

In situ ductalis emlőcarcinoma (DCIS) kombinált sebészi- és sugárkezelése: Multicentrikus prospektív randomizált vizsgálat

2003-2007

Pályázati munkaterv megvalósulása – eltérések indoklása

A tanulmányba összesen 289 nőbeteget soroltunk be, akiket emlő DCIS miatt konzervatíván operáltak. Jelen összefoglalót a 2007. szeptember 30-ig besorolt 278 beteg adatainak elemzése alapján készítettük el.

Az eredeti munkatervben a tanulmány futamidejének négy éve (2003-2006) alatt összesen 1050 beteg besorolásával számoltunk. Az országosan besorolható betegek előzetes kalkulációját a mammográfiás „szűrőfa” és a nemzetközi tapasztalatok alapján készítettük el:

- A mammográfiás „szűrőfa” alapján meghívott betegek:	685.000 beteg/év
- Szűrésen megjelent betegek (50%-os részvétel):	340.000 beteg/év
- Ebből operált (1%):	3.400 beteg/év
- Operált esetekből malignus (60%):	kb. 2.000 beteg/év
- Ebből DCIS (20%):	kb. 400 beteg/év
- Potenciálisan besorolható betegek száma összesen:	400 beteg/év
- Ebből besorolásra kerülő betegek (50-60%):	200-240 beteg/év

Az eredeti munkatervben tervezettől elmaradt a pályázat futamideje alatt besorolt esetek száma. Ennek elsődleges oka a szervezett mammográfiás szűrési program szuboptimális hatékonysága volt. Sajnos a mammográfiás szűrőprogramban a várható részvételi arány (50%) nem valósult meg, a megjelenési arány csak kb. 40%-os volt. A szűrési program keretében kiszűrt (és megoperált) új emlőrákos esetek száma (2004-ben 681 eset) is jelentősen elmaradt az előzetesen tervezhető esetszámtól (2000 beteg/év). Tovább csökkentette a besorolható DCIS esetek számát, hogy a szűrési program keretében felfedezett (és megoperált) új emlőrákos esetekből a DCIS esetek nemzetközi tapasztalatok alapján várható aránya (15-20%) a hazai szűrőprogramban jelentősen alacsonyabb (2004-ben mindössze 8,2%) volt. Mindezek következtében a szervezett mammográfiás szűrési program keretében kezelt DCIS esetek (potenciálisan besorolható betegek) évi száma mindössze 55-60 volt. A

potenciálisan besorolható betegek összegyűjtése szempontjából tehát a tanulmány sikeresnek tekinthető, mivel a pályázat futamideje alatt a besorolt betegek száma évi 40-50 volt.

A megfelelő esetszám eléréséhez kérvényeztük az OTKA Irodától a vizsgálat 2003-2006 közötti vizsgálati idejének 1 évvel történő kiterjesztését, amire az engedélyt megkaptuk, így 2007-ben is folytattuk a betegek besorolását. A megfelelő esetszám eléréséhez a klinikai vizsgálat besorolási fázisának további 3 évvel való meghosszabbítása szükséges 2010. végéig. Ennek megfelelően a betegek vizsgálatba való beléptetése jelenleg is folyamatos.

Az eredetileg tervezettől elmaradó besorolási dinamika ellenére, a prospektív klinikai tanulmányba eddig besorolt esetek (289 beteg) így is jelentős, új tudományos (és a jövőben a klinikai gyakorlatban is hasznosítható) következtetések levonására alkalmas adatbázist képviselnek.

Az eddig besorolt 289 beteg randomizálását, illetve a vizsgálati protokoll szerinti kezeléseket elvégeztük. A betegek klinikai követése folyamatos a résztvevő centrumokban. A 2007. szeptember 30-ig besorolt 278 beteg klinikai eredményeit 3 éves medián követési idő után értékeltük (lásd „Eredmények” fejezet), magyar nyelvű absztrakt formájában publikáltuk (1), illetve az ebből készült magyar nyelvű eredeti közleményt közlésre benyújtottuk (2). Az eddigi tapasztalatok és a nemzetközi evidenciákon alapuló angol nyelvű összefoglaló közleményünket az emlő DCIS posztoperatív sugár- és hormonkezeléséről közlésre elfogadták (3).

A helyi daganatmentesség és a túlélési eredmények végleges értékeléséhez további követési idő szükséges, mivel jelenleg a beteganyag medián követési ideje 3 év. A klinikai eredmények végleges értékeléséhez az 5 éves medián követési idő elérése szükséges.

A besorolt esetek rutin patológiai prognosztikai faktorainak (szöveti altípus, tumor méret, sebészi szél, nukleáris grade, komedó nekrozis) meghatározása megtörtént. A pályázati támogatási összeg felhasználásával a kiegészítő molekuláris prognosztikai faktorok (ER, PR, Ki-67, p53, C-erbB2, Bcl-2) meghatározását szintén elvégeztük. Az eredményeket magyar nyelvű absztrakt formájában közöltük (4), illetve az eredményeket magyar nyelvű eredeti közleményként közlésre benyújtottuk (2).

A pályázati munkaterv alapján elvégzett vizsgálatokkal párhuzamosan, 3 résztvevő centrum (Országos Onkológiai Intézet, Szegedi Tudomány Egyetem és Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza) sebészeti ill. patológiai munkacsoportjai a klinikai tanulmányba besorolt betegek adatait és eredményeit feldolgozva külön-külön is értékelték a duktális in situ emlőrák kezelésében az őrszem-nyirokcsomó biopszia szerepét. Az eredményekből 3 magyar nyelvű, eredeti közlemény született (5-7).

Eredmények

A 2007. szeptember 30-ig besorolt betegcsoport (n=278) preoperatív klinikai jellemzőit az *1. táblázatban* foglaltuk össze. Valamennyi betegnél emlőmegtartó műtétet (tumorectomia, széles excízió vagy szektor reszekció +/- hónalji disszekció vagy őrszem nyirokcsomó biopszia) végeztünk (pTis pN0 vagy pNx M0 státusz). A besorolás feltétele volt a DCIS patológiai osztályozásának (8) és kezelésének (9) konszenzus konferenciák által meghatározott modern diagnosztikai (preoperatív és specimen mammográfia) és patológiai (mikroszkópos tumor méret és tussal jelölt ép sebészi szél mm-ben történő megadása, nukleáris grade, szövettani altípus, komedó nekrozis) irányelveinek betartása.

