - tripla-negatív emlőrák
- „Boost” relatív indikációi (ajánlási kategória: 2A):
 - közeli kimetszés (ép sebési szél <2 mm)
 - 40-50 év közötti életkor
 - pT≥3 cm
 - kiterjedt intraduktális komponens (EIC)

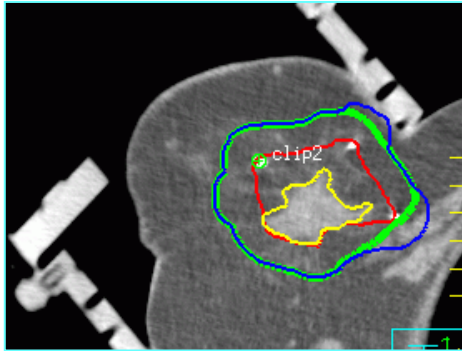


Akcelerált parciális emlő radioterápia (APERT)

- **Kisebb besugárzott térfogat** (részleges versus teljesemlő 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



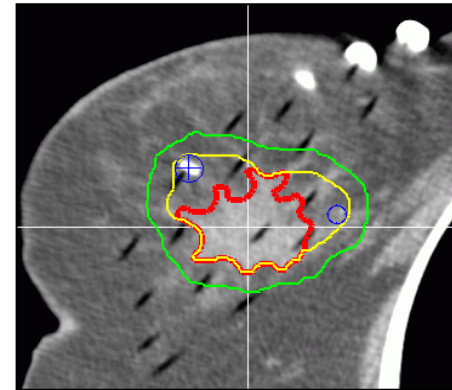
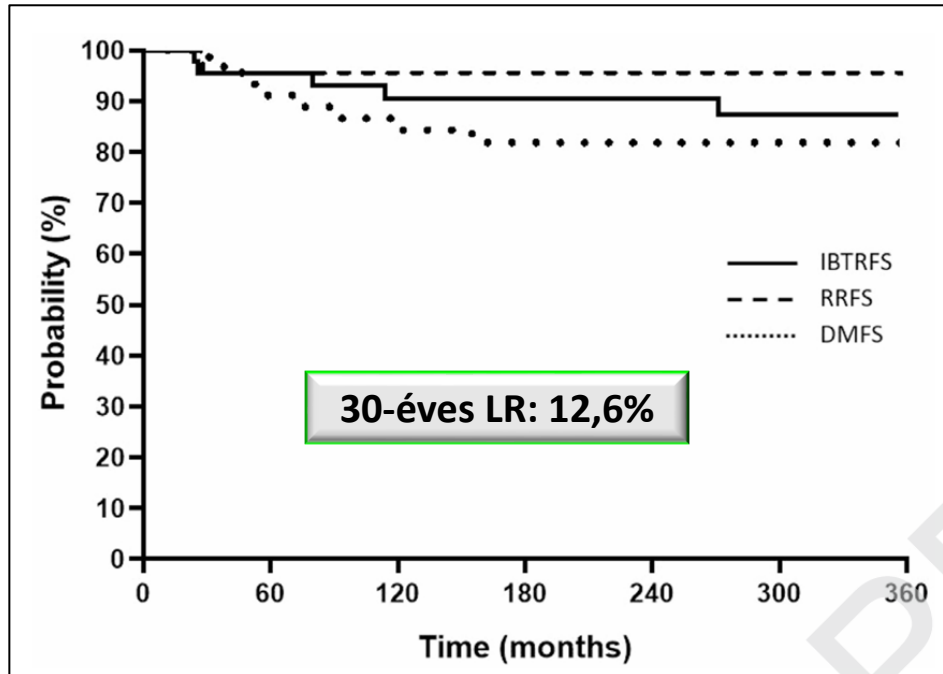
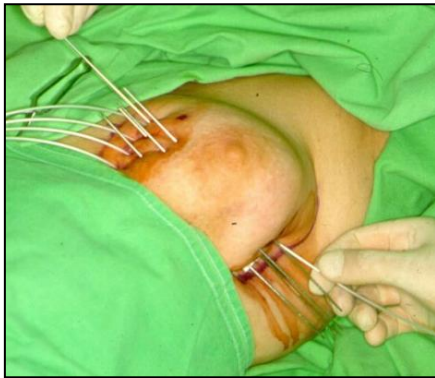
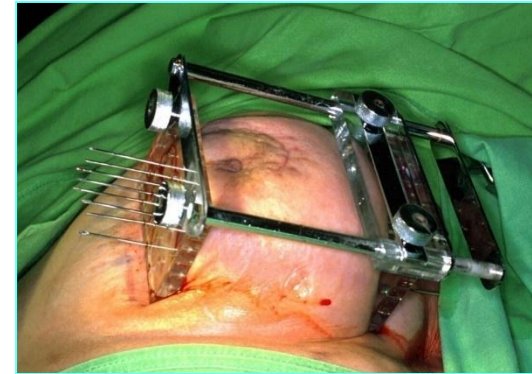
OOI fázis 2 APERT vizsgálat – 30-éves eredmények



Incidence of first events.

Event	Study population (n=45)
<i>Local recurrence</i>	5 (11.1%)
TR/MM	0 (0%)
EBF	5 (11.1%)
<i>Regional recurrence</i>	2 (4.4%)
Axillary recurrence	2 (4.4%)
Others	0 (0%)
<i>Distant metastasis</i>	5 (11.1%)
<i>Any first relapse^a</i>	12 (26.7%)
<i>Contralateral breast cancer</i>	1 (2.2%)
<i>Second primary malignancy</i>	5 (15.6%)
<i>Non-breast cancer death</i>	9 (20.0%)

TR/MM = true recurrence/marginal miss; EBF = elsewhere breast failure.

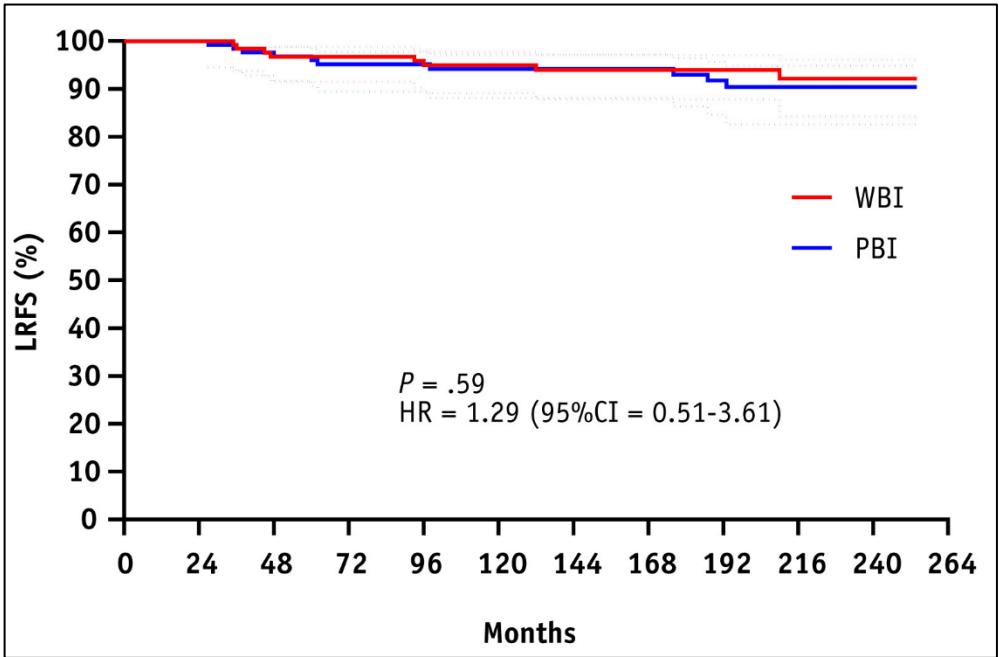
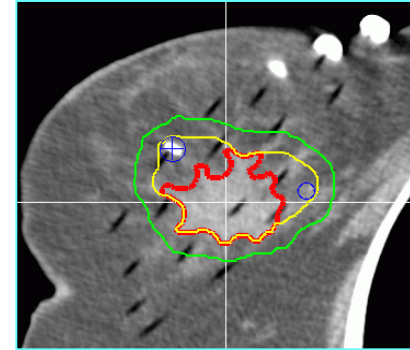


OOI randomizált APERT vizsgálat – 20-éves eredmények



Breast-Conserving Surgery Followed by Partial or Whole Breast Irradiation: Twenty-Year Results of a Phase 3 Clinical Study

Csaba Polgár, MD, PhD, MSc, DSc,^{*,†} Tibor Major, PhD, DSc,^{*,†}
 Zoltán Takácsi-Nagy, MD, PhD,^{*,†} and János Fodor, MD, PhD, DSc[†]



	TERT	APERT	p-érték
LR	7,9%	9,6%	0,59
Ellenoldali emlőrák	14,3%	7,6%	0,57
Regionális recidíva	5,7%	4,5%	0,56
Távoli áttét	14,6%	11,4%	0,39
DFS	78,3%	79,7%	0,75
OS	59,7%	59,5%	0,90
CSS	88,1%	92,6%	0,31
Kiváló/jó kozmetikai eredmény	59,5%	79,2%	0,0007

Accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy compared with whole-breast irradiation with boost for early breast cancer: 10-year results of a GEC-ESTRO randomised, phase 3, non-inferiority trial

Lancet Oncol 2023; 24: 262–272

Vratislav Strnad*, Csaba Polgár*, Oliver J Ott, Guido Hildebrandt, Daniela Kauer-Dorner, Hellen Knauerhase, Tibor Major, Jaroslaw Eyczek, Jose Luis Guinot, Cristina Gutierrez Miguelez, Pavel Slampa, Michael Allgauer, Kristina Lössl, Bülent Polat, Rainer Fietkau, Annika Schlamann, Alexandra Resch, Anna Kulik, Leo Arribas, Peter Niehoff, Ferran Guedea, Jürgen Dunst, Christine Gall, Wolfgang Uter, on behalf of the Groupe Européen de Curiethérapie and European Society for Radiotherapy and Oncology

Besorolási feltételek emlőmegtartó műtét után:

≥ 40 éves életkor,

pTis vagy pT1–2a (tumor méret ≤ 3 cm), pN0/pNmi M0

Ép sebészi szél ≥ 2 mm, LVI neg., EIC neg.

