

V. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Sugárterápiás irányelvek

SMANYKÓ VIKTOR^{1,2}, KAHÁN ZSUZSANNA³, GÁBOR GABRIELLA⁴, LANDHERR LÁSZLÓ⁵,
MANGEL LÁSZLÓ⁶, FODOR JÁNOS¹, POLGÁR CSABA^{1,2}

1 Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest

2 Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest

3 Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged

4 Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét

5 Nógrád Vármegyei Szent Lázár Kórház, Onkológiai Centrum, Salgótarján

6 Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet, Pécs

A sugárterápiás szakértői bizottság a IV. Emlőrák Konszenzus Konferencián (2020) elfogadott sugárterápiás irányelveket az azóta megjelent új tudományos bizonyítékok alapján vizsgálta felül és frissítette. A maradék emlő sugárkezelése in situ duktális karcinóma (St. 0) esetén ajánlott, mivel a besugárzás 50-60%-kal csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát. Korai invazív (St. I-II) emlőrákban az emlőmegtartó műtét és sugárkezelés továbbra is a mastectomia alternatívája, de idősebb (≥ 70 év) betegeknél, I. stádium és hormonreceptor-pozitív daganat esetén az egyedüli hormonterápia mellett a sugárkezelés elhagyása mérlegelhető kezelési alternatíva. A hipofrakcionált teljesemlő-besugárzás és válogatott esetekben a gyorsított részleges emlőbesugárzás egyenértékű alternatívája a hagyományos 5 hetes teljesemlő-sugárkezelésnek. Maszektómia után, 1–3 vagy ≥ 4 hónalji nyirokcsomóáttét esetén a besugárzás jelentősen csökkenti a lokoregionális recidíva kockázatát és a teljes túlélést is javítja. Egy-két pozitív őrszemnyirokcsomó esetén a komplettáló hónalji disszekciót az ACOSOG Z0011 vizsgálat kritériumainak megfelelő esetekben helyettesítheti az axilláris régió besugárzása. Neoadjuváns szisztémás kezelés és emlőmegtartó műtét után a maradék emlő sugárkezelése minden esetben indokolt, míg maszektómia után kezelés előtti III-IV. stádium és ypN1 státusz esetén indokolt a posztoperatív lokoregionális radioterápia.

Magyar Onkológia, 2025. Kulcsszavak: emlőrák, sugárkezelés, irányelvek

Levelező szerző: Prof. Dr. Polgár Csaba, Cím: Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9. E-mail: polgar@oncol.hu

The radiotherapy (RT) expert panel revised and updated the RT guidelines accepted in 2020 at the 4th. Hungarian Breast Cancer Consensus Conference based on new scientific evidence. Radiotherapy after breast-conserving surgery (BCS) is indicated in ductal carcinoma in situ (St. 0), as RT decreases the risk of local recurrence (LR) by 50-60%. In early stage (St. I-II) invasive breast cancer RT remains a standard treatment following BCS. However, in elderly (≥ 70 years) patients with stage I, hormone receptor positive tumour hormonal therapy without RT can be considered. Hypofractionated whole breast irradiation (WBI) and for selected cases accelerated partial breast irradiation are validated treatment alternatives of conventional WBI. Following mastectomy RT significantly decreases the risk of LR and improves overall survival of patients having 1 to 3 or ≥ 4 positive axillary lymph nodes. In selected cases of patients - meeting the ACOSOG Z0011 study criteria - with 1 to 2 positive sentinel lymph nodes axillary dissection can be substituted with axillary RT. After neoadjuvant chemotherapy (NAC) followed by BCS WBI is mandatory, while after NAC followed by mastectomy locoregional RT should be given in cases of initial stage III-IV and ypN1 axillary status.

Smanykó V, Kahán Z, Gábor G, Landherr L, Mangel L, Fodor J, Polgár C

5th Hungarian Breast Cancer Consensus Conference – Radiotherapy Guidelines.

Hungarian Oncology, 2025. Keywords: breast cancer, radiotherapy, guidelines

V. Emlőrák Konszenzus Konferencia – Sugárterápiás irányelvek

SMANYKÓ VIKTOR^{1,2}, KAHÁN ZSUZSANNA³, GÁBOR GABRIELLA⁴, LANDHERR LÁSZLÓ⁵, MANGEL LÁSZLÓ⁶, FODOR JÁNOS¹, POLGÁR CSABA^{1,2}

1 Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Központ, Budapest 2 Semmelweis Egyetem, Onkológiai Tanszék, Budapest 3 Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged 4 Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét 5 Nógrád Vármegyei Szent Lázár Kórház, Onkológiai Centrum, Salgótarján 6 Pécsi Tudományegyetem, Onkoterápiás Intézet, Pécs

BEVEZETÉS

A sugárterápia továbbra is lényeges része az emlőrák kombinált kezelésének, ám új tendenciaként megjelent a rizikó státusz, illetve a beteg kívánsága szerint megválasztott egyénre szabott kezelések alkalmazása. A IV. Emlőrák Konszenzus Konferencia óta eltelt 5 évben megjelent új eredmények a sugárterápiás klinikai gyakorlatot alapjaiban nem változtatták meg, de az új tudományos bizonyítékoknak megfelelően szükséges a sugárterápiás irányelvek módosítása, frissítése. A maradék emlő sugárkezelése in situ duktális karcinóma (St. 0) esetén indokolt, mivel a besugárzás 50-60%-kal csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát ¹⁻⁹. Korai invazív (St. I-II) emlőrákban, emlőmegtartó műtét után a besugárzás továbbra is standard eljárás, de idősebb (≥ 70 év) betegeknel, I. stádium és hormonreceptor-pozitív daganat esetén az egyedüli hormonterápia mellett a sugárkezelés elhagyása mérlegelhető kezelési alternatíva ¹⁰⁻¹⁷. A hipofrakcionált (15 $\times$ 2,67 Gy) teljesemlő-besugárzás egyenértékű alternatívája a hagyományos öthetes (25 $\times$ 2 Gy) teljesemlő-sugárkezelésnek ¹⁸⁻²³. Emlőmegtartó műtét után, válogatott esetekben nem szükséges a teljes emlő kezelése. Azt helyettesítheti a tumorágy és közvetlen környezetének besugárzása (ún. akcelerált parciális emlőbesugárzás) ²⁴⁻³⁶. Masztektómia után, 1–3 (pN1a) vagy ≥ 4 (pN2a, pN3a) hónalji nyirokcsomóáttét esetén a besugárzás jelentősen csökkenti a lokoregionális recidíva kockázatát és a teljes túlélést is javítja ³⁷⁻⁴⁵. Nyirokcsomó pozitív betegeknel módosított radikális masztektómia után a mellkasfal, az axilla csúcsa és a supraclavicularis régió hipofrakcionált sugárkezelését randomizált vizsgálatból nyert evidencia támogatja ²¹. A parasternalis nyirokcsomók hipofrakcionált kezeléséhez nincs magasabb szintű evidencia. A legújabb randomizált vizsgálatok (EORTC 22922/10925 és NCIC-CTG MA.20) szerint a regionális sugárkezelés 10 évnél szignifikánsan javítja a daganatmentes és távoli áttétől mentes túlélést, 15 évnél pedig csökkenti az emlőrák-specifikus halálozást. ^{46, 47}. A legfrissebb EBCTCG metaanalízis alapján modern technikával kivitelezve pedig növeli az emlőrák-specifikus túlélést és növeli a teljes túlélést is ⁴⁸. Egy-két pozitív őrszemnyirokcsomó esetén – a legfrissebb sebészeti stúdiumok alapján – komplettáló hónalji disszekcióra válogatott esetekben nincs szükség, de mikrometasztázis (pN1mi) kivételével ilyenkor axilláris, vagy az egyéni rizikó alapján szükséges egyéb régiós nyirokcsomók besugárzása is javasolt ⁴⁹⁻⁵³. Valamennyi indikációban (DCIS, invazív emlőrák és régiós besugárzás) intenzív kutatás folyik különféle molekuláris markerekkel a sugárkezelés hasznának előrejelzésére, hogy a sugárkezelést nem igénylő alacsony rizikójú esetek kiválasztása biztonságos legyen ⁵⁴. A legismertebb ezek közül az Oncotype DX genomikai tesztet alkalmazó IDEA vizsgálat ⁵⁵.