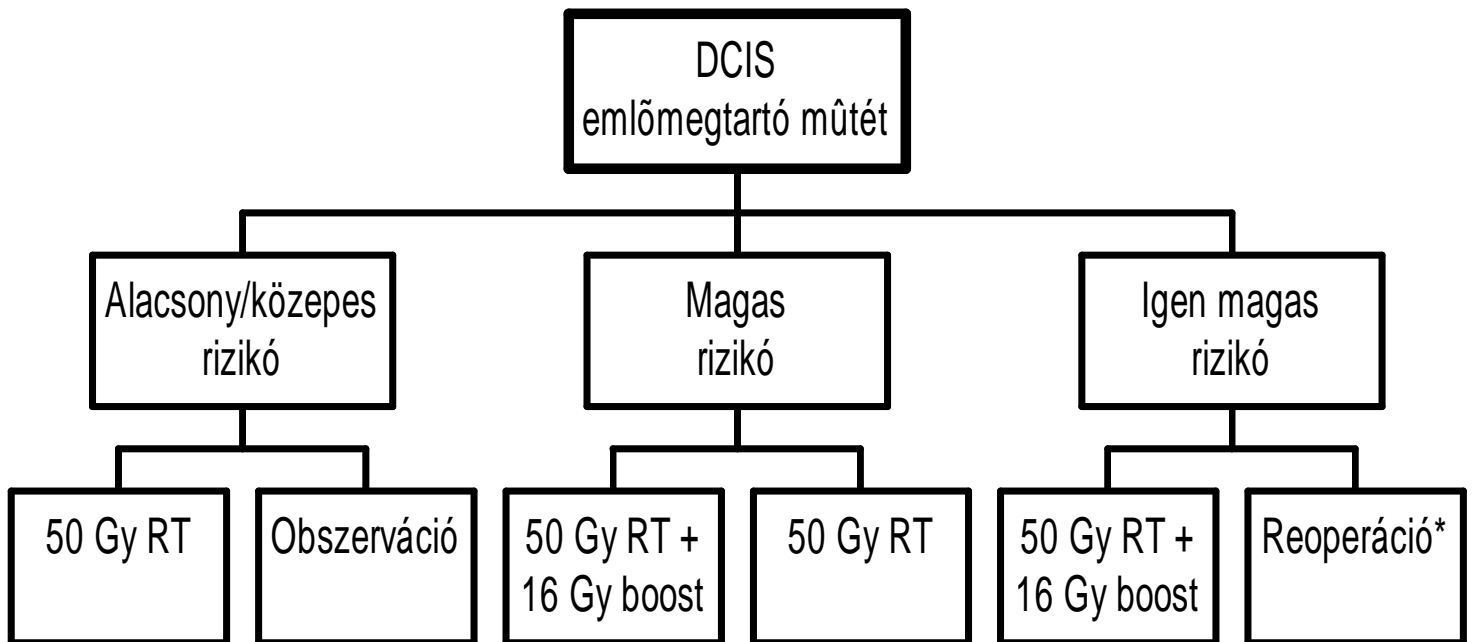
A betegek sugárkezelését 3 rizikó csoportba (alacsony/közepes, magas és igen magas rizikó) való besorolást követően 2 karú, prospektív, fázis III klinikai vizsgálat keretében végeztük. A vizsgálat vázlatát az *1. ábra* szemlélteti. Alacsony és közepes kockázat (sebészi szél ≥ 5 mm és grade 1-2 DCIS komedó nekrozis nélkül) esetén a betegek (n=29) 50 Gy radioterápiában (RT) vagy szoros obszervációban részesültek 1:1 arányban. Magas kockázat (sebészi szél < 5 mm és/vagy grade 3 DCIS és/vagy komedó nekrozis) mellett 50 Gy vagy 50 Gy + 16 Gy tumorágy „boost” RT-t adtunk 1:1 arányban (n=235). Igen magas kockázat (pozitív sebészi szél) esetén a betegek (n=14) emelt dózisú (50 Gy + 16 Gy „boost”) sugárkezelésen vagy reoperáción (reexcízió + RT vagy masztektómia) estek át 1:1 arányban. A vizsgálati protokoll szerint ER pozitívitas esetén tamoxifen (TAM) kezelés is javasolt volt. Az egyik résztvevő centrumban engedélyezett protokoll módosítás alapján 9 beteg (3%) hormonkezelését a párhuzamosan futó IBIS II klinikai vizsgálat keretében végeztük. Huszonhat esetben (9%) a TAM kezelés ellenjavallata (anamnézisben szereplő tromboembóliás esemény) miatt aromatáz inhibitor kezelést alkalmaztunk. További 18 ER pozitív esetben (6%) a TAM kezelés fokozott kockázata vagy a betegek preferenciája miatt az antiösztrogén kezelést mellőztük. A besorolt betegek sebészi-, sugár- és endokrin kezelésének jellemzőit a *2. táblázatban* foglaltuk össze. A teljes emlő RT dózis középértéke 50 Gy (tartomány: 44-50,4 Gy) volt, 1,8-2 Gy napi frakciókkal. A „boost” pozitív karon a kiegészítő dózist elektron vagy foton besugárzással (dózis középérték: 16 Gy; tartomány: 10-19,8 Gy) vagy fracionált, magas dózisteljesítményű (HDR) szövetközi brachyterápiával (dózis középérték: 14,25 Gy; tartomány: 12-14,25 Gy) adtuk.

1. táblázat. Preoperatív klinikai jellemzők

Jellemző	n (%)
Átlagos életkor*	57 (32-81)
Menopauzális státusz	
Premenopauza	59 (21)
Posztmenopauza	219 (79)
Korcsoport	
< 40 év	6 (2)
40-60 év	179 (64)
> 60 év	93 (34)
Preoperatív klinikai lelet	
Klinikailag tünetmentes	213 (77)
Tapintható tumor	47 (17)
Paget-kór/bimbó váladékozás	13 (5)
Paget-kór + tapintható tumor	1 (< 1)
NA	4 (1)
Tapintható tumor méret**	18 (5-40)
Preoperatív mammográfia/UH lelet	
Mikrokalcifikáció	197 (71)
Körülírt képlet***	31 (11)
Mikrokalcifikáció + körülírt képlet	26 (10)
Radial scar	6 (2)
Detektálható elváltozás nélkül	14 (5)
NA	4 (1)
Mammográfiás/UH tumor méret****	17 (3-70)

* átlagos életkor években (tartomány); ** átlagos tumor méret mm-ben (tartomány) tapintható tumor (n=47) esetén; *** mammogramon aszimmetrikus denzitás, UH-on szolid képlet; **** átlagos tumor méret mm-ben (tartomány) mammográfiával/UH-gal detektálható elváltozás (n=260) esetén; NA: nincs adat.