Randomizáció

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

5 év n=633

10 év n= 414

5 év n=551

10 év n=358

**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)

**Teljes Emlő RadioTerápia
(TERT)**

50 Gy + 10 Gy tumorágy boost

Eredmények – Azonos oldali emlő recidíva („as treated” analízis)

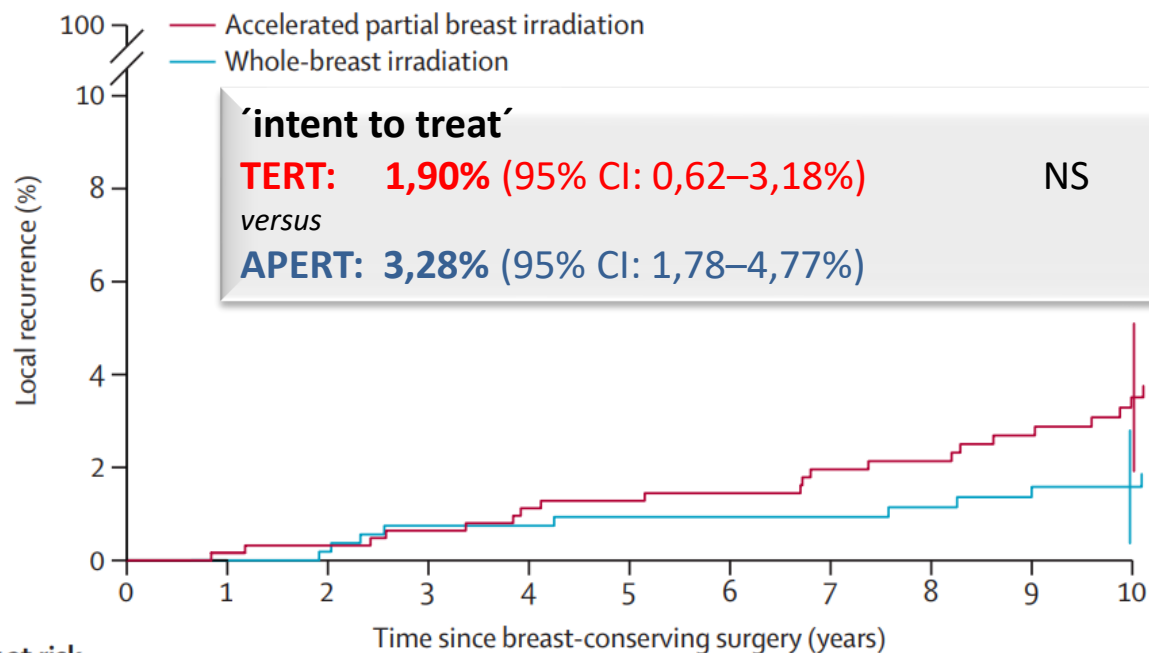
‘as treated’

TERT: 1,58% (95% CI: 0,37–2,80%)

NS

versus

APERT: 3,51% (95% CI: 1,99–5,03%)



‘intent to treat’

TERT: 1,90% (95% CI: 0,62–3,18%)

NS

versus

APERT: 3,28% (95% CI: 1,78–4,77%)

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Number at risk (number censored)											
Accelerated partial breast irradiation	633	624 (8)	616 (15)	602 (27)	596 (30)	580 (45)	549 (75)	526 (95)	490 (130)	453 (164)	376 (236)
Whole-breast irradiation	551	537 (14)	530 (20)	516 (31)	507 (40)	490 (56)	471 (75)	447 (99)	421 (124)	399 (145)	315 (227)

A különbség ($LR_{[APERT]} - LR_{[TERT]}$) a 10-éves lokális recidíva arányban **1,93%** (95% CI: -0,018 – 3,87%).

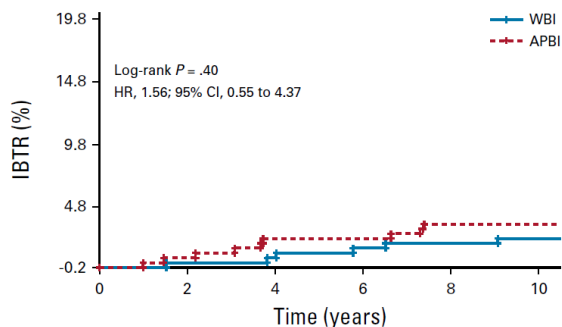
Non-inferioritás az elsődleges végpont vonatkozásában megerősítést nyert!

APERT külső sugárkezeléssel– Randomizált vizsgálatok eredményei

FLORANCE trial (2015)

25 x 2 Gy
TERT

5 x 6 Gy
IMRT-APERT



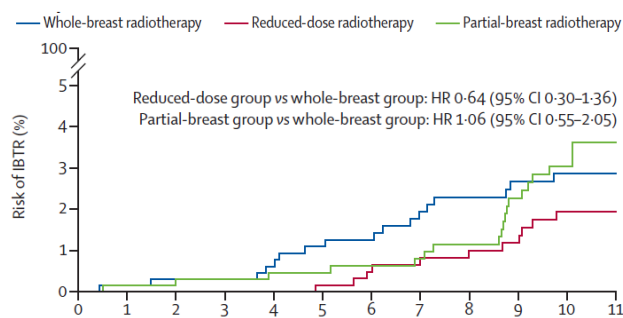
Kezelési idő: **10 nap**
Alacsony toxicitás, jó kozmetikai
eredmény

Livi L et al. Eur J Cancer. 2015 51:451-463

IMPORT-LOW trial (2017)

15 x 2.67 Gy
TERT

15 x 2.67Gy
IMRT-APERT



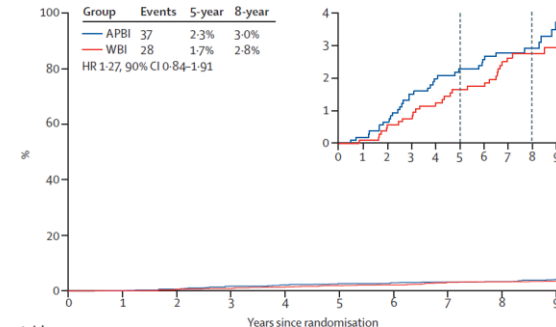
Kezelési idő: **19 nap**
Alacsony toxicitás, jó kozmetikai
eredmény

Coles C et al. Lancet. 2017 390:1048-1060

RAPID trial (2019)

25 x 2 Gy or
15 x 2.67 Gy
TERT

10 x 3.85 Gy
3D-KRT-APERT
twice-a-day

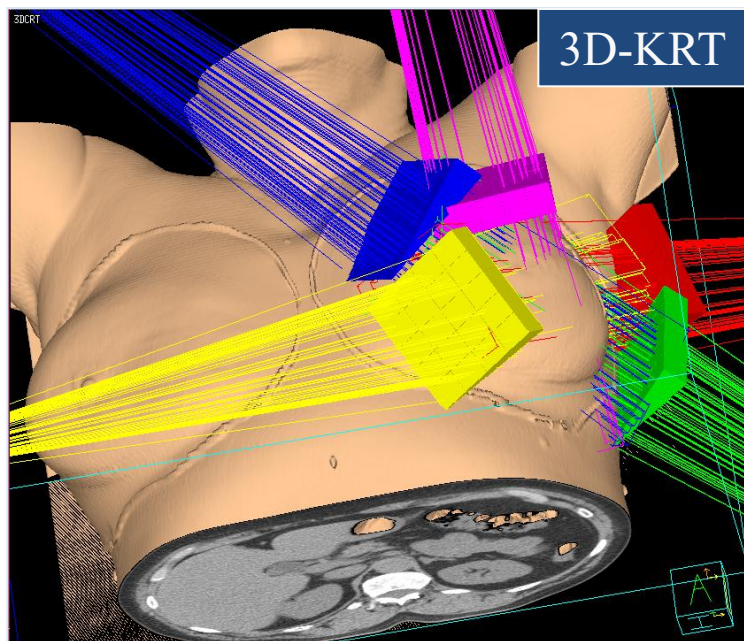
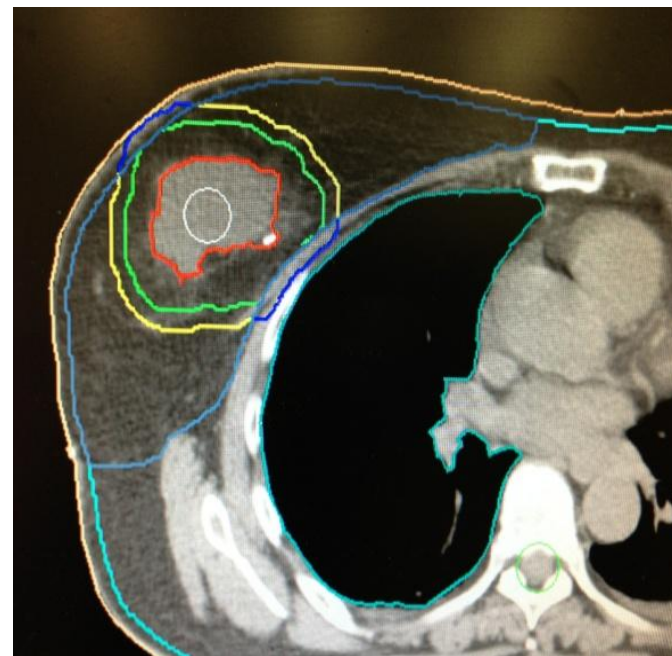


Kezelési idő: **5 nap**
Magas toxicitás és rosszabb
kozmetikai eredmény

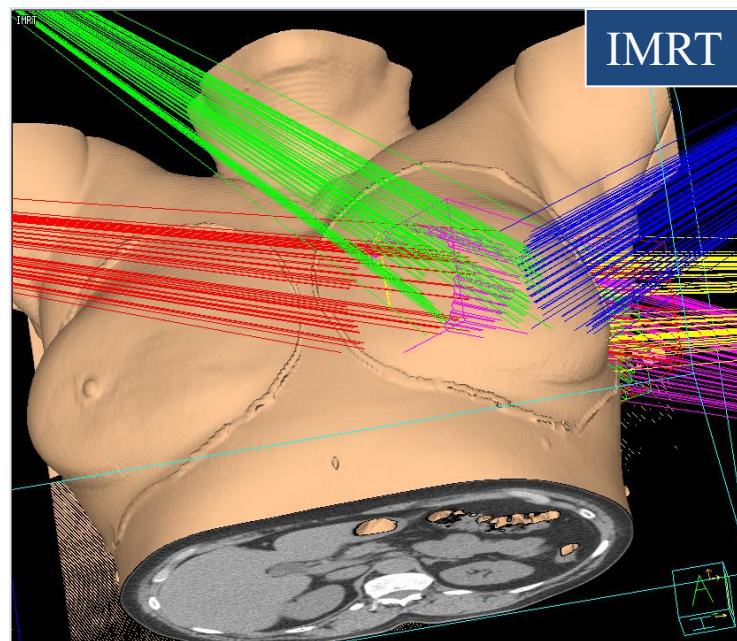
Whelan T et al. Lancet. 2019 394:2165-2172

APERT külső sugárkezeléssel – OOI szekvenciális fázis II vizsgálat

- 3D-KRT – 44 beteg (2006-2010)
- IMRT + IGRT – 61 beteg (2011-2014)
- Dózis: 36,9 Gy (9 x 4,1 Gy/5 nap)
- CTV = tumorágy + 2 cm – ép sebészi szél
- PTV = CTV + 5 mm