Neoadjuváns szisztémás kezelés és emlőmegtartó műtét után a maradék emlő sugárkezelése minden esetben indokolt, míg masztektómia után kezelés előtti III-IV. stádium és $\geq$ ypN1 státusz esetén indokolt a posztoperatív radioterápia ⁵⁶⁻⁶⁷. A betegek túlnyomó többségénél a sugárkezelés magasabb szintű evidenciákra alapozott. A jövőben a molekuláris és genetikai markerek klinikai validálása teheti egyénre szabottabbá a sugárkezelést. A sugárterápiás ajánlási kategóriákat a kezelési irányelveket támogató evidenciák és a szakértői bizottság tagjai közötti egyetértés szintjei szerint adjuk meg:

Az evidenciák szintje:

1. randomizált vizsgálatok metaanalízise,
2. randomizált vizsgálat,
3. prospektív vizsgálat, retrospektív tanulmányok
4. szakértői vélemények

Alkalmazott ajánlási kategóriák:

- 1: teljes konszenzus, 1. szintű evidencia
- 2A: teljes konszenzus, 2-3. szintű evidencia
- 2B: általában egybehangzó vélemény, 2-3. szintű evidencia
- 3: különböző vélemények, 2-4. szintű, egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények, vagy nincs, ill. kevés tapasztalati evidencia.

SUGÁRTERÁPIÁS ALAPELVEK – BESUGÁRZÁS TECHNIKAI FELTÉTELEI, CÉLTÉRFOGATOK, DOZÍROZÁS

Sugárkezelés előtt az egész kezelési tervet át kell tekinteni. A beteget tájékoztatni kell a sugárkezelés hasznáról és a várható mellékhatásokról. Esetleges várandósság a sugárterápia ellenjavallatát képezi.

A besugárzandó térfogatok, és az egészséges szövetek dózisének kontrollálására háromdimenziós konformális radioterápia (3D-KRT) vagy egyéb modern technikák (IMRT, VMAT, brachyterápia) alkalmazása javasolt. A dózis lefedettség és különösen hipofrakcionált sugárterápia esetén a dózishomogenitás jellemzésére, továbbá az egészséges szövetek (szív, LAD, tüdő, ellenoldali, illetve akcelerált parciális emlő radioterápia (APERT) esetén azonos oldali emlő, esetleg nyaki erek, plexus brachialis) dózisára vonatkozóan nemzetközileg elfogadott határértékek állnak rendelkezésre^{68, 69}.

Az egészséges szervek védelmét számos törekvés szolgálja: a szív védelme érdekében bal oldali esetekben mély belégzéssel és légzés visszatartással végzett besugárzás, egyéni pozicionálás (hason vs. háton). Egyes esetekben csak az inverz besugárzástervezéssel végzett dózis optimalizálás oldja meg a rizikószervek dózisének elfogadható szinten tartását.

I. Teljes emlő besugárzása

Céltérfogatok: A teljes maradék emlő. „Boost” kezeléseknél a klinikai céltérfogat (CTV) brachyterápiánál az eredeti tumornak megfelelő terület 2 cm-es biztonsági zónával (sugárterápiás biztonsági zóna = 20 mm – ép sebészi szél mm-ben) (ajánlási kategória: 2B)⁷⁰. Brachyterápiánál további PTV-CTV kiterjesztés nem szükséges (PTV=CTV). Teleterápiánál a CTV-t frakciónkénti képvezérelt sugárkezelésnél további 0,5 cm-rel, képvezérlés nélkül 1 cm-rel javasolt kiterjesztetni a nagyobb beállítási pontatlanság és a légzés okozta elmozdulás miatt²⁸. A PTV-CTV kiterjesztés mértéke a központokban alkalmazott betegrögzítési és minőség-ellenőrzési protokollok függvényében egyedi megfontolást igényel. Amennyiben a sebésziszél irányonkénti meghatározása nem biztosított, úgy a „boost” besugárzás CTV-je a tumorágy 15 mm-es kiterjesztése (ajánlási kategória: 3).