1. ábra. A magyarországi multicentrikus randomizált vizsgálat vázlata



DCIS: duktális karcinóma in situ; RT: radioterápia.

* Reoperáció: masztektómia sugárkezelés nélkül *vagy* reexcízió plusz sugárkezelés (végleges hisztológiai lelet alapján ismételt rizikó csoportba sorolás és randomizálás szerint).

A vizsgálat protokollját az Országos Onkológiai Intézet (OOI), az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatás Etikai Bizottsága (ETT-TUKEB), valamint valamennyi résztvevő centrum (Szegedi Tudomány Egyetem, Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Kaposvári Egyetem) helyi etikai bizottsága is jóváhagyta. A betegeket a kezelések előtt részletesen tájékoztattuk a tervezett kezelés várható előnyeiről, esetleges hátrányairól és mellékhatásairól. A betegek a felvilágosítás után a vizsgálatban való részvételhez önkéntes beleegyezésüket adták. A betegek randomizálását rizikó csoportba való besorolást követően zárt, nem átlátszó borítékokból történő húzással végeztük – tízes blokkokban, a besorolást végző centrumok szerinti stratifikációval.

Elsődleges végpontnak az azonos oldali (emlő vagy mellkasfali) invazív vagy in situ lokális recidívát tekintettük. A másodlagos végpontok a következők voltak: ellenoldali invazív és in situ emlőrák, távoli áttét, regionális daganatkiújulás, emlőrák okozta elhalálozás. A késői mellékhatások és kozmetikai eredmények elemzését hosszabb követési idő után tervezzük.

2. táblázat. Kezelési jellemzők

Jellemző	n (%)
Első műtét	
Szektor reszekció	97 (35)
Széles excízió	128 (46)
Tumorectomia	53 (19)
Második műtét	
Nem volt	231 (83)
Reexcízió	44 (16)
Masztektómia	3 (1)
Hóinalji műtét	
Nem volt	123 (44)
Axilláris disszekció	24 (9)
Őrszem-nyirokcsomó biopszia	131 (47)
Sugárkezelés	
Nem volt	25 (9)
Teljes emlő RT	253 (91)
Tumorágy „boost” RT	125 (45)
Elektron „boost”	119 (43)
Brachyterápiás „boost”	6 (2)
„Boost” nem volt	128 (46)
Hormonterápia	
Nem volt	97 (35)
Tamoxifen	146 (53)
Aromatáz inhibitor	26 (9)
IBIS II*	9 (3)

RT: radioterápia; * IBIS II vizsgálat keretében tamoxifen vagy aromatáz inhibitor kezelés randomizálás alapján.

A betegeket a kezelés befejezését követő első két évben 3, majd 6 havonta ellenőriztük. Mammográfiás és emlő UH vizsgálatot a primer kezelés után 6 hónappal, majd évente, mellkas röntgen vizsgálatot évente végeztünk. A követés során az első loco-regionális recidíva és távoli áttét helyét és idejét feljegyeztük. A lokális tumor kontroll (LTK), a relapszus mentes túlélés és az emlőrák-specifikus túlélés tartamát a műtét napjától számítottuk. Tumorágy-recidívának a tumorágyban és közvetlen (2 cm-es) környezetében kialakuló helyi daganatkiújulást tekintettük.

Az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok (OTKA T-043404) támogatásával lehetőségünk nyílt a rutin szövettani jellemzők (szövettani altípus, tumor méret, sebészi szél, nukleáris grade, komedó nekrozis, ER és PR státusz) meghatározásán kívül 4 lehetséges molekuláris prognosztikai faktor (Her2, p53, Bcl-2 és Ki-67) IHK reakcióval történő vizsgálatára is. A Her2 meghatározásra cerb-B2 (poliklonális; hígítás: 1:300; gyártó: DAKO), HER2 (klón:SP3; hígítás: 1:100; gyártó: Neomarkers), CB11 (klón: NCL-RTU; gyártó: Novocastra) és HercepTest[®] (klón: K5207; gyártó: DAKO) antitesteket használtunk. A különböző antitestekkel folytatott IHK reakciók minőségét az OOI Daganatpatológiai Osztályán fluoreszcens in situ hibridizációs vizsgálatokkal kontrolláltuk. A szteroid receptorokat ER ellenes (klón: SP1; hígítás: 1:180; gyártó: NeoMarkers) és PR ellenes (NCL-L-PGR312; hígítás: 1:200; gyártó: Novocastra) antitestekkel határoztuk meg. A proliferációs aktivitás felmérésére Ki-67 antitestet használtunk (klón: MIB1; hígítás: 1:70; gyártó: DAKO). A Bcl-2 antitest és a p53 specifikációi a következők voltak: Bcl-2 (klón: 124; hígítás: 1:40; gyártó: DAKO), p53 (klón: DO-7; hígítás: 1:100; gyártó: DAKO). A Her2 vizsgálatoknál a „++” és „+++” erősségű sejtmembrán festődést, a többi IHK reakciónál a $\geq 10\%$ -os sejtmagi (ER, PR, p53, Ki-67), illetve citoplazmatikus (Bcl-2) festődést tekintettük pozitívnak.

A statisztikai vizsgálatokhoz a BMDP szoftvert (Department of Biometrics, University of California, Los Angeles, USA) használtuk. A túlélések valószínűségét Kaplan és Meier módszerével számítottuk. A molekuláris prognosztikai faktorok (ER, PR, Her2, p53, Bcl-2, Ki-67) és a nukleáris grade összefüggését a chí-négyzet teszttel elemeztük. Szignifikancia szintként a $p \leq 0,05$ értéket használtuk.

A betegek medián követési ideje 36 hónap (tartomány: 4-94 hónap) volt. A betegek hisztopatológiai jellemzők szerinti megoszlását a 3. táblázatban foglaltuk össze.

3. táblázat. Hisztopatológiai jellemzők

Jellemző	n (%)
Szöveti altípus	
Szolid/komedó	96 (35)
Kribriform	34 (12)
Mikropapilláris	13 (5)
Papilláris	9 (3)
Kevert	98 (35)
Egyéb	6 (2)
NA	22 (8)
Komedó nekrozis	
Van	173 (62)
Nincs	99 (36)
NA	6 (2)
Nukleáris grade	
1	58 (21)
2	87 (31)
3	133 (48)
Tumor méret*	
≤ 15 mm	139 (50)
16-40 mm	111 (40)
> 40 mm	28 (10)
Sebési szél	
Pozitív	14 (5)
< 1 mm	43 (16)
1-9 mm	148 (53)
≥ 10 mm	65 (23)
NA	8 (3)
VNPI	
3-4	55 (20)
5-7	185 (67)
8-9	34 (12)
NA	4 (1)

Rizikó csoport

Alacsony/közepes	29 (10)
Magas	235 (85)
Igen magas	14 (5)

* átlagos tumor méret mm-ben (tartomány); NA: nincs adat; VNPI: Van Nuys Prognosztikai Index.