Strahlenther Onkol 2014;190:444-50

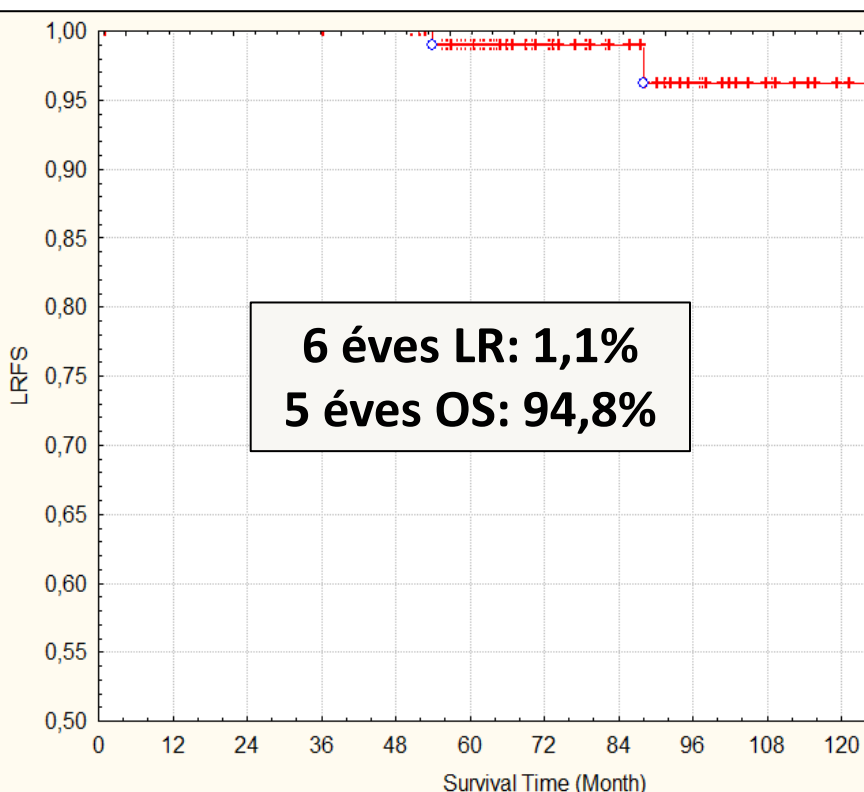


Strahlenther Onkol 2017;193:70-9

APERT külső sugárkezeléssel – OOI szekvenciális fázis II vizsgálat

Események incidenciája a kezelés függvényében

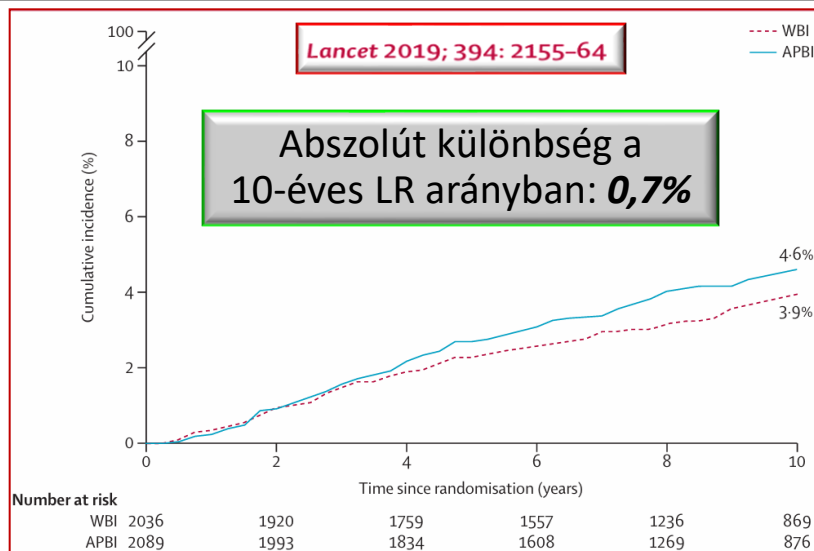
Lokális recidívamentes túlélés
 Medián követési idő: 6,5 év



Kozmetikai eredmény és késői mellékhatások

Változó	3D-KRT (n=43)	IG-IMRT (n=60)
Kozmetikai eredmény		
Kiváló/jó	36 (83,7%)	60 (100%)
Megfelelő/rossz	7 (16,3%)	0 (0%)
Bőr mellékhatás		
G0	38 (88,4%)	50 (83%)
G1	5 (11,6%)	10 (17%)
G2	0 (0%)	0 (0%)
G3	0 (0%)	0 (0%)
Fibrózis		
G0	20 (46,5%)	53 (88%)
G1	19 (44,2%)	7 (12%)
G2	3 (7%)	0 (0%)
G3	1 (2,3%)	0 (0%)

NSABP B-39/RTOG 0413 APERT vizsgálat (n = 4125)



	Number of patients		Number of events		Hazard ratio (95% CI)	10-year cumulative incidence		P _{interaction}
	WBI	APBI	WBI	APBI		WBI	APBI	
Menopausal status								
Premenopausal	780	808	30	47	1.47 (0.93-2.34)	4.8%	6.4%	0.28
Postmenopausal	1256	1281	41	43	1.03 (0.67-1.58)	3.5%	3.5%	
Intent to receive chemotherapy								
No	1449	1487	56	66	1.14 (0.80-1.63)	4.1%	4.5%	0.38
Yes	587	602	15	24	1.51 (0.79-2.88)	3.7%	4.8%	
Disease stage								
DCIS	498	514	29	32	1.01 (0.61-1.68)	6.5%	6.0%	0.48
Invasive N0	1330	1359	38	50	1.31 (0.85-2.00)	3.2%	4.1%	
Invasive N1	208	216	4	8	1.91 (0.57-6.34)	2.8%	4.7%	
Hormone receptor status								
Positive ER, PR, or both	1655	1699	48	68	1.32 (0.91-1.92)	3.2%	4.2%	0.30
Negative for ER and PR	381	390	23	22	0.98 (0.54-1.77)	7.2%	6.5%	
Invasive path tumour size								
≤10 mm	567	581	20	11	0.58 (0.27-1.22)	3.9%	2.0%	0.01
11-20 mm	620	641	9	26	2.66 (1.24-5.68)	1.9%	5.0%	
>20 mm	192	185	8	10	1.34 (0.52-3.46)	5.1%	5.6%	
Invasive cancer risk group								
Low-risk invasive	384	376	9	10	1.12 (0.46-2.76)	2.3%	2.7%	0.81
All other invasive	993	1025	28	37	1.26 (0.77-2.08)	3.8%	4.2%	

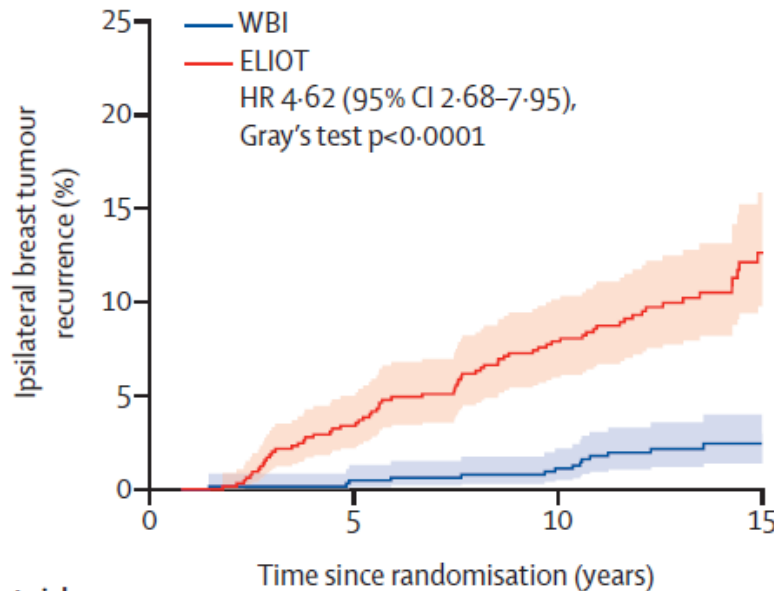
Favours APBI Favours WBI

Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial

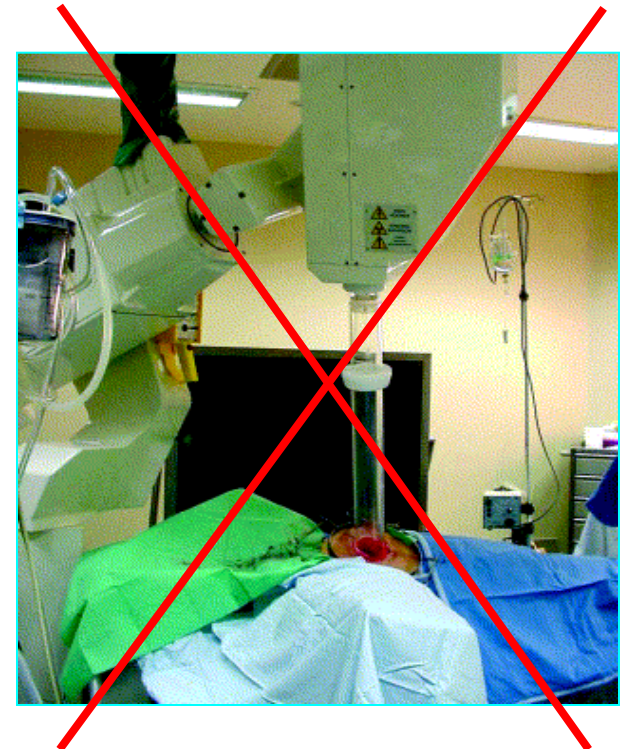
Roberto Orecchia, Umberto Veronesi*, Patrick Maisonneuve, Viviana Enrica Galimberti, Roberta Lazzari, Paolo Veronesi, Barbara Alicja Jereczek-Fossa, Federica Cattani, Claudia Sangalli, Alberto Luini, Pietro Caldarella, Marco Venturino, Daniele Sances, Stefano Zurrada*, Giuseppe Viale, Maria Cristina Leonardi†, Mattia Intra†

Lancet Oncol 2021; 22: 597–608

15-éves LR ELIOT: 12,6% (95% CI: 9,8-15,9%)
 versus
 15-éves LR WBRT: 2,4% (95% CI: 1,4-4,0%)



Number at risk (number censored)		0	5	10	15
ELIOT	651 (0)	563 (2)	474 (27)	126 (324)	
WBRT	654 (0)	578 (6)	492 (43)	160 (329)	



Effect of Delayed Targeted Intraoperative Radiotherapy vs Whole-Breast Radiotherapy on Local Recurrence and Survival

Long-term Results From the TARGIT-A Randomized Clinical Trial in Early Breast Cancer