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Megavoltos besugárzás (4–10 MV foton), CT-re alapozott háromdimenziós konformális radioterápia (3D-KRT), tangenciális mezők használata. A tüdő és szív terhelését minimálisra kell csökkenteni (ajánlási kategória: 1)^{71–76}, aminek érdekében speciális besugárzási technikák (visszatartott mély belégzés melletti vagy légzéskapuzott besugárzás, intenzitásmodulált radioterápia – IMRT, vagy hason fekvő pozícióban végzett sugárkezelés) alkalmazására is szükség lehet az esetek egy részében^{74, 75, 77–84}. Az ESTRO és a Nemzetközi Onko-Kardiológiai Társaság konszenzus ajánlása alapján 5 Gy átlag szív dózis (mean heart dose, MHD) felett vagy nagy dózisú kardiotoxikus kemo(biológiai)terápia (kumulatív doxorubicin $\geq 100 \text{ mg/m}^2$) esetén a beteg fokozott kardio-vaszkuláris rizikó csoportba tartozik, de egyéb rizikótényezők jelenléte vagy a tervezés során észlelt coronaria meszesedés esetén alacsonyabb dózisok esetén is. Különösen ilyen esetekben javasolt primer prevenció céljából egyénileg megválasztott szívterhelést csökkentő technika alkalmazása (pl. mélybelégzés benntartás, besugárzás hason fekvő, vagy IMRT), és a sugárkezelést követően a beteg kardio-onkológiai gondozása^{76, 85}. Az egyszerű ellenőrzési lehetőségeknél (centrális tüdőtávolság (<3 cm) és maximális szívtávolság (<1 cm)) pontosabb a dózis-térfogat hisztogram (DVH) analízise. A céltérfogatban a homogén dóziseloszláshoz almezőket (szegmensek), illetve kompenzátorokat, ékszűrőket használhatunk, nagy volumenű emlő esetén IMRT javasolt (ajánlási kategória: 2A)⁸⁶. A tumorágyra a kiegészítő („boost”) dózist gyorsítóval (elektron, foton) vagy szövetközi brachyterápiával (tűzdelés) adjuk. Kis volumenű emlőben, felszínhez közel eső tumoroknál általában az elektronbesugárzás a kedvezőbb; nagyméretű emlőben, mélyen fekvő daganatoknál brachyterápia vagy 3D konformális foton „boost” javasolt. „Boost” kezelésnél a céltérfogat-tévesztés elkerülésének feltétele a tumorágy intraoperatív jelölése titánklipekkkel^{70, 87–89}. Onkoplasztikus műtét esetén fontos a megfelelő dokumentáció és kommunikáció a műtétet illetően.

A sugárkezelést ideális esetben a sebgyógyulást követően, a műtéttől számított 4–6 héttel – de maximum 12 héten belül – javasolt elkezdeni (ajánlási kategória: 2A). Előzetes adjuváns kemoterápia után a sugárkezelést az utolsó kemoterápiás ciklust követő 3 hét kezelési szünet közbeiktatása után kezdjük (ajánlási kategória: 2B). Akcelerált parciális emlőbesugárzás történhet az adjuváns kemoterápia előtt is¹⁵. A percutan „boost” kezelést a teljes emlő-besugárzást követően, szünet közbeiktatása nélkül végezzük

– amennyiben a radiodermatitisz a grade 2 fokozatot nem haladja meg (ajánlási kategória: 2B). Súlyos (grade 3) dermatitisz esetén 1–3 hét irradiációs szünet közbeiktatása mérlegelhető. A brachyterápiás „boost” kezelést általában 1–3 hét szünet közbeiktatásával, a teljesemlő-besugárzás után végezzük, de végezhető előre hozott

(a teljesemlő-besugárzást megelőző) perioperatív brachyterápiás „boost” kezelés is (ajánlási kategória: 3). A perkután „boost” kezelés IMRT-vel szimultán integrált „boost” kezelés (SIB) formájában is végezhető (ajánlási kategória: 2B).

Dozírozás: Az alapdózis 40–42,5 Gy (2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal, 15–16 frakcióban) vagy 45–50,4 Gy (1,8–2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal, 25–28 frakcióban) (ajánlási kategória: 2A). Ultra-hypofrakcionálás (egy hét alatt leadott 5x5,2 Gy) alkalmazása a FAST-Forward vizsgálat 5 éves eredményei alapján leginkább a nyirokcsomó negatív betegeknél jöhet szóba, de a hosszú távú követési eredmények hiányára tekintettel alkalmazása egyelőre egyedi elbírálást igényel (ajánlási kategória: 3)⁹⁰.⁹¹. Dózis általában az izocenterre megadva. Akcelerált, hipofrakcionált kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak és a dózishomogenitás fokozott figyelembevételével végezhető, ami után a helyi daganatmentesség a standard frakcionálás eredményeivel megegyezik és a mellékhatások vonatkozásában is legalább egyenértékű a két frakcionálási séma^{18–23}. A tumorágy kiegészítő („boost”) dózisa külső sugárkezeléssel 10–16 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) vagy 10 - 10,68 Gy (2,5 - 2,67 Gy/frakció, 4 egymást követő napon), nagy dózisteljesítményű (HDR) brachyterápiával 1×10 Gy vagy 3×4–5 Gy. SIB IMRT esetén a teljes emlőre 50 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), a „boost” céltérfogatra pedig 60 Gy (2,4 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), vagy hipofrakcionált kezelés esetén 21×2,17 Gy a teljes emlőre + 21×2,66 Gy a „boost” céltérfogatra (összdózis a teljes emlőre: 45,6 Gy, a tumorágyra: 55,9 Gy), vagy 15x2,4 Gy (36 Gy) teljes emlő + 15x2,67 Gy (40 Gy) részleges emlő + 15x3,2 Gy (48 Gy) boost a tumorágyra⁹², de számos más frakcionálási variáció is alkalmazható.

II. Akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT)

Céltérfogat: Céltérfogat meghatározása tumorágyjelölések (klipek) alapján^{70, 93}. Tumorágyjelölés hiányában a céltérfogat UH vagy CT segítségével határozható meg (ajánlási kategória: 2B). Klipek hiányában részleges emlőbesugárzás csak képkalkotókkal megfelelően látható és identifikálható tumorágy („cavity visibility score”; CVS ≥ 3) esetén végezhető⁹⁴. A klinikai céltérfogat (CTV) brachyterápiánál az eredeti tumornak megfelelő terület 2 cm-es biztonsági zónával (sugárterápiás biztonsági zóna = 20 mm – ép sebészi szél mm-ben) (ajánlási kategória: 2B)⁷⁰. Amennyiben a pontos sebészi szélek nem ismertek, a tumorágy körül egységes 15mm-es kiterjesztés is alkalmazható. Brachyterápiánál további PTV-CTV kiterjesztés nem szükséges (PTV=CTV). Teleterápiánál a CTV-t frakciónkénti képvezérelt sugárkezelésnél további 0,5 cm-rel, képvezérlés nélkül 1 cm-rel javasolt kiterjesztetni a nagyobb beállítási pontatlanság és a légzés okozta elmozdulás miatt²⁸. A PTV-CTV kiterjesztés mértéke a központokban alkalmazott betegrögzítési és minőség-ellenőrzési protokollok függvényében egyedi megfontolást igényel. Teleterápiával végzett parciális emlőbesugárzás esetén frakciónkénti képvezérlés javasolt a céltérfogat kiterjesztésének csökkentése és a mellékhatások minimalizálása érdekében (ajánlási kategória: 2B). A céltérfogat meghatározáshoz és besugárzástervezéshez különböző nemzetközi irányelvek állnak rendelkezésre^{70, 95–98}.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: az APERT-et kiszolgáltathatjuk szövetközi brachyterápiával vagy IMRT-vel^{24–31, 33–36, 99}. Egyszeri, nagy dózisú (1×20–21 Gy), intraoperatív elektron- vagy alacsony energiájú (50 KV) röntgenterápiával végzett parciális emlőbesugárzás szignifikánsan emeli a helyi daganatkiújulás kockázatát, ezért alkalmazása nem javasolható a rutin betegellátás keretében (ajánlási kategória: 2A)^{100, 101}. Akcelerált, hipofrakcionált kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak fokozott figyelembevételével végezhető.