A követés alatt az alacsony/közepes (n=29) és az igen magas rizikójú (n=14) betegcsoportban emlőrakkal összefüggő eseményt nem észleltünk. Az igen magas rizikójú betegcsoportban 1 betegnél második primer daganat (máj epeút karcinóma) alakult ki.

A magas rizikójú betegcsoportban (n=235) a követési idő alatt észlelt daganatos események gyakoriságát és a 3, illetve 5 évre számított valószínűségét a 4. táblázatban foglaltuk össze.

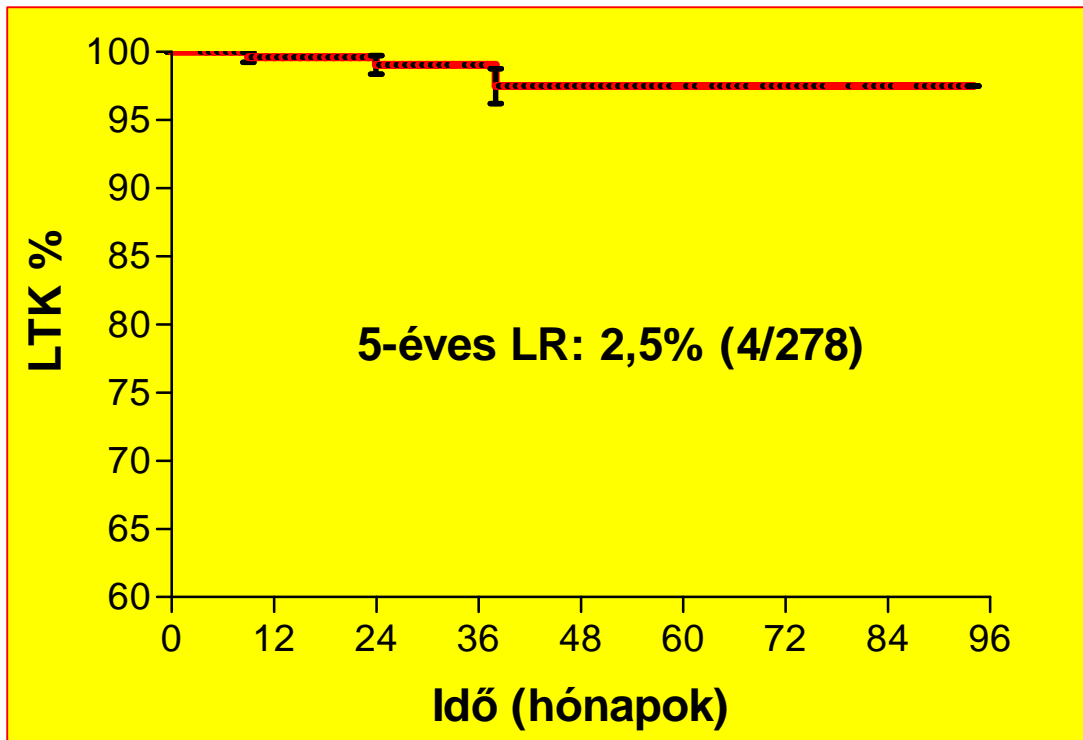
4. táblázat. Daganatos események gyakorisága, 3 és 5 éves valószínűsége a magas rizikójú betegcsoportban (n=235)

Esemény	n (%)	3 éves arány, %	5 éves arány, %
Lokális recidíva	4 (1,7)	1,1	3,1
Regionális recidíva	0 (0)	0	0
Távoli áttét	1 (0,4)	0,5	0,5
Összes relapszus	5 (2,1)	1,6	3,5
Ellenoldali emlőrák	2 (0,9)	0,5	1,8
Második primer tumor	6 (2,5)	NA	NA
Daganatos halál	0 (0)	0	0

NA: nincs adat.

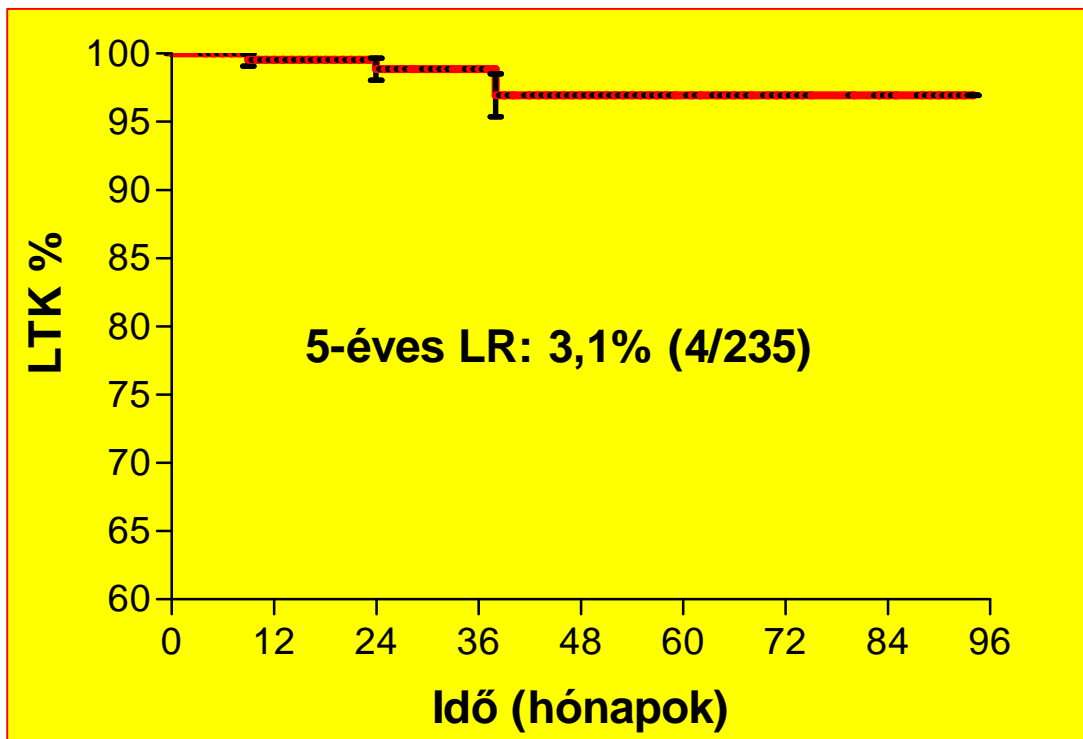
A helyi daganatmentesség valószínűségét a teljes beteganyagban és a magas rizikójú betegcsoportban a 2. és 3. ábrán szemléltettük.