JAMA Oncol. 2020;6(7):e200249

Jayant S. Vaidya, MBBS, MS, DNB, PhD; Max Bulsara, PhD; Christobel Saunders, MBBS; Henrik Flyger, MD; Jeffrey S. Tobias, MD; Tammy Corica, PhD;

Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial

BMJ2020;370:m2836

Jayant S Vaidya,¹ Max Bulsara,² Michael Baum,¹ Frederik Wenz,³ Samuele Massarut,⁴

Table 2. Twelve-Year Kaplan-Meier Estimates of Outcomes Measures for TARGIT-IORT vs EBRT

Outcomes	Delayed TARGIT-IORT (n = 581)		EBRT (n = 572)		Significance test for the full follow-up	
	Events	Kaplan-Meier estimates (95% CI)	Events	Kaplan-Meier estimates (95% CI)	HR (95% CI)	P value
Local recurrence-free survival^a						
Estimate					0.75 (0.57-1.003)	.052
5-y	41	92.87 (90.44-94.70)	19	96.63 (94.77-97.84)		
10-y	98	80.16 (76.19-83.54)	72	84.36 (80.51-87.51)		
12-y	106	75.30 (70.13-79.72)	79	78.38 (72.32-83.27)		

LR IORT: 41

LR TERT: 19

Table 2 | Analysis of non-inferiority by using binomial proportions and Kaplan-Meier estimates

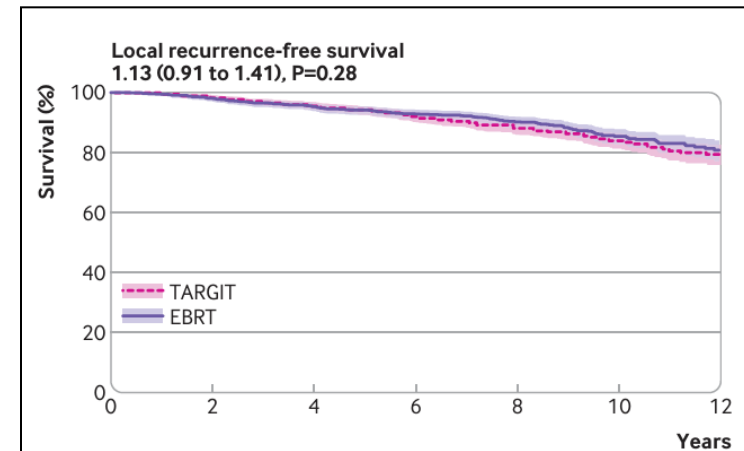
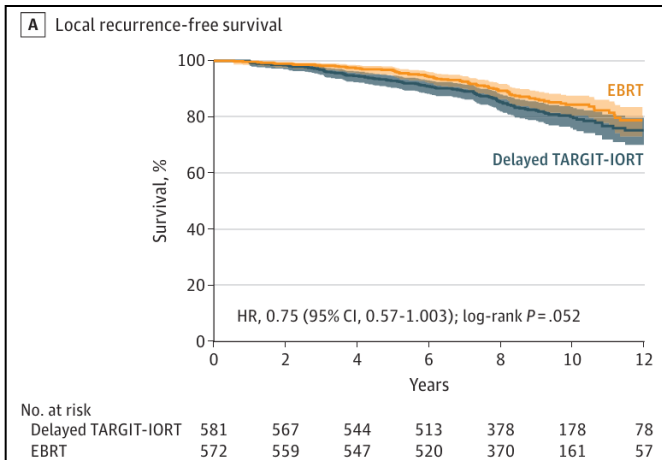
Analysis	TARGIT-IORT	EBRT
Intention-to-treat analysis (n=1140; n=1158)		
Binomial proportions of five year local recurrence (%)	2.11	0.95
Difference (%; 90% CI; 95% CI)	1.16 (0.32 to 1.99; 0.15 to 2.16)	
Kaplan-Meier estimates of local recurrence at five year complete follow-up (%; SE)	2.23 (0.45)	1.02 (0.31)
Difference (%; 90% CI; 95% CI)	1.21 (0.47 to 1.95; 0.33 to 2.09)	
Per protocol analysis (n=1027; n=1065)		
Binomial proportions of five year local recurrence (%)	2.24	0.94
Difference (%; 90% CI; 95% CI)	1.30 (0.40 to 2.20; 0.23 to 2.38)	
Kaplan-Meier estimates of local recurrence at five year complete follow-up (%; SE)	2.36 (0.49)	0.99 (0.31)
Difference (%; 90% CI; 95% CI)	1.37 (0.36 to 2.18; 0.41 to 2.53)	

Table 3 | Number of events and absolute event rates (percentages) of local recurrence and death

Local recurrence and death	TARGIT-IORT (n=1140)		EBRT (n=1158)	
	≤5 years	>5-19 years	≤5 years	>5-19 years
Local recurrence was invasive with or without DCIS	15 (1.3)	17 (1.5)	9 (0.8)	10 (0.9)
Local recurrence was only DCIS	6 (0.5)	6 (0.5)	1 (0.1)	0
Local recurrence type was unknown* (assumed as invasive for analysis)	3 (0.3)	13 (1.1)	1 (0.1)	3 (0.3)

LR IORT: 60

LR TERT: 24



Összefoglalás – Randomizált APERT vizsgálatok eredményei

Vizsgálat	Időszak	Beteg #	APERT technika	Medián FUP	LR % APERT vs. TERT	p-érték
Budapest, OOI	1998-2004	258	HDR iBT/ELE	18,2 év	9,6% vs. 7,6% (20 éves arány)	0.59
ELIOT	2000-2007	1306	IORT (ELE)	12,4 év	8,1% vs 1,1% (10 éves arány)	<0.0001
TARGIT-A	2000-2012	2298	IORT (50 kV-X)	8,6 év	2,4% vs 1,0%	0.28
GEC-ESTRO	2004-2009	1184	HDR iBT	10,4 év	3,5% vs 1,6% (10 éves arány)	0.074
Firenze, Italy	2005-2013	520	IMRT	10,7 év	3,7% vs. 2,5% (10 éves arány)	0.40
IMPORT-LOW	2006-2011	2016	IMRT	10 év	3% vs. 2,8% (10 éves arány)	NS
NSABP-B39/ RTOG-0413	2005-2013	4125	3D-KRT/HDR iBT/ MammoSite	10,2 év	4,6% vs. 3,9% (10 éves arány)	NS
Barcelona	NR	102	3D-KRT	5 év	0% vs. 0%	NS
RAPID	2006-2011	2135	3D-KRT	8,6 év	3,0% vs. 2,8% (8 éves arány)	NS
DBCg	2009-2016	865	3D-KRT	7,6 év	3,1% vs.1,7% (10 éves arány)	0.30
Total:	1998-2016	14809		5-18,2 év	0-9,6% vs. 0-7,6%	

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

Sugárterápiás kezelési irányelvek - Korai invazív emlőrák

- Az akcelerált parciális emlő radioterápia (APERT) klinikai vizsgálaton kívül is választható alternatívája lehet a teljes emlő besugárzásnak válogatott, alacsony kockázatú esetekben (ajánlási kategória: 2A).
- Megfelelő technikával végzett szövetközi brachyterápiával vagy külső sugárkezeléssel (3D-KRT vagy IMRT) a helyi daganatmentesség nem rosszabb, mint teljes emlő besugárzással és a késői mellékhatások aránya sem magasabb (ajánlási kategória: 2A).
- A 3D-KRT-val vagy IMRT-vel végzett APERT-et választó betegeknél vagy a napi egyszeri frakcionálás (15×2,67 Gy 3 hét alatt) választandó 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 (ajánlási kategória: 2B).
- Napi kétszeri frakcionálás esetén a céltérfogat volumenét javasolt 160 cm³ alatt tartani (ajánlási kategória: 2B).

Frissített GEC-ESTRO APERT indikációs kritériumok (2025)

Változás: ←

Klinikai vizsgálaton kívül
is kezelhető betegek

Magas kockázatú betegek,
akiknél az APERT ellenjavallt

GEC-ESTRO ajánlás az APERT-ra alkalmas betegek beválasztásához.

Tulajdonság

- Életkor ←
- Szövettan ←
- Társult LCIS
- DCIS ←
- Differenciáltsági fokozat
- Tumorméret
- Sebészi szél ←
- Multicentricitás
- Multifokális
- EIC
- LVI ←
- Luminal A és B tumorok ←
- HER-2 státusz* ←
- Tripla neg. státusz ←
- Nyirokcsomó státusz† ←
- BRCA 1-2 mutáció
- Neoadj. kemoterápia

Alkalmas beteg

- >40 év ☺
- Bármely invazív cc. (ILC is) ☺
- Megengedett
- Megengedett ☺
- Bármilyen
- pTis-1-2 (≤30 mm)
- Negatív (NSABP kritérium alapján) ☺
- Unicentrikus
- Unifokális vagy multifokális
(2 cm-en belül az index léziótól)
- Nem megengedett
- Legfeljebb fokális ☺
- Megengedett
- Bármilyen* ☺
- Nem megengedett
- pN0 or pN1mi† (SLNB vagy ABD) ☺
- Nem megengedett
- Nem megengedett

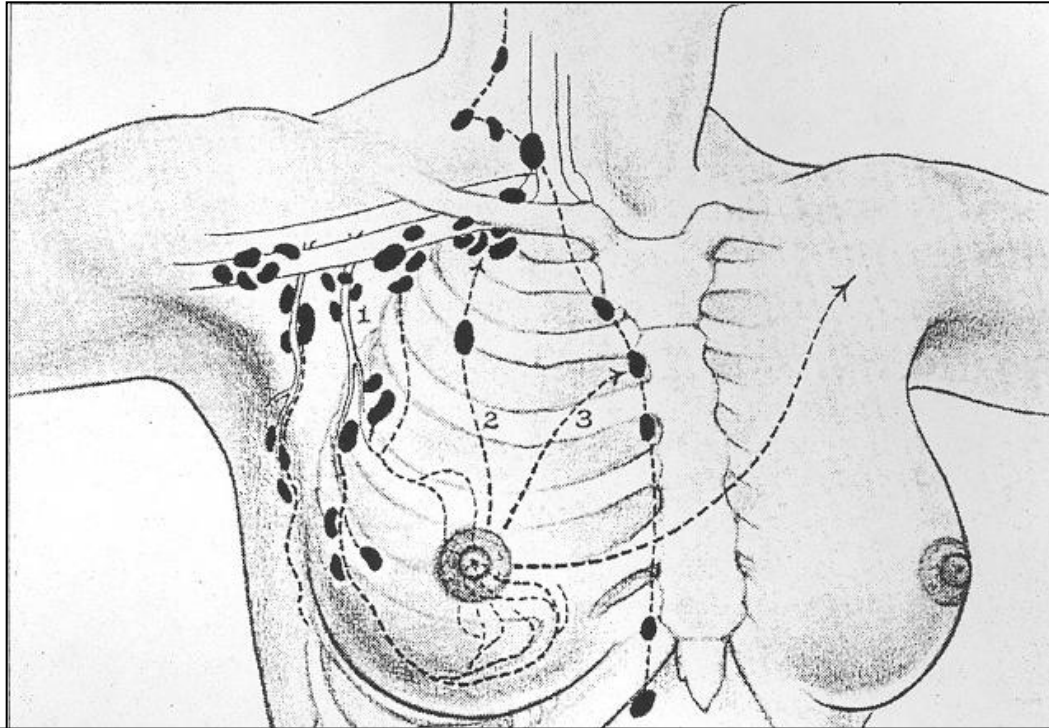
Nem alkalmas beteg

- ≤40 év
-
-
-
-
- pT2 (>30 mm), pT3, pT4
- Pozitív
- Multicentrikus
- Multifokális
(>2 cm az index léziótól)
- EIC-pozitív
- Extenzív
-
-
- Tripla negatív tumor ☺
- pNx; ≥pN1a (SLNB vagy ABD)
- Mutáns
- Neoadj. kezelésben részesült