A sugárkezelést ideális esetben a sebgyógyulást követően, a műtétől számított 4–6 héttel – de maximum 12 héten belül – javasolt elkezdeni (ajánlási kategória: 2A). Előzetes adjuváns kemoterápia után a sugárkezelést az utolsó kemoterápiás ciklust követő 3 hét kezelési szünet közbeiktatása után kezdjük, de akcelerált sugárkezelés a rövid kezelési idő (4-5 nap) miatt a kemoterápia megkezdése előtt is adható a szisztémás kezelés érdemi halasztásának veszélye nélkül (ajánlási kategória: 2B).

Dozírozás: Frakcionált HDR vagy ultrafrakcionált PDR utántöltéses (after-loading) technika. PDR brachyterápiával a dózis 45–50 Gy, <1 Gy/óra dózisteljesítménnyel. Frakcionált HDR brachyterápiával 7×4,3 Gy, 8×4 Gy vagy 10×3,4 Gy, napi két kezeléssel (a frakciók között minimálisan 6 óra időközzel) ^{29, 30, 32–34}. Az extrém hipofrakcionálással (1-2 kezelési frakció 1 nap alatt, pl. 1x16 Gy) végzett APERT még csak prospektív klinikai vizsgálatban javasolt (ajánlási kategória: 3) ^{25, 26, 35}. Ugyanakkor a GEC-ESTRO vAPBI vizsgálata a hagyományos frakcionáláshoz hasonló 5 éves lokális tumorkontroll és mellékhatás eredményeket mutatott 4x6,25 Gy vagy 3x7,45 Gy frakcionálás mellett; így ez a kezelési séma már sztemendernek tekinthető (ajánlási kategória: 2B) ¹⁰². Megfelelő dózishomogenitás (dózishomogenitási index; DHI >0,65) és legalább 90%-os céltérfogat-lefedettség (coverage index; CI ≥0,9), maximális bőrdózis <70%. A dózis IMRT-vel 9×4,1 Gy vagy 10×3,85 Gy, napi két kezeléssel ^{27, 28, 34, 36}; illetve 15×2,67 Gy naponta egyszeri vagy 5×6 Gy kétnaponkénti kezeléssel ²⁴. Dóziselőírás az ICRU pontra (izocentrum; 100%). PTV-lefedettség: V95_{PTV} = 100% (a PTV-t a 95%-os izodózis-felület lefedje).

III. Mellkasfal besugárzása

Céltérfogat: Az operált mellkasfali terület a műtéti heggel és lebennnyel, ha lehet, a műtéti drain helye is. Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Modern megavoltos készülék (nagy energiájú foton-, elektronsugár) használata, CT-re alapozott besugárzástervezés, legalább 3D-KRT javasolt a tüdő és szív maximális kímélése érdekében. Tangenciális foton- vagy direkt elektronmező(k) használata. Az egyenletes dóziseloszláshoz szükség esetén almezőket (szegmensek), kompenzátorokat (ékszűrők), illetve bőlust vagy IMRT-t használhatunk.

A sugárkezelést ideális esetben a sebgyógyulást követően, a műtéttől számított 4-6 héttel – de maximum 12 héten belül – javasolt elkezdni (ajánlási kategória: 2A). Előzetes adjuváns kemoterápia után a sugárkezelést az utolsó kemoterápiás ciklust követő 3 hét kezelési szünet közbeiktatása után kezdjük (ajánlási kategória: 2B).

Dozírozás: Az alapdózis 40–42,5 Gy (2,66–2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) vagy 45–50,4 Gy (1,8–2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal). A START vizsgálatokban (START-A, B és Pilot) a betegek kevesebb, mint 10%-át (5861 betegből 513 beteget) kezeltek masztektómiával ²³. A kínai posztmasztektómiás randomizált vizsgálat 5-éves eredményét 2019-ben közzölték ²¹. A lokoregionalis eredmények és a szövődmények aránya hasonló volt hipofrakcionálással (15×2,9 Gy) vagy hagyományos frakcionálással (25×2 Gy). A parasternalis nyirokcsomókat nem sugarazták (ajánlási kategória: 2A) ^{19–23}. Ultra-hypofrakcionálás (egy hét alatt leadott 5x5,2 Gy) alkalmazása a FAST-Forward vizsgálat 5 éves eredményei alapján leginkább a nyirokcsomó negatív betegeknél jöhet szóba, de kiemelendő, hogy csak a betegek 6%-a részesült masztektómiában, továbbá a hosszú távú követési eredmények hiányára tekintettel alkalmazása egyelőre egyedi elbírálást igényel (ajánlási kategória: 3) ⁹⁰.

⁹¹. Akcelerált, hipofrakcionált kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak és a dózishomogenitás fokozott figyelembevételével végezhető. Pozitív vagy közeli (<2 mm) sebészi szél esetén a műtéti hegre adott „boost” dózis 10–16 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) lehet. A Német Sugárterápiás Társaság által végzett irodalmi áttekintés alapján implantátummal/expanderrel végzett rekonstrukció után is biztonságosan alkalmazható a mérsékelt hypofrakcionálás ¹⁰³.

IV. Nyirokrégiók besugárzása

A besugárzandó volumen definiálása függ az axilláris műtét típusától (őrszemnyirokcsomó-biopszia vagy axilláris disszekció) és a hónalji nyirokcsomók patológiai státuszától. Őrszemnyirokcsomó biopsziánál erősen ajánlott a kimetszett nyirokcsomó helyét sebészi klippel jelölni (ajánlási kategória: 2B). A jelölés segíti a dózislefedettség vizsgálatát különféle mezőelrendezéseknél és besugárzási technikáknál ⁷¹. Hason fekve végzett sugárkezelésnél a nyirokrégiók tangenciális mezőkből történő ellátása elégtelen ¹⁰⁴, illesztett kiegészítő mezők alkalmazása a repozicionálási bizonytalanság miatt nem terjedt el.

Az axilla 1–3. szintjeinek, a mediális szupraklavikuláris és a paraszternális nyirokcsomó-régiók kontúrozásához az anatómiai határokat kell követni ^{105–109}. A legújabb európai ajánlás szerint a mediális szupraklavikuláris régió besugárzásánál ügyelni kell arra, hogy a nyaki ereket ne terheljük ¹⁰⁸.