2. ábra: Helyi daganatmentesség a teljes beteganyagon (n=278)



LTK: lokális tumor kontroll; LR: lokális recidíva.

3. ábra: Helyi daganatmentesség a magas rizikójú betegcsoportban (n=235)



LTK: lokális tumor kontroll; LR: lokális recidíva.

Invazív lokális és regionális recidívát nem észleltünk. A 4 (1,7%) in situ helyi daganatkiújulásnál a primer tumor és elsődleges kezelés, valamint a lokális recidíva jellemzőit az 5. táblázatban foglaltuk össze.

5. táblázat. Lokális recidíva esetek jellemzői

LR	LR időpont (hónap)	LR típus/ lokalizáció	Tumor méret* (mm)	NG*	Komedó nekrozis*	Sebészi szél* (mm)	VNPI*
#1	38	in situ/ tumorágy	9	3	+	3	6
#2	38	in situ/ tumorágy	14	3	+	9	6
#3	9	in situ/ tumorágy	15	2	-	1	4
#4	24	in situ/ tumorágy	18	3	+	2	7

LR: lokális recidíva; NG: nukleáris grade; VNPI: Van Nuys Prognosztikai Index; ER: ösztrogén receptor; HT: hormonterápia. * Primer tumor patológiai jellemzői az elsődleges kezelés idején.

A tumorágy-recidíva miatt 3 betegnél ismételt emlőmegtartó műtétet, 1 esetben pedig masztektómiát végeztünk. A recidívák kezelése után eltelt 27-46 hónap (átlag: 37 hónap) alatt a betegeknek második recidíva vagy távoli áttét nem alakult ki. Egy további betegnél (0,4%) a követés 11. hónapjában máj áttétet észleltünk. A betegnél a primer emlőrák szövettani revíziója során sem találtunk invazív tumort. Az ATHENA klinikai vizsgálat keretében alkalmazott szisztémás kezelés (Taxotere-Carboplatin-Avastin) hatására a máj áttét parciális remisszióját követően jelenleg máj reszekciót tervezünk. A magas rizikójú csoportban 2 esetben (0,9%) ellenoldali emlőrák (1 invazív és 1 DCIS), 6 betegnél (2,5%) pedig második primer tumor (2 vastagbél-, 1-1 pajzsmirigy-, fültömírgy-, vese- és tüdőrák) alakult ki. Emlőrák, második primer tumor vagy egyéb ok következtében haláleset eddig nem fordult elő.

A molekuláris prognosztikai faktorok IHK vizsgálatának eredményét a nukleáris grade függvényében a 6. táblázatban foglaltuk össze. A Her2, p53 és Ki-67 pozitivitás szignifikáns

pozitív korrelációt mutatott a nukleáris grade-del. Ezzel szemben az ER, PR és Bcl-2 pozitivitás ugyancsak szignifikáns, de negatív összefüggésben volt a grade-del.

6. táblázat. Immunhisztokémiai jellemzők a nukleáris grade függvényében

Jellemző (N)*	Összes eset (%)	NG1 (%)	NG2 (%)	NG3 (%)	p-érték
ER (262)*					
Pozitív	201 (77)	52 (95)	74 (88)	75 (61)	<0,0001
Negatív	61 (23)	3 (5)	10 (12)	48 (39)	
PR (259)*					
Pozitív	174 (67)	45 (83)	68 (82)	61 (50)	<0,0001
Negatív	85 (33)	9 (17)	15 (18)	61 (50)	
Her2 (213)*					
++/+++	80 (38)	9 (21)	18 (25)	53 (53)	0,0001
0/+	133 (62)	33 (79)	53 (75)	47 (47)	
p53 (160)*					
Pozitív	58 (36)	8 (22)	14 (26)	36 (51)	0,0019
Negatív	102 (64)	28 (78)	40 (74)	34 (49)	
Bcl-2 (148)*					
Pozitív	99 (67)	27 (87)	42 (79)	30 (47)	<0,0001
Negatív	49 (33)	4 (13)	11 (21)	34 (53)	
Ki-67 (159)*					
Pozitív	75 (47)	4 (13)	25 (43)	46 (66)	<0,0001
Negatív	84 (53)	27 (87)	33 (57)	24 (34)	

NG: nukleáris grade; ER: ösztrogén receptor; PR: progeszteron receptor.

* N: adott immunhisztokémiai reakcióval értékelhető esetek száma.

Az őrszem-nyirokcsomó biopszia lehetséges szerepét a DCIS kezelésében a vizsgálatban résztvevő centrumok külön-külön is megvizsgálták. Az őrszem-nyirokcsomó mikrometasztázis aránya az Országos Onkológiai Intézetben operált betegeknél 5% (2/40), a Szegedi Tudomány Egyetem beteganyagában 0% (0/36), a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórházának betegeinél pedig 3% (1/36) volt (5-7). A három feldolgozás

összesített eredményei alapján DCIS mellett az őrszem-nyirokcsomó mikrometasztázis előfordulási aránya 2,7% (3/112) volt. Makrometasztázis (>2 mm) egyetlen betegnél sem fordult elő.

Megbeszélés

Mind az 1998 előtti retrospektív vizsgálatok meta-analízise (10), mind a 80-as évek közepétől indított prospektív, randomizált vizsgálatok (11-17) eredményei igazolták, hogy a DCIS emlőmegetartó kezelése után a maradék emlő 50 Gy dózisú sugárkezelése a helyi daganatkiújulás 5-éves arányát 16-22%-ról 7-10%-ra, az éves recidíva arányt pedig 2,6-5%-ról 1,3-1,9%-ra csökkenti. A randomizált vizsgálatok meta-analízise szerint a sugárkezelés mind az invazív, mind az in situ lokális recidívák kialakulásának kockázatát 60%-kal csökkenti, de túlélési előnyt nem sikerült kimutatni (18).