*HER-2 pozitív beteg kezelhető amennyiben posztoperatív HER-2-gátló kezelést kap

† A korlátozott evidenciákra tekintettel egyéni döntés szükséges pN1mi nyirokcsomó státusznál

Az emlő nyirokelvezetése



1. Hónalji nycs.-k 2. Supraclavicularis nycs.-k; 3. Parasternalis nycs.-k

Események alacsony incidenciája:

- axilláris recidívák aránya: 0-3%
- supraclavicularis áttét aránya: 6-12%
- parasternalis áttét aránya: < 1%

Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials

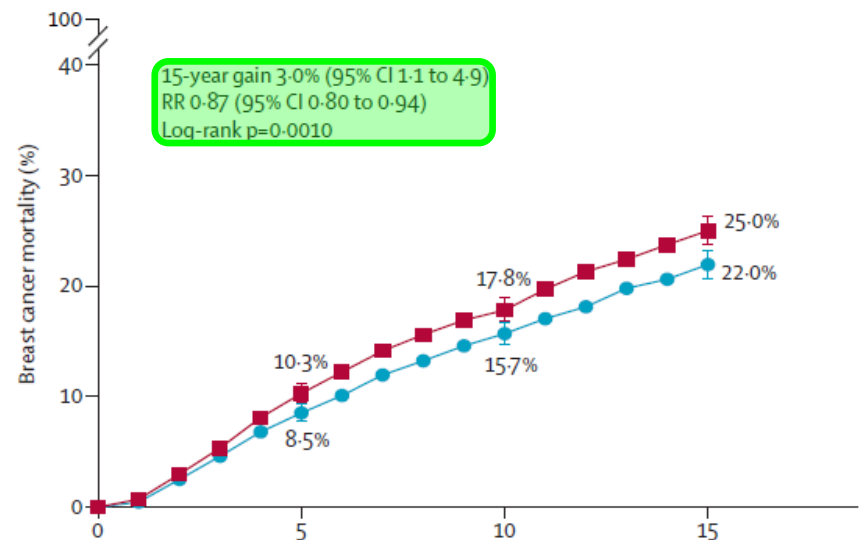
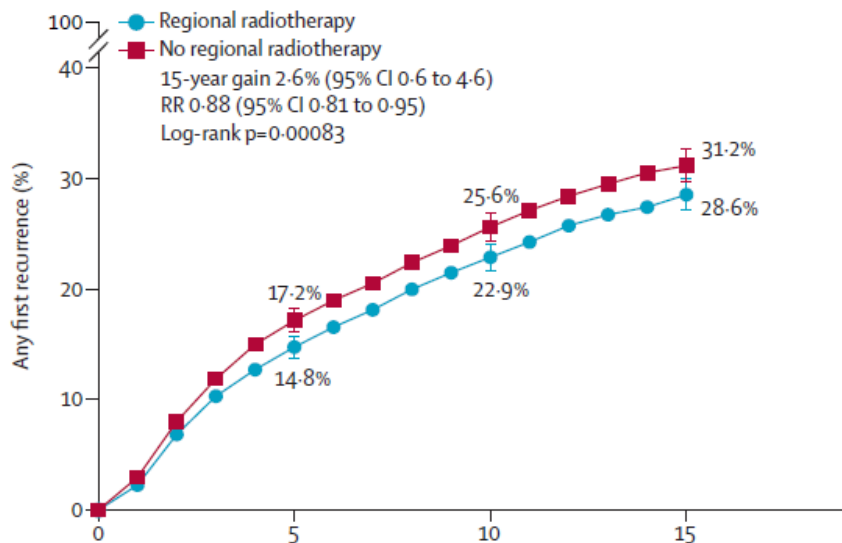
Lancet. 2023;402:1991-2003.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

8 újabb vizsgálat (1989-2008, 12.167 beteg) és
8 régebbi vizsgálat (1961-1978, 2.157 beteg).

A regionális sugárkezelés főleg modern
technikával kivitelezve növeli az emlőrák-
specifikus túlélést és csökkenti az összes kiújulást.

	Regional radiotherapy	No regional radiotherapy	Gain from regional radiotherapy
Any recurrence			
pN0	19.0%	21.3%	2.3%
pN1-3	25.6%	28.5%	2.9%
pN4+	46.8%	51.1%	4.3%
Breast cancer mortality			
pN0	10.9%	12.5%	1.6%
pN1-3	20.3%	23.0%	2.7%
pN4+	40.5%	45.0%	4.5%

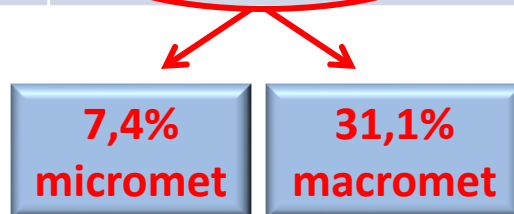


Regionális RT pozitív SLNB és ALND elmaradása után?

- ACOZOG Z-0011 (n=856)
 - pN1(sn) → ALND vs. OBS → Ax. rec. % 0,5 vs 0,9 OS % 91,8 vs 92,5
- IBCSG-23-01 (n=931)
 - pN1mi(sn) → ALND vs. OBS → 0,2 vs 1,1 97,6 vs 97,5
- AATRM 048/13/2000 (n=233)
 - pN1mi(sn) → ALND vs. OBS → 0,9 vs 1,7 99,2 vs 100
- 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 → 1,6 vs 1,7 82,4 vs 88,7

Pozitív nem-SLN aránya az ALND karon

Vizsgálat	Pozitív nem-SLN	≥4 poz. nycs.
ACOSOG Z-011	27,3%	13,7%
IBCSG 23-01	13%	2%
AATRM048/13/2000	13%	<1,8%
AMAROS	33%	8% (nem-SLN)
OTOASOR	38,5%	22%



Sugárterápiás irányelvek
szerint RNI szükséges!

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:

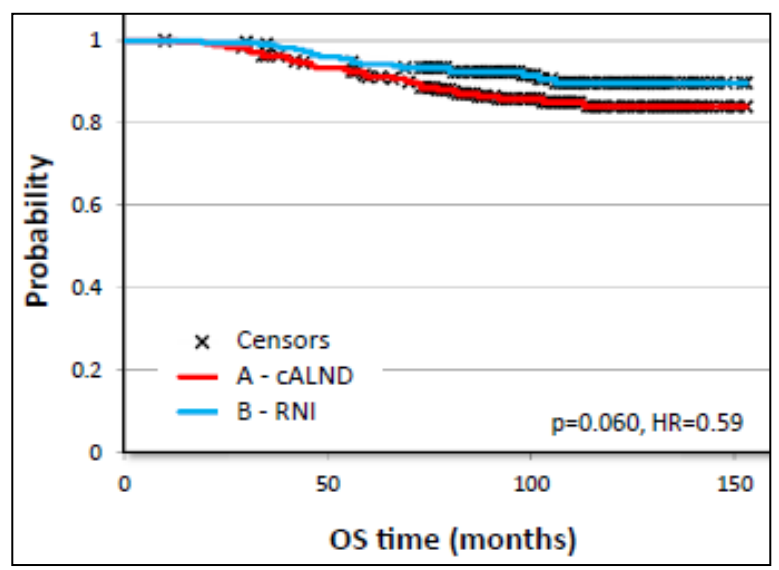
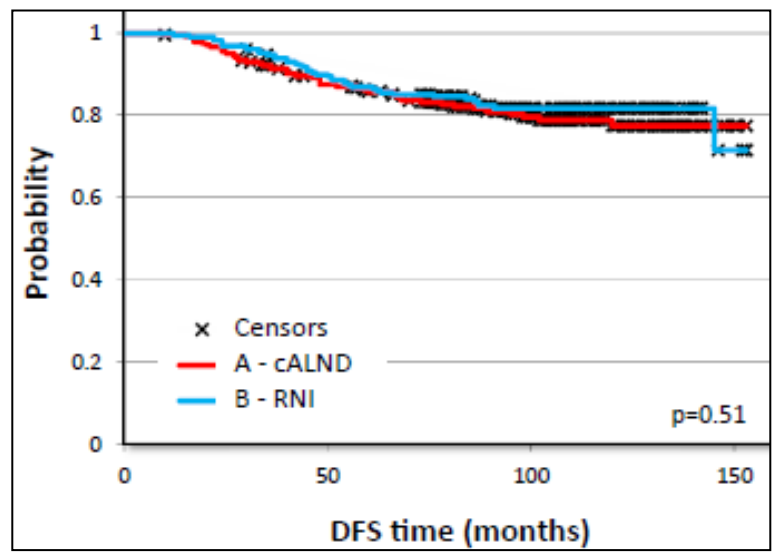
EJSO 43 (2017) 672–679

A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial

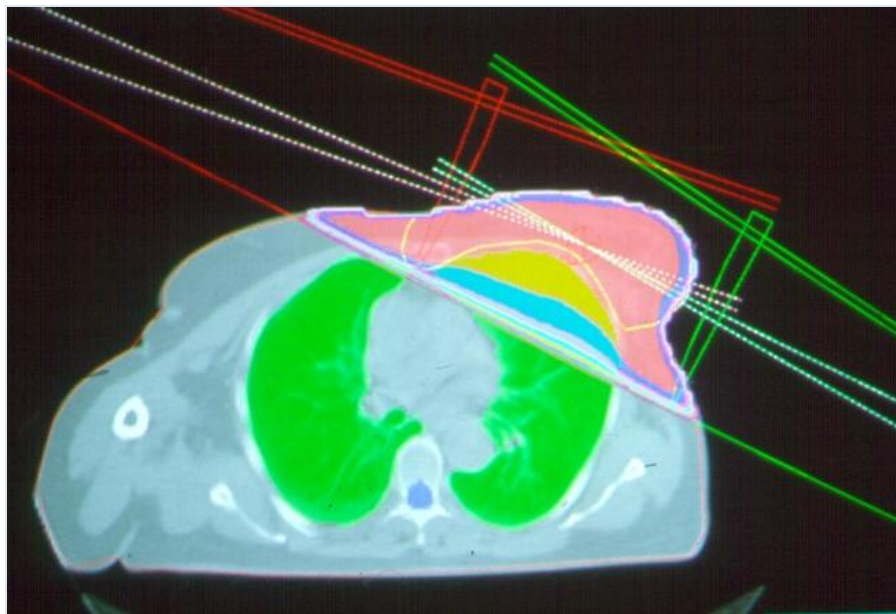
Á. Sávolt^{a,*}, G. Péley^{b,†}, C. Polgár^c, N. Udvarhelyi^d, G. Rubovszky^d, E. Kovács^e, B. Győrffy^f, M. Kásler^a, Z. Mátrai^a

Axillary recurrence and survival.