Céltérfogatok:

axilla 1. szint

axilla 2. szint (sokszor együtt kezeljük az interpektorális/ Rotter-nyirokcsomókkal)

axilla 3. szint

mediális szupraklavikuláris régió (axilla 4. szintnek is nevezik)

paraszternális régió

Konvencionális mezőelrendezések:

– Elektív szupraklavikuláris mező: szupra- és infraklavikuláris régió + az axilla csúcsa (axilla 3–4. szint)

– Szupraklavikuláris-axilláris mező: szupra- és infraklavikuláris régió + axilla (axilla 1–4. vagy 2–4. szint)

– Paraszternális mező: azonos oldali paraszternális terület minimálisan az első három bordaközzel.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei:

Szupraklavikuláris-axilláris régió: Megavoltos besugárzás (4–10 MV foton) 3D konformális besugárzástervezéssel. A legjobb dóziseloszlás a maradék emlő vagy mellkasfal egyidejű besugárzása esetén egy izocenteres technikával és IMRT-vel érhető el.

Paraszternális régió: A paraszternális nyirokcsomók helyzetét (céltérfogat az ipsilateralis 1-4. bordaköz) az arteria mammaria interna lefutása jelzi. Mély tangenciális mezők alkalmazása kerülendő, mivel a kritikus szervek (szív, tüdő) sugárterhelése elkerülhetetlen. A szív és tüdő sugárterhelésének csökkentésére 3D-KRT vagy IMRT elengedhetetlen, egyes esetekben a parasternalis nyirokcsomók dózisának csökkentése (46-48 Gy) is szükséges lehet.

Dozírozás: 40 Gy (2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) vagy 45–50,4 Gy (1,8–2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) (ajánlási kategória: 2A) ^{18–23}.

V. Lokoregionálisan előrehaladott emlőrák sugárkezelése

Céltérfogatok: Emlő vagy mellkasfal, összes unilaterális nyirokrégió, illetve „boost” kezeléseknél a reziduális tumor vagy tumorágy + 1,5–2 cm-es biztonsági zóna.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: lásd II-III-IV. pont.

Dozírozás: A céltérfogatok alapdózisa 50 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), mivel többnyire az ipsilateralis mammaria interna lánc is a céltérfogat része (ajánlási kategória: 2B). Az alapdózis hipofrakcionált adására (40-42,5 Gy 15 frakcióban) lokoregionálisan előrehaladott emlőrák esetén nem áll rendelkezésre magas szintű evidencia, de az emlőmegtartó műtét után végzett prospektív vizsgálatok kedvező tapasztalatai alapján alkalmazható (ajánlási kategória: 3). A maradék tumorokra további 10–26 Gy kiegészítő („boost”) besugárzás ajánlott.

SUGÁRTERÁPIÁS KEZELÉSI IRÁNYELVEK

I. In situ emlőrák (0. stádium, pTis N0 M0)

I/1. In situ lobuláris karcinóma

Sugárkezelés nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

I/2. In situ duktális karcinóma (DCIS)

I/2/a. Emlőmegtartó műtét után a besugárzás általában ajánlott, mert 50 Gy a maradék emlőre minden rizikócsoporthoz 50–60%-kal csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát (ajánlási kategória: 1) ^{1–9}. Általában a lokális relapszusok 50%-a DCIS és 50%-a invazív rák. Alacsony rizikójú betegeknél (jól differenciált elváltozás, nekrozis nélkül vagy csekély mértékű nekrozissal, legalább 10 mm-es biztonsági zóna, >60 éves kor) a sugárkezelés egyedi elbírálás alapján mellőzhető (ajánlási kategória: 3). A „boost” dózis jelentőségét még vizsgálják. Fiatal (≤ 45 év) betegeknél (ajánlási kategória: 2A), illetve high-grade DCIS vagy közeli sebési szél (<2 mm) esetén (ajánlási kategória: 3) a kiemelt dózis megfontolandó ^{8, 110}. A GEC-ESTRO új ajánlása alapján in situ szövettannál is végezhető akcelerált parciális emlő radioterápia klinikai vizsgálaton kívül is, amennyiben a páciens megfelel a beválasztási kritériumoknak (ajánlási kategória: 2B) ³¹.

I/2/b. Masztektómia után a mellkasfal sugárkezelése nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

I/2/c. Nyirokrégiók besugárzása nem indokolt: pTis N0 M0 (ajánlási kategória: 2A).

I/2/d. Az emlőbimbó Paget-kórjában széles kúpecízió után a maradék emlő sugárkezelése javasolt (ajánlási kategória: 1).

II. „Korai” invazív emlőrák: I-II. stádium, T1-2 N0-1 M0, T3 N0 M0

II/1. Parciális masztektómia után végzett sugárterápia

Emlőmegtartó kezelés kontraindikációi (DCIS és invazív rák esetén is):

- előzetes sugárkezelés az emlőre vagy mellkasfalra (kivéve, amennyiben második emlőmegtartó kezelés re-irradiációval szóba jön),
- várandósság – amennyiben a posztoperatív sugárkezelést a terhesség alatt kellene adni,
- diffúz (malignitásra gyanús) mikrokalcifikáció,
- ismételt kimetszés (reexcízió) után is pozitív sebési szél,
- kötőszöveti megbetegedés: szkleroderma, lupusz (relatív kontraindikáció),
- germinális TP53 és ATM mutáció hordozás,
- BRCA1-2 mutáció nem számít kontraindikációnak, de a lokális recidíva, ill. második primer emlőrák fokozott kockázata miatt emlőmegtartó kezelés a beteggel történt, a későbbi rákkockázatra kiterjedő részletes megbeszélés alapján jön szóba.