Ezzel szemben Silverstein és mtsai. (19-22) retrospektív összehasonlító vizsgálatuk eredményei alapján a DCIS lokális kezelésében a Van Nuys Prognosztikai Index (VNPI) használatát javasolták. A szerzők VNPI 3-4 esetén a lokális excíziót sugárkezelés nélkül is megfelelő kezelésnek tartják, 5-7-es VNPI érték mellett posztoperatív RT-t, míg 8-9-es értéknél masztekтомиát javasolnak. Ugyanezen munkacsoport későbbi közleményeiben a legalább 10 mm-es ép sebési széllel eltávolított DCIS esetén is – a nukleáris grade-től és a komedó nekrozis jelenlététől függetlenül – a sugárkezelés mellőzését javasolta, annak ellenére, hogy a lokális recidíva 12 éves aránya sugárkezeléssel 2,5%, nélküle pedig 13,9% volt (23-24).

A VNPI, illetve egyedül a sebési szél prediktív értékét és kezelési irányelvként való alkalmazását azonban sokan megkérdőjelezték, mivel az eddig közölt randomizált vizsgálatokban a sugárkezelés minden rizikó csoportban szignifikánsan csökkentette a lokális recidíva arányát (11, 15, 25-26). A bostoni Dana-Farber/Harvard Rák Centrum prospektív, egykarú vizsgálatában minimum 10 mm-es ép széllel eltávolított, 25 mm-nél nem nagyobb, grade 1-2 DCIS esetén vizsgálták a sugárkezelés mellőzésének hatását (27). A vizsgálatot azonban 2002 júliusában a tervezett betegszám elérése előtt lezárták, mivel az addig besorolt 158 betegnél a helyi daganatkiújulás 5 éves aránya igen magas (12%) volt. Ezen kívül több más retrospektív vizsgálatban alacsony VNPI érték vagy 10 mm-nél nagyobb ép sebési szél mellett is szignifikáns volt a RT hatása (28-29).

Jelen tanulmány korai eredményei alapján az alacsony/közepes rizikójú betegcsoportban a sugárkezelés mellőzésének hatása még nem ítéhető meg, az ebbe a

betegcsoportba besorolt betegek kis száma, illetve a követési idő rövidege miatt. Figyelemre méltó azonban, hogy az összesen 278 beteg mindössze 10%-a tartozott az alacsony/közepes rizikójú betegcsoportba (3. táblázat). Emellett az esetek 77%-a a VNPI alapján is a sugárkezeléssel (vagy masztektómiával) kezelendő, magas rizikójú csoportba tartozott. Legalább 10 mm-es ép széllel pedig csak a betegek 20%-nál sikerült a DCIS eltávolítása, annak ellenére, hogy az esetek 17%-ában második műtét (reexcízió vagy masztektómia) is történt.

Az amerikai Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) folyamatban lévő 9804-es számú randomizált vizsgálatában alacsony rizikójú betegeknek (grade 1-2, ≤ 25 mm-es nagyságú, minimum 3 mm-es ép széllel eltávolított DCIS) emlőmegtartó műtét után a sugárkezelés plusz TAM és az egyedüli TAM hatékonyságát hasonlítják össze (30). Az Egyesült Királyság hasonló randomizált tanulmányában (UK DCIS II vizsgálat) ugyancsak alacsony rizikójú betegeknek (ER pozitív, grade 1-2 és < 30 mm-es vagy grade 3 és < 15 mm-es DCIS) vizsgálják a sugárkezelés és hormonterápia (TAM vagy aromatáz inhibitor) versus egyedüli hormonterápia hatékonyságát (30). Mindezen vizsgálatok eredményeinek megismeréséig azonban a DCIS emlőmegtartó műtete után minden rizikó csoportban javasolt a sugárkezelés.

A magas rizikójú betegcsoportban ($n=235$) a 3 éves medián követési idő alatt összesen 4 (1,7%) in situ lokális recidívát észleltünk, a helyi daganatkiújulás 5 évre számított valószínűsége pedig mindössze 3,1% volt (4. táblázat). Korai eredményeink alapján az emlőmegtartó műtét és posztoperatív sugárkezelés alkalmazásával – az invazív tumorokhoz hasonlóan – a lokális recidíva éves aránya DCIS esetén is 1% alatt marad (31-32).

A követési idő rövidege és az események alacsony száma miatt a lokális recidíva prediktív faktorainak szerepét és a tumorágy „boost” besugárzás értékét még nem tudtuk részletesen elemezni. A kiegészítő dózissal, illetve „boost” nélkül kezelt betegeknek is 2-2 lokális recidíva jelentkezett. Figyelemre méltó azonban, hogy mind a 4 helyi daganatkiújulás ún. tumorágy-recidíva volt, ami 3 esetben rosszul differenciált, komedó nekrozissal járó primer DCIS esetén következett be. A lokális recidívák túlnyomó többsége (80-94%-a) más DCIS vizsgálatokban is tumorágy-recidíva volt (33-35).

Három randomizált vizsgálat egybehangzó eredményei szerint korai invazív emlőrákban a maradék emlő 50 Gy dózissal besugárzása után a tumorágy 10-16 Gy dózissal kiegészítő sugárkezelése szignifikánsan javította a helyi daganatmentességet (36-40). Az OOI randomizált vizsgálatában a 16 Gy elektron vagy 12-14,25 Gy dózissal HDR brachyterápiás „boost” 13,3%-ról 6,3%-ra csökkentette a helyi daganatkiújulás 5 éves arányát ($p=0,0017$)

(38). Fiatal (≤ 40 éves) betegeknel a „boost” hatása még jelentősebb volt (30% versus 7,3%; $p < 0,0001$). Az EORTC vizsgálat eredményei szerint a 16 Gy dózisú elektron, foton vagy brachyterápiás „boost” kezelés 10,2%-ról 6,2%-ra ($p < 0,0001$), a 41 évnél fiatalabb betegeknel pedig 23,9%-ról 13,5%-ra csökkentette a lokális recidíva 10 éves valószínűségét ($p = 0,0014$) (36). Az in situ emlőrák kezelésében a tumorágy „boost” besugárzás értéke ellentmondásos. Prospektív klinikai tanulmányok eredményeire nem támaszkodhatunk, mivel a DCIS sugárkezelésének szerepét vizsgáló valamennyi randomizált vizsgálat radioterápiás karján 50 Gy alapdózist alkalmaztak, a tumorágy dóziskiemelése nélkül (11-17). A Rare Cancer Network multicentrikus, retrospektív vizsgálatában azonban fiatal (≤ 45 éves) betegeknel a tumorágy dóziskiemelése az invazív tumorokhoz hasonló mértékben, felére (28% versus 14%; $p < 0,0001$) csökkentette a 10 éves lokális recidíva arányt (41). Az amerikai Beaumont Rák Intézet retrospektív feldolgozásában 16 Gy „boost” alkalmazásával a helyi daganatkiújulás 10 éves aránya 9,5% volt, és a 10 megavoltnál kisebb elektron „boost” energia 1,4-szeresére növelte a lokális recidíva kialakulásának kockázatát (35). Mindezek alapján magas rizikójú DCIS (50 év alatti életkor, közeli sebészi szél) esetén első szintű evidencia hiányában is megfontolandó a tumorágy dóziskiemelése. A jelenleg tervezési fázisban lévő Breast International Group (BIG) 3-07 tanulmányban – saját vizsgálatunkhoz hasonlóan – a teljes emlő besugárzás (50 Gy 25 frakcióban vagy 42,5 Gy 16 frakcióban) és a teljes emlő besugárzás plusz 16 Gy tumorágy „boost” hatását fogják összehasonlítani.