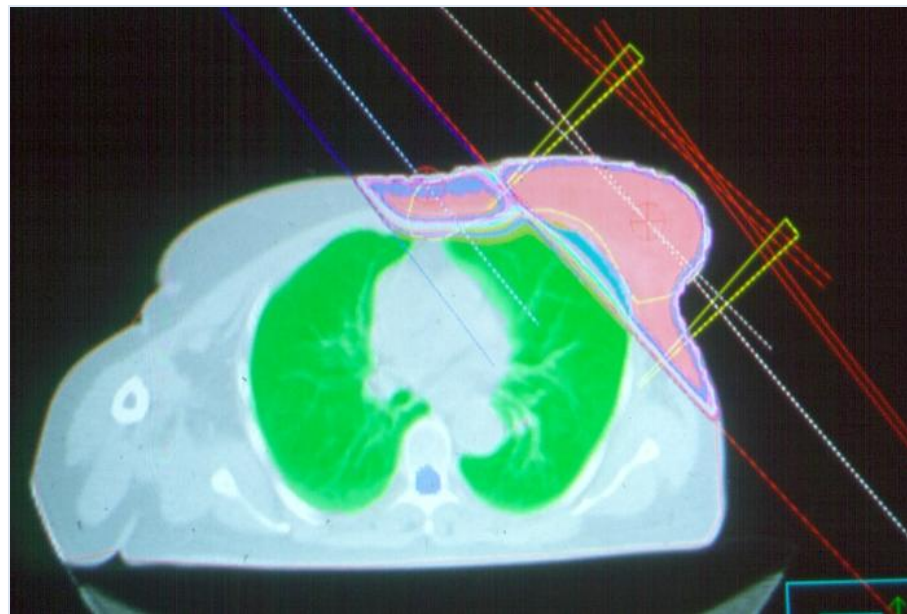
Treatment arm	Arm A	Arm B	p
Axillary recurrence			
Total number (%)	5 (2.0)	4 (1.7)	1.00
Isolated number (%)	1 (0.4)	2 (0.8)	0.61
Survival at 8 years			
Overall survival number (%)	190 (77.9)	195 (84.8)	0.060
Disease-free survival number (%)	176 (72.1)	178 (77.4)	0.51
Alive with recurrence number (%)	14 (5.7)	17 (7.0)	
Died of breast cancer number (%)	34 (13.9)	20 (8.7)	
Died of other cause number (%)	20 (8.2)	15 (6.5)	



Parasternalis nyirokcsomók sugárkezelése



Mély tangenciális mező



Direkt parasternális mező

Parasternalis és medialis supraclavicularis régió besugárzásának értéke – EORTC 22922/10925 randomizált vizsgálat
 1996 – 2004 (n=4004 beteg); Medián követési idő: 15,7 év

**St. I-III.
 pN+ és/vagy mediális - centrális Q**



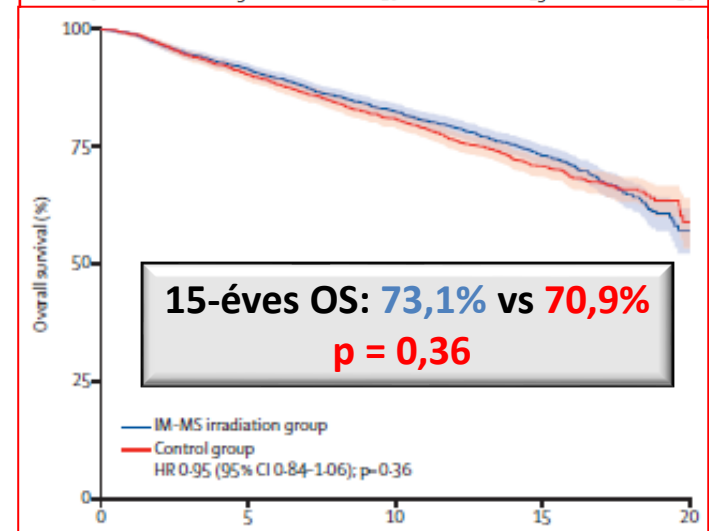
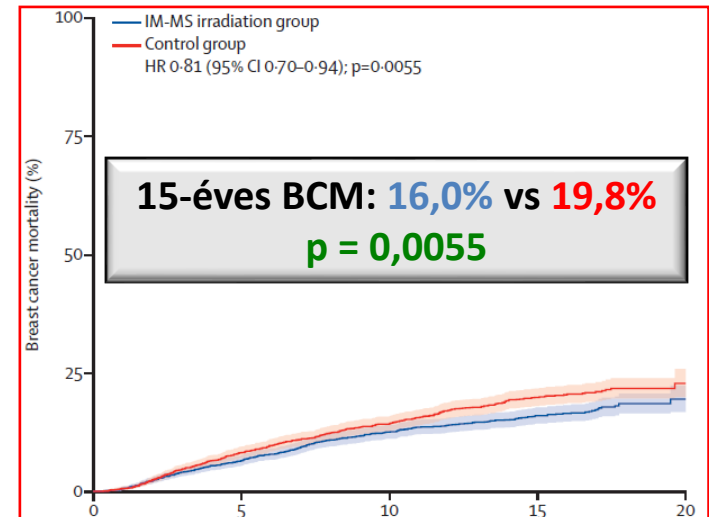
15-éves OS:	73,1%	<u>versus</u>	70,9% (p=0,36)
15-éves DFS:	60,8%		59,9% (p=0,18)
15-éves MFS:	70,0%		68,2% (p=0,18)
15-éves LRR:	24,5%		27,1% (p=0,024)
15-éves emlőrák spec. halál:	16,0%		19,8% (p=0,0055)

Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial

Lancet Oncol 2020; 21: 1602-10

Philip M Poortmans, Caroline Weltens, Catherine Fortpied, Carine Kirkove, Karine Peignaux-Casasnovas, Volker Budach, Femke van der Leij, Ernest Vonk, Nicola Weidner, Sofia Rivera, Geertjan van Tienhoven, Alain Fourquet, Georges Noel, Mariacarla Valli, Matthias Guckenberger, Eveline Koiter, Severine Racadot, Roxolyana Abdah-Bortnyak, Erik F Van Limbergen, Antoine Engelen, Peter De Brouwer, Henk Struikmans, Harry Bartelink, for the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups

	IM-MS irradiation group (n=2002)	Control group (n=2002)
Local recurrence	133 (6.6%)	128 (6.4%)
Regional recurrence†	65 (3.2%)	100 (5.0%)
Axillary	35 (1.7%)	48 (2.4%)
Medial supraclavicular	33 (1.6%)	51 (2.5%)
Internal mammary	5 (0.2%)	16 (0.8%)



Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer

Whelan TJ. N Engl J Med. 2015;373:307-16.

Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Ivo A. Olivotto, M.D., Wendy R. Parulekar, M.D., Ida Ackerman, M.D., Boon H. Chua, M.B., B.S., Ph.D., Abdenour Nabid, M.D., Katherine A. Vallis, M.B., B.S., Ph.D., Julia R. White, M.D., Pierre Rousseau, M.D., Andre Fortin, M.D., Lori J. Pierce, M.D., Lee Manchul, M.D., Susan Chafe, M.D., Maureen C. Nolan, M.D., Peter Craighead, M.D., Julie Bowen, M.D., David R. McCready, M.D., Kathleen I. Pritchard, M.D., Karen Gelmon, M.D., Yvonne Murray, B.Sc., Judy-Anne W. Chapman, Ph.D., Bingshu E. Chen, Ph.D., and Mark N. Levine, M.D., for the MA.20 Study Investigators*

N=1832; BCS + ALND; pN+ vagy „high-risk” pN0

50 Gy TERT

50 Gy TERT + RNI:
IMN + SUPRACLAV. + AXILLA

Event	WBI (N=916)	WBI+RNI (N=916)
	<i>no. of patients with event (%)</i>	
Isolated locoregional recurrence	62 (6.8)	39 (4.3)
Local (in breast) only	38 (4.1)	33 (3.6)
Regional only	23 (2.5)*	5 (0.5)†
Local and regional	1 (0.1)*	1 (0.1)†

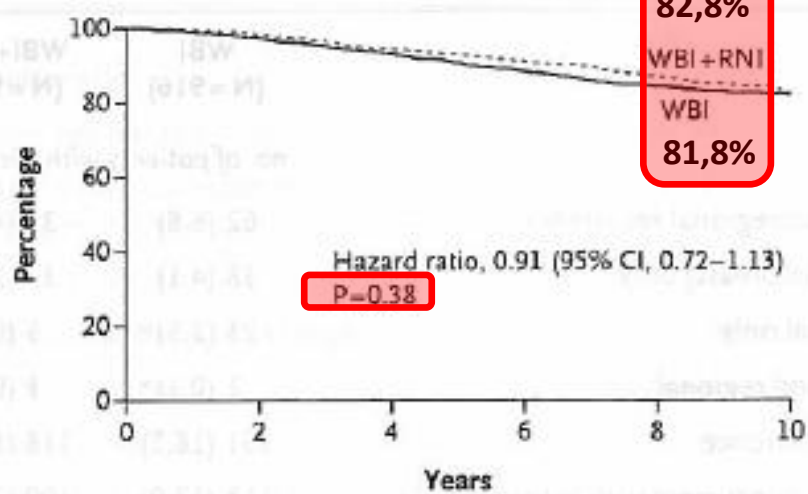
„high-risk” pN0 = pT3, pT2 (<10 nycs.); G3, LVI+, ER-

Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer

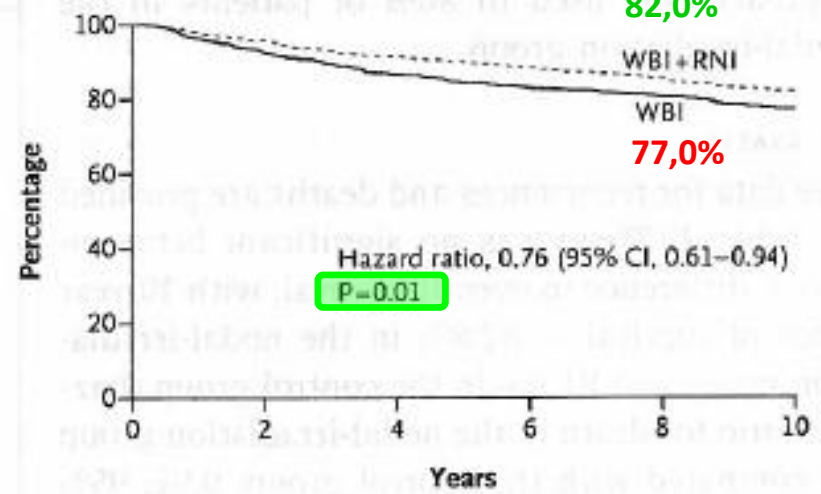
Whelan TJ. N Engl J Med. 2015;373:307-16.