II/1/a. A maradék emlő besugárzása minden korcsoportban negyedére csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát (ajánlási kategória: 1) ^{10, 11, 14–17}. A sugárkezelés a 15 éves emlőrák-specifikus túlélést is jelentősen javítja – nyirokcsomó-negatív betegeknél 5%-kal, nyirokcsomó-pozitív betegeknél pedig 7%-kal ¹⁰. A gyorsított, hipofrakcionált teljesemlő-besugárzás (15×2,67 Gy vagy 16×2,66 Gy) a konvencionális frakcionálás (50 Gy/5 hét) egyenértékű alternatívája, azonos lokális daganatmentességet biztosít, és nem emeli a késői mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát (ajánlási kategória: 1) ^{18–23}. Fiatal betegeknél, kemoterápia után és egyidejű regionális sugárkezelés és „boost” besugárzás adása esetén is alkalmazható (ajánlási kategória: 2B) ^{18–21, 23}. A FAST-Forward randomizált vizsgálat első eredményei alapján az egy hét alatt adott 5 x 5,2 Gy dózisú teljesemlő-besugárzás is hatékony és 5 éves követés után nem növeli a késői mellékhatások arányát, de tekintettel a kevés tapasztalatra és a hosszú távú követési eredmények hiányára, alkalmazása egyelőre egyedi elbírálást igényel és leginkább a nyirokcsomó negatív betegeknél jöhet szóba (ajánlási kategória: 3) ⁹¹. Idősebb (≥ 70 év), jó prognózisú (I. stádium, negatív sebési szél, hormonreceptor-pozitív daganat) betegeknél a sugárkezelés elhagyása és egyedüli endokrin kezelés – az informált beteg beleegyezése mellett – mérlegelhető, mivel a sugárkezelés nem javítja a 10 éves teljes túlélést, de a helyi daganatkiújulás jelentősen magasabb arányáról (10 évnél RT nélkül 10% versus RT-vel 2%) és azok következményeiről a betegeket tájékoztatni kell (ajánlási kategória: 2A) ^{12, 13}. Nem közömbös azonban az endokrin terápia szisztémás toxicitása és életminőséget kedvezőtlenül befolyásoló hatása ¹¹¹.

II/1/b. A tumorágy kezelése megemelt („boost”) dózissal minden kockázati csoportban javítja a lokális tumorkontrollt, de alacsony kockázatú betegeknél ennek abszolút előnye limitált (20 éves követés után $\leq 3\%$) (ajánlási kategória: 1) ^{15, 87–89, 112, 113}.

A kiegészítő dózis („boost”) indikációi (egyetlen feltétel teljesülése is elégséges):

Abszolút indikáció (egyetlen feltétel megléte elégséges) (ajánlási kategória: 1):

- mikroszkóposan pozitív sebészi szél (ha reexcízió nem történt)
- ≤ 40 éves kor
- tripla negatív emlőrák

Relatív indikáció (több feltétel együttes teljesülése szükséges):

- közeli kimetszés (ép sebészi szél < 2 mm)
- kiterjedt intraduktális komponens (EIC)
- 40-50 év közötti életkor
- $pT \geq 3$ cm

II/1/c. Akcelerált parciális emlő-radioterápia (APERT) standard kezelési alternatívája a teljesemlő-besugárzásnak gondosan válogatott, alacsony kockázatú esetekben ³². Adjuváns kemoterápia indikációja esetén az APERT adható a kemoterápia előtt vagy annak befejezése után is ¹⁵. Megfelelő technikával végzett szövethközi brachyterápiával vagy külső sugárkezeléssel (3D-KRT-val vagy képvezérelt IMRT-vel) a helyi daganatmentesség nem rosszabb, mint teljesemlő-besugárzással, és a késői mellékhatások aránya sem magasabb (ajánlási kategória: 2A) ^{24, 27–34}. A 3D-KRT-val vagy IMRT-vel végzett APERT-et választó betegeknél vagy a napi egyszeri frakcionálás ($15 \times 2,67$ Gy 3 hét alatt) választandó ²⁴ vagy napi kétszeri frakcionálás ($9 \times 4,1$ Gy vagy $10 \times 3,85$ 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 ^{28, 34, 36, 99} (ajánlási kategória: 2B). Napi kétszeri frakcionálás esetén a céltérfogat volumenét javasolt 160 cm^3 alatt tartani ^{28, 34} (ajánlási kategória: 2B).

AZ APERT indikációi:

2024 végén a GEC-ESTRO Emlőrák Munkacsoportja a legújabb vizsgálati eredmények alapján módosította az akcelerált parciális emlő radioterápiára alkalmas betegek kiválasztására vonatkozó ajánlását ³¹.

Alkalmas betegek, akiknél az APERT klinikai vizsgálaton kívül is választható kezelés (ajánlási kategória: 2A):

- > 40 éves kor és
- bármely szövettani típusú invazív vagy in-situ daganat és
- bármilyen szövettani differenciáltsági fokozat és
- $pT1-2$ (≤ 30 mm) tumorméret és
- negatív sebészi szél (NSABP kritérium alapján) és
- unicentrikus daganat és
- unifokális vagy 2 cm-en belül multifokális daganat és
- EIC-negatív tumor és
- nyirokérbetörés nélkül, vagy legfeljebb fokális nyirokérbetöréssel és
- Luminal A vagy B daganat és
- HER-2 negatív, vagy HER-2 pozitív beteg amennyiben posztoperatív HER-2-gátló kezelést kap és
- $pN0$ vagy egyéni döntés alapján $pNmi$ axilláris státusz (őrszemnyirokcsomó-biopsziával vagy axilláris disszekcióval) és
- BRCA 1-2 mutáció negatív és
- primer szisztémás kezelésben nem részesült beteg.

Megjegyzés: valamennyi feltétel egyidejű teljesülése szükséges.

Magas kockázatú betegek, akiknél az APERT ellenjavallt (ajánlási kategória: 1):

- 40 év alatti életkor vagy
- pT2 (>30 mm), pT3, pT4 tumorméret vagy
- pozitív sebészi szél vagy
- multicentrikus vagy multifokális (a primer tumortól 2 cm-en túl terjedő) daganat vagy
- EIC-pozitív tumor vagy
- kiterjedt nyirokérbetörés vagy
- tripla-negatív daganat vagy
- pNx (ismeretlen) vagy pN1a-2a-3a [1 vagy több makroszkopikus (>2 mm) pozitív nyirokcsomó] axilláris státusz vagy
- BRCA 1-2 mutáció pozitív vagy
- primer szisztémás kezelésben részesült beteg.

Megjegyzés: egyetlen feltétel teljesülése elegendő.

II/2. Masztektómia után a mellkasfal besugárzása

II/2/a. pT1-2 pN0-1mi: besugárzás nem szükséges, ha a tumor eltávolítása ép sebészi széllal történt (ajánlási kategória: 1). A mellkasfali besugárzás ugyan a lokális recidíva 5 éves arányát kismértékben (1,9%-ról 1,2%-ra) csökkenti, de az emlőrák-specifikus túlélést nem javítja ³⁷. Az NCCN protokollja szerint a mellkasfal sugárkezelése megfontolandó, ha az ép sebészi szél ≤ 1 mm ¹⁵.

II/2/b. pT3 pN0: mellkasfali besugárzás javasolt (ajánlási kategória: 2A) ³⁸.

II/2/c. pT1-2 pN1a-2a-3a: lokoregionális sugárkezelés javasolt (ajánlási kategória: 1).

A sugárkezelés a lokális recidívák 5 éves arányát ~15%-kal (1–3 pozitív nyirokcsomó esetén 17%-ról 3%-ra, 4 vagy több pozitív nyirokcsomó esetén 26%-ról 11%-ra) csökkenti, és a 20 éves emlőrák-specifikus túlélést is 8–10%-kal javítja ³⁷.