Az utóbbi években számos molekuláris markert azonosítottak az emlőrákok karakterizálására. Ezek közül néhánynak (pl. ER, PR, Her2) igazolódott önálló prognosztikai értéke és az invazív emlőrákok esetén a választandó adjuváns kezelés meghatározásában is jelentős szerepük van (42-43). Ezzel szemben a molekuláris markerek szerepe az in situ emlőrákok biológiai viselkedésében és kezelésében kevésbé ismert (43-44). Valószínű, hogy bizonyos molekuláris markereknek szerepe lehet a DCIS keletkezésében, invazív tumorra alakulásában, illetve hasznosak lehetnek a lokális recidívára való hajlam jellemzésében is (44). Az eddig közölt sporadikus és sokszor egymásnak is ellentmondó vizsgálatokban a Her2, p53, Ki-67, VEGF és p21 expressziót hozták összefüggésbe a helyi daganatkiújulás esetlegesen fokozott kockázatával, míg ER, PR, bcl-2 és E-cadherin pozitivitást elsősorban a jól differenciált, kevésbé agresszív biológiai viselkedésű in situ emlőrákokban találtak (42-48).

Saját anyagunkban az ER, PR és bcl-2 pozitívitas szignifikáns összefüggést mutatott a daganatok differenciáltsági fokával (6. táblázat). Ezzel szemben a Her2, p53 és Ki-67 pozitívitas szignifikánsan gyakrabban fordult elő a rosszul differenciált (grade 3) tumoroknál.

Mások hasonló összefüggést találtak a nukleáris grade és az általunk is vizsgált molekuláris markerek expressziója között (42, 45-46, 48-49).

A vizsgálatba besorolt és őrszem-nyirokcsomó biopsziában is részesített betegeknél a sentinel nyirokcsomó mikrometasztázisok előfordulási aránya csak 2,7% (3/112) volt. Eredményeink alapján az emlőmegtartó műtetre alkalmas DCIS kezelésében nem szükséges sem az axillaris disszekció, sem az őrszem-nyirokcsomó biopszia elvégzése (5-7).

Összefoglalva, korai eredményeink alapján az emlő DCIS kezelésében az emlőmegtartó műtét és posztoperatív sugárkezelés alkalmazásával a helyi daganatkiújulás éves aránya 1% alatt marad. A tumorágy „boost” kezelés hatékonyságának megítélésére és a vizsgált molekuláris markerek prognosztikai/prediktív értékének elemzésére hosszabb követési idő után lesz lehetőségünk. A molekuláris prognosztikai faktorok IHK vizsgálata segítségünkre lehet a DCIS biológiai heterogenitásának feltérképezésében, így a jövőben lehetővé válhat a DCIS egyénre szabott kezelése. Az emlőmegtartó műtetre alkalmas DCIS kezelésében a betegek megkímélhetők az axillaris nyirokcsomók sebészi eltávolításától.

A kutatási projekt jövője

A prospektív, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálatba a betegek besorolása jelenleg is folyamatos. A besorolási fázist 2010 végéig szándékozunk meghosszabbítani. Tekintettel arra, hogy 2008-tól újabb onkológiai centrum (Pécsi Tudomány Egyetem) csatlakozott a vizsgálatához, így az évente besorolt betegek számának további növekedése várható.

A molekuláris prognosztikai faktorok (ER, PR, Her2, p53, Bcl-2, Ki-67) hagyományos hiszto-patológiai faktorokkal és egymással való korrelációs analízise jelenleg is folyamatban van. A 2008-2009 években legalább további két-két magyar és angol nyelvű közlemény publikálását tervezzük.

A klinikai eredmények végleges értékeléséhez, illetve a molekuláris markerek prognosztikai értékének meghatározásához hosszabb követési idő szükséges. Az in situ duktális emlőrákoknál erre az 5 éves medián követési idő elérése után lesz lehetőségünk.

A kutatási projekt jellegéből (prospektív, klinikai tanulmány) adódóan természetes, hogy a pályázat futamidejének végéig csak a tanulmány előzetes (3-éves) eredményeinek közzétételére nyílt lehetőségünk. Mivel a projekt jelentős eredményeinek közzétételét később tervezzük, így kérjük, hogy a zárójelentésben foglaltak alapján születendő minősítés későbbi módosítására az OTKA kiegészítő eljárásban adjon lehetőséget – figyelembe véve a később megjelenő közleményeket is.