Timothy J. Whelan, B.M., B.Ch., Ivo A. Olivetto, M.D., Wendy R. Parulekar, M.D., Ida Ackerman, M.D.,

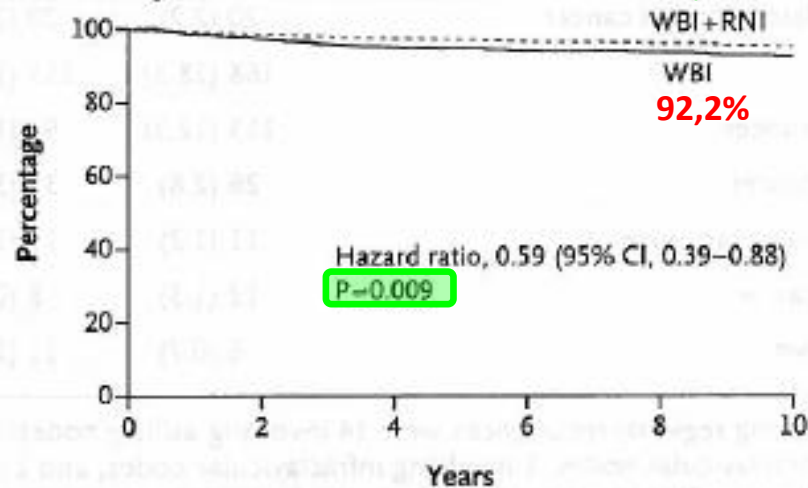
A Overall Survival



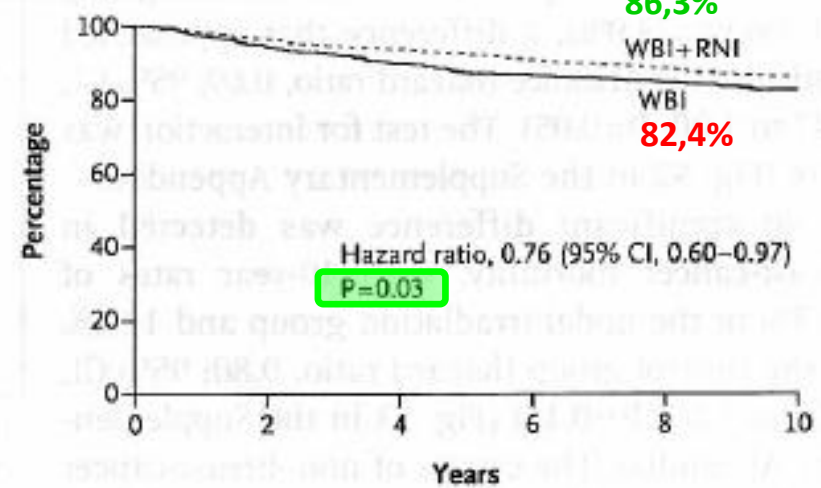
B Disease-free Survival



C Isolated Locoregional Disease-free Survival



D Distant Disease-free Survival



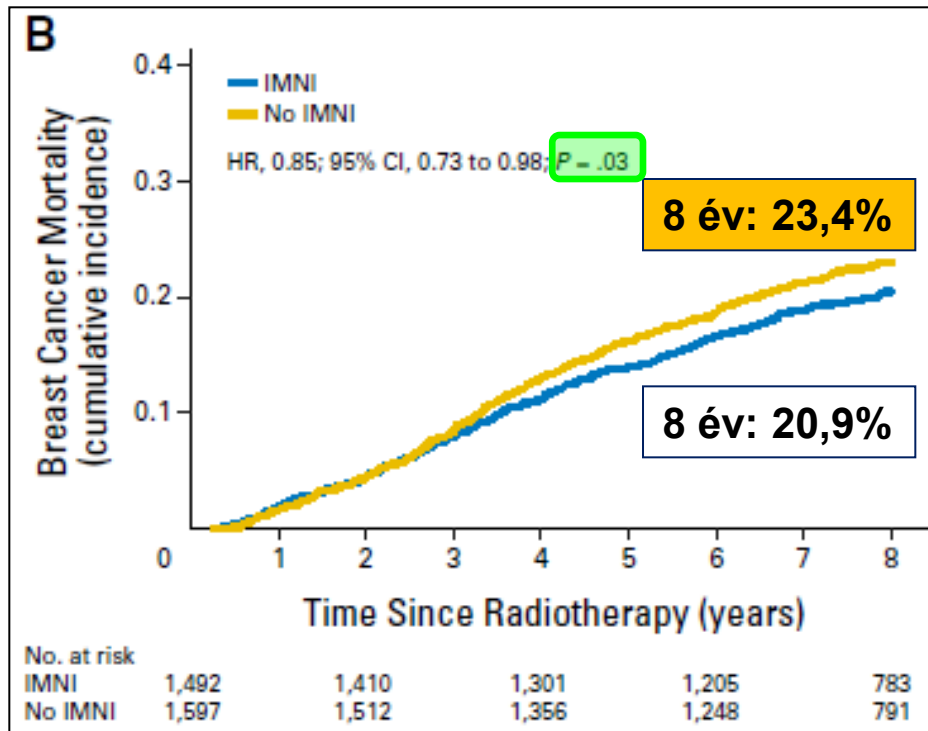
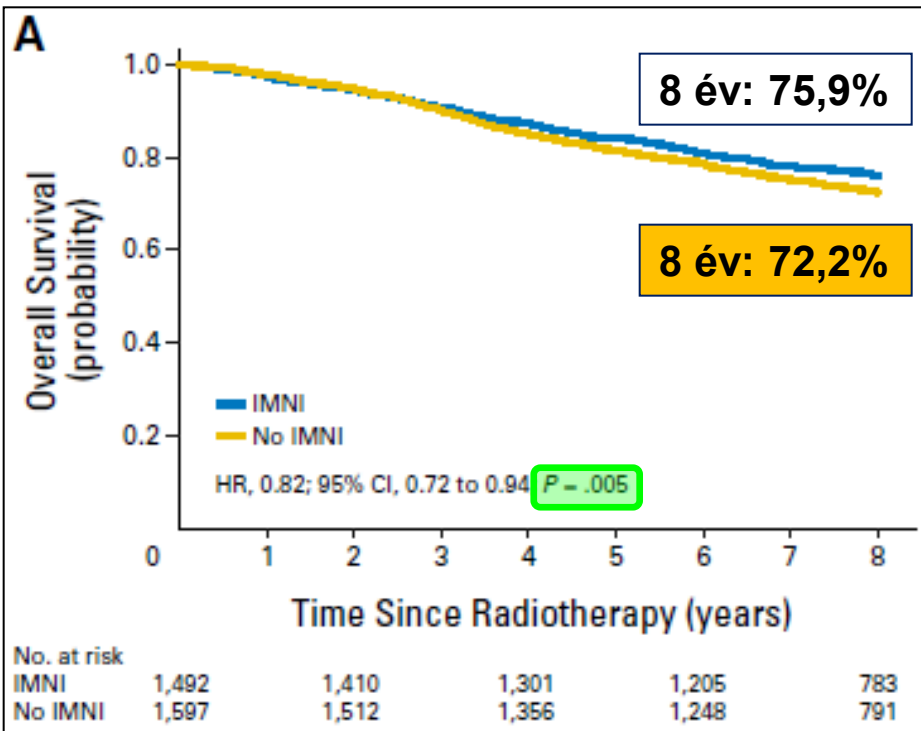
DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer

J Clin Oncol. 2016 34:314-20

Lise Bech Jellesmark Thorsen, Birgitte Vrou Offeren, Hella Danø, Martin Berg, Ingelise Jensen, Anders Navrsted Pedersen, Sune Jürg Zimmermann, Hans-Jürgen Brodersen, Marie Overgaard, and Jens Overgaard

N=3089; BCS vagy MT + ALND; pN+

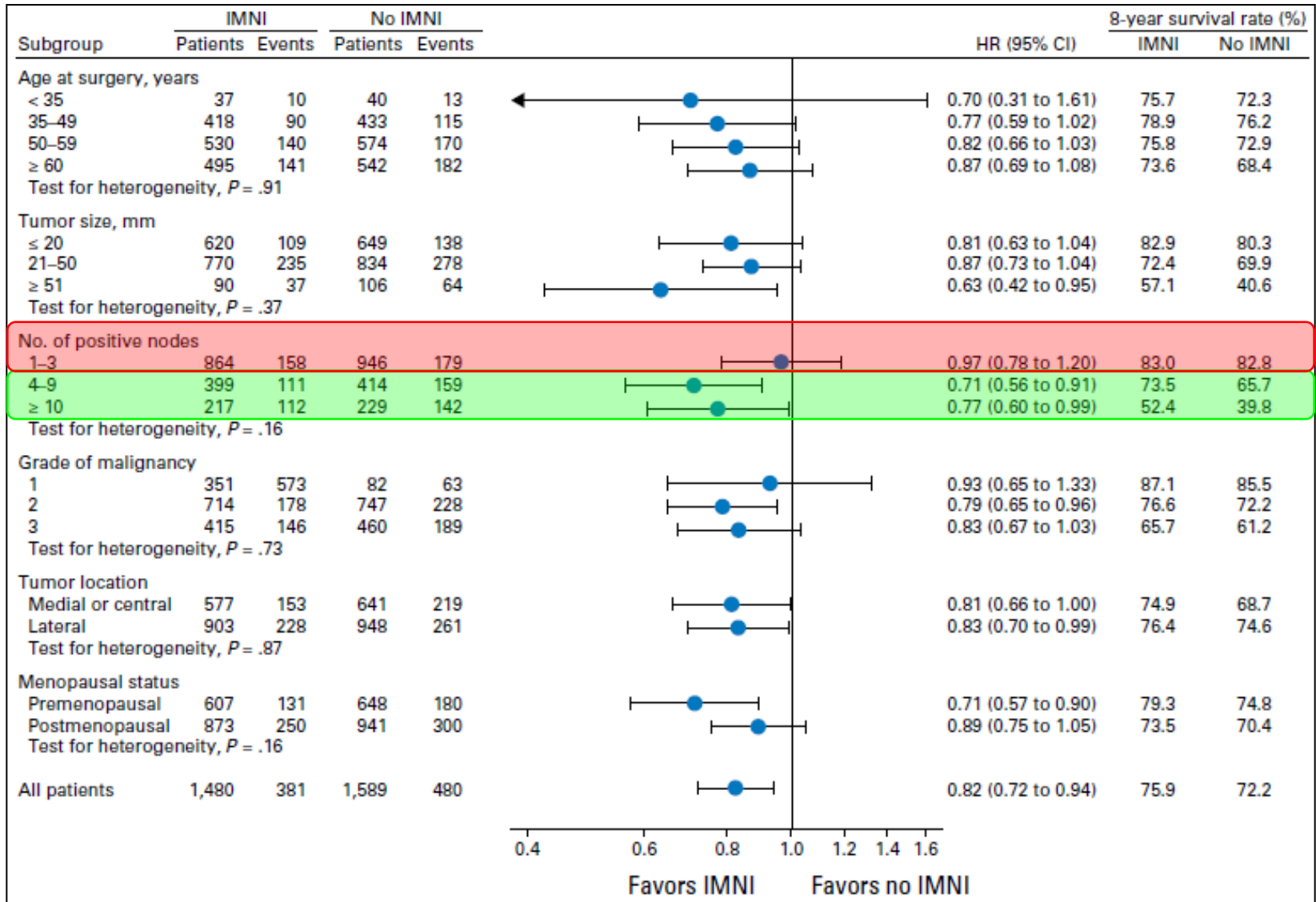
Jobb oldali tu.: IMN RT+ versus Bal oldali tu.: IMN RT-



DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early Node-Positive Breast Cancer

J Clin Oncol. 2016 34:314-20

2003 és 2007 között kezelve; 8,9 év medián követés



Internal Mammary Node Irradiation in Patients With Node-Positive Early Breast Cancer: Fifteen-Year Results From the Danish Breast Cancer Group Internal Mammary Node Study

Lise B.J. Thorsen, MD, PhD^{1,2}; Jens Overgaard, MD, DMSc¹; Louise W. Matthiessen, MD, PhD³; Martin Berg, MSc⁴; Lars Stenbygaard, MD⁵; Anders N. Pedersen, MD, PhD⁶; Mette H. Nielsen, MD, PhD⁷; Marie Overgaard, MD²; and Birgitte Vrou Offersen, MD, PhD^{1,2}; on behalf of the DBCG Radiotherapy Committee

J Clin Oncol 40:4198-4206. © 2022

2003 és 2007 között kezelve; 15 év követés

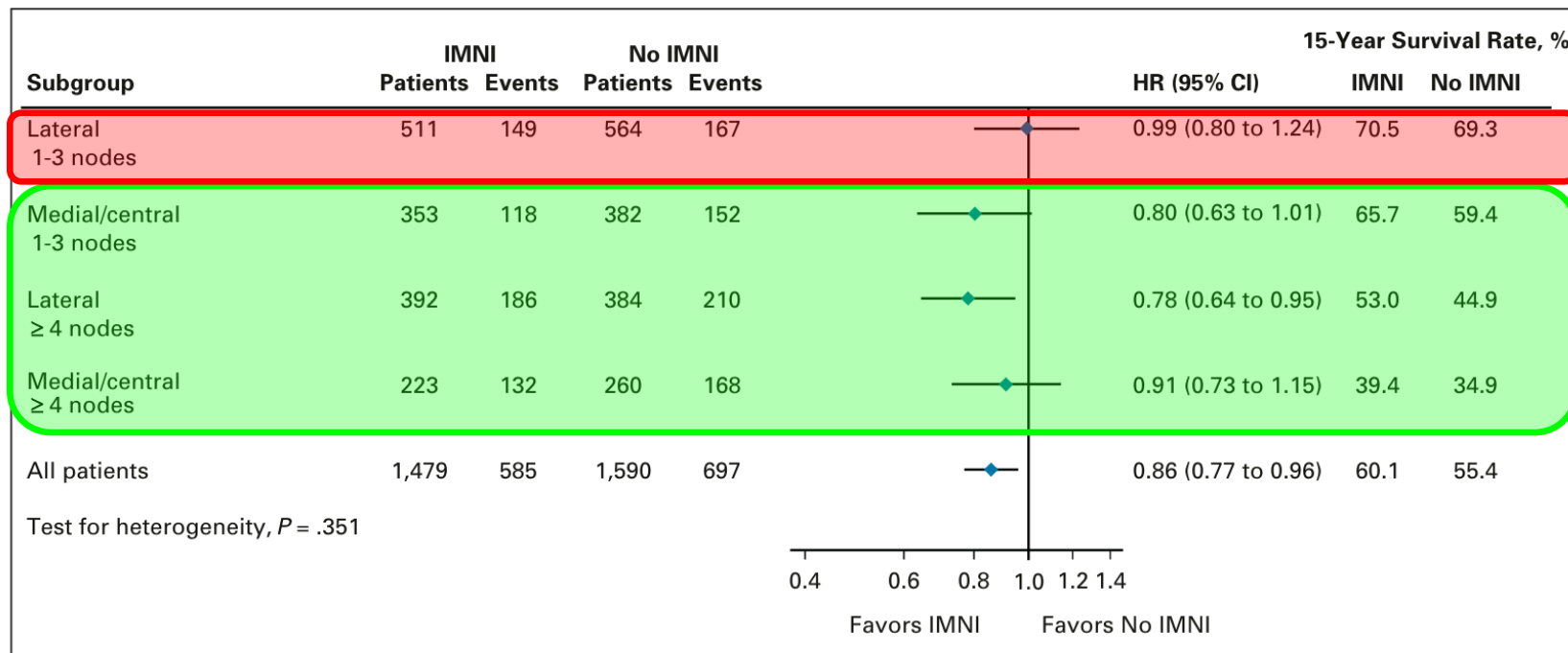


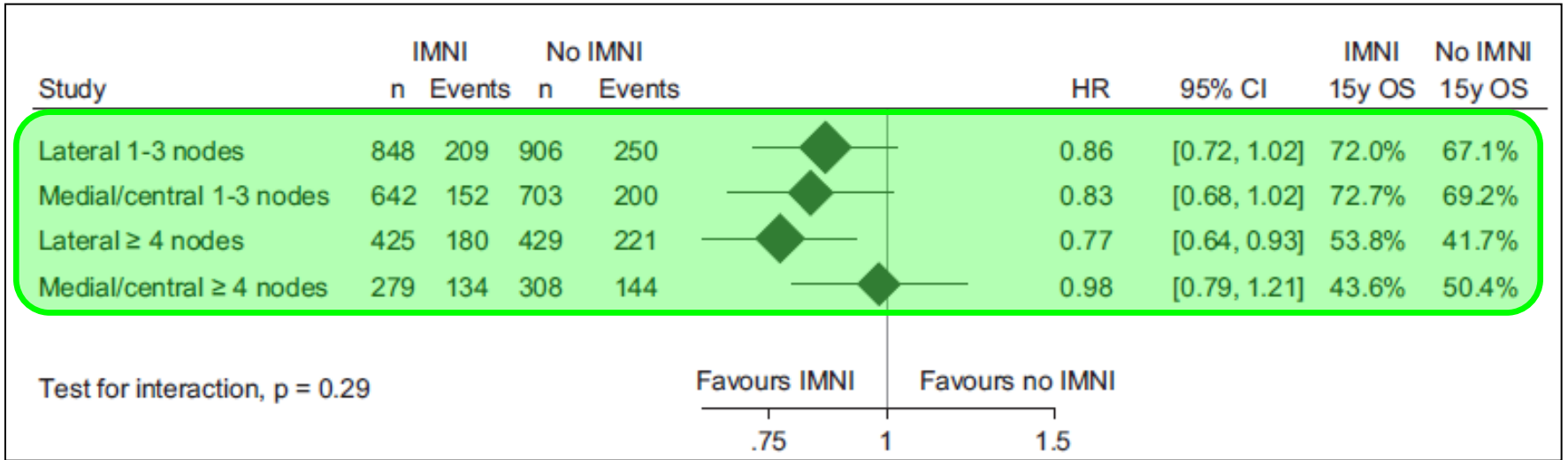
FIG 4. Overall survival rates and corresponding HRs with IMNI versus without IMNI within subgroups defined by tumor location and the number of axillary nodes involved. HR, hazard ratio; IMNI, internal mammary node irradiation.

Internal mammary node irradiation in 4541 node-positive breast cancer patients treated with newer systemic therapies and 3D-based radiotherapy (DBCG IMN2): a prospective, nationwide, population-based cohort study

Lancet Reg Health Eur. 2024, 49:101160.

Anders W. Mølby Nielsen,^{a,b,*} Lise B. J. Thorsen,^{a,b,c} Demet Özcan,^{a,d} Louise W. Matthiessen,^e Else Maae,^f Marie L. H. Milo,^g Mette H. Nielsen,^h Trine Tramm,^{a,d} Jens Overgaard,^{a,b} and Birgitte V. Offersen,^{a,b,c,i} on behalf of the DBCG RT Committee

**2194 jobb és 2347 bal oldali emlődaganatos, pN+ beteg
2007 és 2014 között kezelve; 14 év medián követési idő, 3D-konformális technika**



Sugárterápiás kezelési irányelvek – Korai invazív emlőrák

- **Arteria mammaria interna menti nyirokcsomók sugárkezelése:**
- pN0-1mi: Besugárzás nem szükséges (*ajánlási kategória: 2A*).
- pN1a, pN2a, pN3a: Négy vagy több pozitív nycs. esetén, illetve mediális/centrális elhelyezkedésű 1-3 axilláris nycs. áttétet adó daganatoknál a paraszternális régió sugárkezelése javasolt, mivel csökkenti a távoli áttétek kialakulásának esélyét és növeli a teljes túlélést.
- Laterális elhelyezkedésű 1-3 pozitív axilláris nycs. áttétet adó tumor esetén a rizikószervek terhelésének és a paraszternális nyirokcsomóáttét kockázatának egyedi mérlegelése alapján megfontolható, de egyre több a bizonyíték, hogy ebben az esetben is előnyös, mivel csökkenti az emlőrák-specifikus halálozást és növeli a teljes túlélést (*ajánlási kategória: 2B*)
- pN1b, pN1c, pN2b, pN3b: Szövettanilag igazolt (SLNB) vagy klinikailag egyértelmű (CT, UH, MRI) parasternalis nycs. áttét esetén besugárzás javasolt (*ajánlási kategória: 2A*).

Köszönöm a megtisztelő figyelmet!
Köszönöm a MaMMaKlinikának a 3 évtizedes
együttműködést és együtt gondolkodást!