II/2/d. pT1-2 pNx vagy pN0, de < 6 vizsgált nyirokcsomó (kivéve, ha őrszemnyirokcsomó-biopszia történt): besugárzás megfontolandó (ajánlási kategória: 2B).

II/2/e. Masztektómia után azonnali emlő-helyreállítás: a rekonstruált emlőt és mellkasfalat a fentiek szerint kezeljük. Implantátummal történő azonnali helyreállításhoz a két lépcsős eljárás jobb eredményt ad: expander behelyezése, az expandert sugarazzuk, besugárzás után az expandert végleges implantátumra cseréljük.

II/3. Őrszemnyirokcsomó-biopszia után, ha az axilláris-szupraklavikuláris régió besugárzása szükséges

II/3/a. pN0-1mi(sn): Az őrszem- (sentinel) nyirokcsomó negativitása vagy mikrometasztázis esetén besugárzás általában nem szükséges (ajánlási kategória: 2A), de fokozott rizikó esetén az axilla 1-2. szint besugárzása mérlegelendő (agresszív szövettan, $> pT1$, többgócúság, LVI jelenléte, egyetlen SN van csupán, a szisztémás terápia hiánya vagy kis hatékonysága, a beteg fiatal életkora) (ajánlási kategória: 3).

II/3/b. pN1a(sn): Makrometasztatikus (>2 mm) pozitív őrszemnyirokcsomó esetén, amennyiben axilláris disszekció történik, a szupraklavium (4. szint) és az axilla csúcsának (3. szint) sugárkezelése javasolt, az 1–2. szint besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2A). Amennyiben axilláris disszekció nem történik (ACOSOG Z011 feltételek szerint), úgy az axilláris vagy az egyéni rizikó alapján egyéb régiós nyirokcsomók besugárzása is szükséges, mivel az el nem távolított nem sentinel nyirokcsomókban az áttétes nyirokcsomók előfordulási gyakorisága 27–38% (ajánlási kategória: 2B) ^{49, 51, 114}. Általában az axilla 1-4. szint besugárzása történik (ajánlási kategória: 2A), de alacsonyabb rizikó esetén elégséges az axilla 1-2. szint besugárzása (kedvező szövettan, pT1, egygócúság, több őrszem nyirokcsomó közül csak egyetlen érintett, a makrometasztázis mérete < 7 mm, hatékony szisztémás terápia, a beteg nem fiatal; ajánlási kategória: 3). Az axilláris disszekció helyett végzett sugárkezelés regionális daganatmentesség és teljes túlélés tekintetében a műtéttel egyenértékű (ajánlási kategória: 1) ^{52, 53}.

II/4. Axilláris limfadenektómia után az axilláris-szupraklavikuláris régió besugárzása

II/4/a. pN0-1mi: Besugárzás nem szükséges (ajánlási kategória: 1).

II/4/b. pN1a, 2a, 3a, pN3c (azonos oldali szub-/szupraklavikuláris nyirokcsomóáttét): A szupraklavium és az axilla csúcsának sugárkezelése javasolt (ajánlási kategória: 2A) ^{46, 47, 115}. Megfelelő axilláris disszekció (≥ 6 eltávolított nyirokcsomó) esetén elektív szupraklavikuláris mező használata elégséges, az 1–2. szint besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

II/4/c. pNx vagy pN0, de < 6 vizsgált nyirokcsomó (kivéve, ha őrszemnyirokcsomó-biopszia történt): Elégtelen limfadenektómia (< 6 feldolgozott nyirokcsomó) után a szupraklavikuláris és axilláris régió (2–3. szint) sugárkezelése egyedi megfontolás alapján ajánlott, de általában az 1. axilláris szint célzott besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2B).

II/5. Arteria mammaria interna menti nyirokcsomók sugárkezelése

II/5/a. pN0-1mi: Besugárzás nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

II/5/b. pN1a, pN2a, pN3a: Négy vagy több pozitív axilláris nyirokcsomó esetén, illetve mediális/centrális elhelyezkedésű 1-3 axilláris nyirokcsomó 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 nyirokcsomó 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) ^{46, 115–117}.

Ugyanakkor a paraszternális nyirokcsomók elektív besugárzása a tüdő és szív terhelés veszélye miatt óvatosságra inti a sugárterapeutákat, mivel a klinikailag manifesztálódó paraszternális nyirokcsomó-recidíva igen ritka ($< 1\%$), ezért a régió rutinszerű elektív sugárkezelése még ellentmondásos (ajánlási kategória: 3) ^{46, 115, 116}.

II/5/c. pN1b, pN1c, pN2b, pN3b: Szövettanilag igazolt mammaria interna őrszemnyirokcsomó vagy klinikailag egyértelmű (CT, UH, MRI) paraszternális nyirokcsomóáttét esetén besugárzás javasolt negatív axilláris státusz esetén is (ajánlási kategória: 2A).

III. Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelés után

Az egyénileg megválasztott neoadjuváns szisztémás terápiák hatékonysága egyre javul, melyet közvetlenül a javuló pCR arányok jeleznek. Jó terápiás válasz esetén a lokoregionális relapszus kockázata is csökken, illetve egyes esetekben elkerülhető a sugárterápia. Fontos szempont, hogy a neoadjuváns szisztémás terápia révén a sugárterápia radikalitása csökkenthető, mely az adjuváns elrendezéssel összevetve a törekvés egyik haszna a beteg számára.

III/1. Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelést követő emlőmegtartó műtét után

Sugárkezelés a maradék emlőre minden esetben javasolt (ajánlási kategória: 1) ^{56, 57, 66}. Az 50 Gy alapdózist követően 10–16 Gy tumorágy „boost” is mérlegelendő (ajánlási kategória: 3). A kiegészítő dózist a szokványos megfontolás alapján javasolt (életkor, szövettani típus, sebészi szél). Az NSABP B-18 és B-27 vizsgálatokban emlőmegtartó műtétben és kizárólag emlőbesugárzásban részesült betegek körében a helyi kiújulás aránya 10% körül volt ⁶⁶. A kiújulás prediktora a pCR hiánya (különösen az ypN pozitivitás), a fiatal életkor (< 50 év), és az előrehaladott kiindulási stádium volt. Az MD Anderson Cancer Center hasonló betegcsoportjában az előrehaladott kiindulási stádium mellett a grade 3, hormonreceptor-negatív tumor, a nyirokérbetörés jelenléte és a multifokális reziduális karcinóma, illetve közeli sebészi szél voltak prediktorai a helyi daganatkiújulásnak ^{56, 58}. Azok a vizsgálatok, amelyek pCR esetén a sugárkezelés biztonságos elhagyását megerősíthetnék (pl. HERO-NRGBR008, OCOG ROSALIE) még csak a beteg beválasztás fázisában vannak.