Irodalom

1. Polgár Cs., Orosz Zs., Kahán Zs., Jani N., Gábor G., Hadijev J., Cserni G., Kulka J., Sulyok Z., Lázár Gy., Diczházi Cs.: In situ duktális emlőkarcinóma kombinált sebészi- és sugárkezelése: Tudományos evidenciák és a magyarországi multicentrikus prospektív randomizált vizsgálat korai eredményei. (Absztrakt) Magyar Onkológia 51:384 (2007)
2. Polgár Cs., Orosz Zs., Kahán Zs., Gábor G., Jani N., Cserni G., Hadijev J., Kulka J., Sulyok Z., Boross G., Lázár Gy., László Zs., Diczházi Cs., Udvarhelyi N., Szabó É., Péntek Z., Major T., Fodor J.: In situ duktális emlő karcinóma (DCIS) kombinált sebészi- és sugárkezelése: a magyarországi multicentrikus prospektív randomizált vizsgálat korai eredményei. Magyar Onkológia (közlésre benyújtva)
3. Polgár C., Kahán Z., Orosz Z., Gábor G., Hadijev J., Cserni G., Kulka J., Jani N., Sulyok Z., Lázár G., Boross G., Diczházi C., Szabó É., László Z., Péntek Z., Major T., Fodor J.: The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. Pathol Oncol Res (közlésre elfogadva: 2008.02.26.)
4. Orosz Zs., Jani N., Kahán Zs., Gábor G., Hadijev J., Cserni G., Kulka J., Sulyok Z., Lázár Gy., Diczházi Cs., Fodor J., Polgár Cs.: In situ ductalis emlőkarcinomák (DCIS) multicentrikus klinikopatológiai elemzése. (Absztrakt) Magyar Onkológia 51:376 (2007)
5. Török K., Péley G., Mátrai Z., Bidlek M., Szabó É., Sinkovics I., Polgár Cs., Farkas E., Orosz Zs., Köves I.: Az őrszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége nem invazív duktális emlőrákban. Magyar Sebészet 59:173-178 (2006)
6. Cserni G., Boross G., Maráz R., Rajtár M., Ambrózay É., Bori R., Sinkó M., Svébis M.: Őrszem-nyirokcsomó biopszia az in situ emlőrák kezelésében: A Bács-Kiskun Megyei Kórház tapasztalatai és irodalmi áttekintés. Magyar Sebészet 59:164-172 (2006)
7. Takács T., Szentpáli K., Paszt A., Ormándi K., Lázár M., Pálka I., Kahán Zs., Lázár Gy.: Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó jelentősége in situ emlőkarcinoma sebészi kezelésében. Magyar Onkológia 50:247-251 (2006)
8. Consensus Conference Committee. Consensus Conference on the Classification of Ductal Carcinoma in Situ, April 25-28, 1997. Cancer 80:1798-1802 (1997)
9. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, et al. Consensus conference on the treatment of in situ ductal carcinoma of the breast, April 22-25, 1999. Cancer 88:946-954 (2000)

10. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 85:616-628 (1998)
11. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma in situ: Ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853 – A study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 24:3381-3387 (2006)
12. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 45:536-543 (2006)
13. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *New Engl J Med* 328:1581-1586 (1993)
14. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 353:1993-2000 (1999)
15. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 28:400-418 (2001)
16. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of protocol B-17: Intraductal carcinoma. *Cancer* 86:429-438 (1999)
17. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 362:95-102 (2003)
18. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL, et al. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy in women with ductal carcinoma in situ: a meta-analysis of randomized trials. *Rad Oncol* 2:28, 2007; doi:10.118/178-717X-2-28.
19. Silverstein MJ. The University of Southern California/Van Nuys Prognostic Index. In: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. Silverstein MJ. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2002, pp 459-473.
20. Silverstein MJ. The Van Nuys/University of Southern California experience by treatment. In: *Ductal carcinoma in situ of the breast*. Ed. Silverstein MJ. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2002, pp. 337-342.

21. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77:2267-2274 (1996)
22. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 345:1154-1157 (1995)
23. Macdonald HR, Silverstein MJ, Lee LA, et al. Margin width as the sole determinant of local recurrence after breast conservation in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 192:420-422 (2006)
24. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 340:1455-1461 (1999)
25. Ringberg A, Nordgren H, Thorstensson S, et al. Histopathological risk factors for ipsilateral breast events after breast conserving treatment for ductal carcinoma in situ of the breast – Results from the Swedish randomised trial. *Eur J Cancer* 43:291-298 (2007)
26. Schnitt SJ, Harris JR, Smith BL. Developing a prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Are we there yet? *Cancer* 77:2189-2192 (1996)
27. Wong JS, Kaelin CM, Troyan SL, et al. Prospective study of wide excision alone for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 24:1031-1036 (2006)
28. MacAusland SG, Hepel JT, Chong FK, et al. An attempt to independently verify the utility of the Van Nuys Prognostic Index for ductal carcinoma in situ. *Cancer*, 110:2648-2653 (2007)
29. Mascarel I, Bonichon F, MacGrogan G, et al: Application of the Van Nuys prognostic index in a retrospective series of 367 ductal carcinomas in situ of the breast examined by serial macroscopic sectioning: Practical considerations. *Breast Cancer Res Treat* 61:151-159 (2000)
30. Adlard JW, Bundred NJ. Radiotherapy for ductal carcinoma in situ. *Clin Oncol* 18:179-184 (2006)
31. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Engl J Med* 347:1233-1241 (2002)
32. 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. *New Engl J Med* 347:1227-1232 (2002)

33. Amichetti M, Caffo O, Richetti A, et al. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: treatment with conservative surgery and radiotherapy. *Tumori* 85:488-493 (1999)
34. Ringberg A, Idvall I, Fernö M, et al. Ipsilateral local recurrence in relation to therapy and morphological characteristics in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol* 26:444-451 (2000)
35. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:1514-1521 (2005)
36. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 25:3259-3265 (2007)
37. Polgár C, Fodor J, Major T, et al. The role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I-II breast cancer. *Pathol Oncol Res* 7:241-250 (2001)
38. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, et al. Electron and brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer: 5-year results of the randomized Budapest boost trial. *Radiother Oncol (Absztrakt)* 64 Suppl. 1: S15 (2002)
39. Polgár C, Fodor J, Orosz Z, et al. A tumorágy kiegészítő besugárzásának hatása a lokális daganatmentességre emlőmegtartó műtét után: Az Országos Onkológiai Intézet randomizált „boost” vizsgálatának első eredményei. *Magyar Onkológia* 45:385-391 (2001)
40. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 15:963-968 (1997)
41. Omlin A, Amichetti M, Azria D, et al. Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 7:652-656, 2006.
42. Ringberg A, Anagnostaki L, Anderson H, et al. Cell biological factors in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast – relationship to ipsilateral local recurrence and histopathological characteristics. *Eur J Cancer* 37:1514-1522 (2001)

43. Zagouri F, Sergentanis TN, Zografos GC. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic factors in the diagnostic and therapeutic dilemma. *World J Surg Oncol* 5:58 doi:101186/1477-7819-5-57 (2007)
44. Zaugg K, Bodis S. Is there a role for molecular prognostic factors in the clinical management of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast? *Radiother Oncol* 55:85-99 (2000)
45. Hieken TJ, Farolan M, D'Alessandro S, et al. Predicting the biologic behaviour of ductal carcinoma in situ: An analysis of molecular markers. *Surgery* 130:593-601 (2001)
46. Perin T, Canzonieri V, Massarut S, et al. Immunohistochemical evaluation of multiple biological markers in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 32A:1148-1155 (1996)
47. Provenzano E, Hopper JL, Giles GG, et al. Biological markers that predict clinical recurrence in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 39:622-630 (2003)
48. Rajan PB, Scott DJ, Perry RH, et al. p53 protein expression in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 42:283-290 (1997)
49. Meijnen P, Peterse JL, Antonini N, et al. Immunohistochemical categorisation of ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Cancer* 98:137-142 (2008)