III/2. Mellkasfal besugárzás neoadjuváns szisztémás kezelést követő masztektómia után

Kiindulási stádium II: Negatív sebészi szél (és ypN0 axilláris státusz) esetén a sugárkezelés elhagyható (ajánlási kategória: 2B) ^{56, 57, 59–65, 67}. Pozitív sebészi szél esetén 50/2 Gy vagy 40,05/2,67 Gy mellkasfal + 10/2 Gy vagy 10,68/2,67 Gy boost besugárzás javasolt, és mindig elvégzendő, amennyiben a nyirokrégiók besugárzására szükség van (ajánlási kategória: 2A).

Kiindulási stádium III-IV: Negatív sebészi szél (és ypN0 axilláris státusz) esetén 50/2 Gy vagy 40,05/2,67 Gy mellkasfal, pozitív sebészi szél esetén 50/2 Gy vagy 40,05/2,67 Gy mellkasfal + 10/2 Gy vagy 10,68/2,67 Gy boost besugárzás javasolt, és mindig elvégzendő, amennyiben a nyirokrégiók besugárzására szükség van (ajánlási kategória: 2A) ^{56, 57, 59–65, 67}. A szisztémás kezelések hatásfokának javulásával várhatóan előtérbe kerül a pCR esetek közül azok kiválasztása, akiknél a sugárterápia az

előrehaladott primer stádium ellenére elhagyható. Mastitis carcinomatosa esetén széles biztonsági zónára (≥10 mm) van szükség ^{118–121}.

III/3. A nyirokrégiók besugárzása

A neoadjuváns szisztémás kezelést követő optimális sebészi és sugárterápiás ellátásra vonatkozó ajánlások egyelőre retrospektív adatokra támaszkodnak ^{122, 123}. A Sentina klinikai vizsgálat alapján a neoadjuváns kemoterápia hatására az őrszem nyirokcsomó pozitív esetek 70%-a nyirokcsomó negatívvá válik, és ezeknél a régiós besugárzás elhagyható. Ugyanakkor elsősorban korai diagnosztikus és kezelési lehetőségekkel közölt adatok arra utalnak, hogy a primeren előrehaladott stádium illetve nyirokcsomó status (cN2-3) esetén jelentős haszon várható a régiós besugárzástól ^{54, 56, 57}. Nemrégi nagy adatbázis elemzésen alapuló közlés már felveti a patológiai válasz jelentőségét a régiós besugárzás előnyét illetően ¹²⁴. Eszerint a kiinduláskor pozitív nyirokcsomó státuszú, de a neoadjuváns kezelés hatására ypN0 eseteknél elsősorban a szövettani típus (hormon receptor negativitás) mutat összefüggést a besugárzás hasznával, és kevésbé a kiindulási nyirokcsomó status. Ilyen esetekben egyéni mérlegelés alapján javasolható a régiós besugázás. Az első cN1→ypN0 helyzetben alkalmazott régiós besugárzásra vonatkozó randomizált vizsgálat (NSABPB-51/RTOG 1304) eredménye még csak kongresszusi előadás formájában került publikálásra. Eszerint az adjuváns regionális besugárzás a regionális kiújulást vagy betegség-mentes túlélést a teljes study-populációban nem befolyásolja, de emlőrák altípus szerint hatása különbözik.

Ajánlás a régiós besugárzás neoadjuváns szisztémás kezelést követő gyakorlatára (ajánlási kategória: 2B) ^{56, 57, 59–65, 67}: A különböző nyirokrégiók illetve szintek ellátásának indikációja a kiindulási stádium, az elvégzett műtét típusa és a patológiai nyirokcsomó status szerint változik.

KIINDULÁSI STÁTUSZ	NEOADJUVÁNS KEZELÉS UTÁNI STÁTUSZ	MŰTÉTI (PATOLÓGIAI) STÁTUSZ	RT INDIKÁCIÓJA
cN0	cN0	ypN0 (sn)	RT nincs
cN0	cN0	ypN1 (sn)	ABD±RT vagy RT
cN1 (f), pN1 (sn)	cN0-1	ypN0	RT nincs
cN1, pN1 (sn)	cN1	ypN1-2-3	RT
cN2 (f)	cN0	ypN0	RT vagy OBS
képkalkotóval megerősített parasternális áttét (cN3)	cN0	ypN0	RT
képkalkotóval megerősített parasternális áttét (cN3)	cN0/cN1	ypN1-2-3	RT

IV. Sugárkezelés emlőrekonstrukció után

IV/1. Rekonstrukció szilikonimplantátummal

Besugárzás végezhető, a dózisviszonyok lényegesen nem változnak. A kapszuláris kontraktúra kockázata fokozott. Óvatos frakcionálással és mérsékelt dózissal (45–50,4 Gy, 1,8 Gy/frakció), bólus és kiegészítő dózis mellőzésével a kozmetikai eredmények jók (ajánlási kategória: 2B) ^{125, 126}. Ugyanakkor a Német Sugárterápiás Társaság által végzett irodalmi áttekintés alapján implantátummal/expanderrel végzett rekonstrukció után a mérsékelt hypofrakcionálás is biztonságosan alkalmazható ¹⁰³.

IV/2. Rekonstrukció saját szövettel

A sugárkezelés a kozmetikai eredményt lényegesen nem rontja. A szilikonimplantátumra vonatkozó megszorítások nem érvényesek (ajánlási kategória: 2B) ^{125, 126}. A hipofrakcionált kezelési sémák alkalmazása nem javasolt.

V. Besugárzás és szisztémás kezelés

Akár adjuváns, akár palliatív sugárkezelésről van szó, a hagyományos szisztémás terápia (kemoterápia, endokrin terápia), vagy molekuláris kezelések (target terápia, immunterápia, ADC) egyidejű vagy szekvenciális alkalmazása felmerülhet.

V/1. A sugárkezelést a kemoterápia után adjuk (ajánlási kategória: 2B), de a műtét után a sugárkezelést 7 hónapon belül javasolt elvégezni ^{127, 128}.

V/2. Aromatáz inhibitorok a sugárkezeléssel együtt adhatóak (ajánlási kategória: 2B) ^{127–129}. A tamoxifen és a sugárkezelés együttes adása emelheti a grade 1 tüdő- és emlőfibrózis arányát, de ennek klinikai relevanciája nem bizonyított, ezért együttes adásuk egyedi megfontolás tárgyát képezi (ajánlási kategória: 3) ^{127–130}.

V/3. A molekuláris szerek sugárterápiával való együtt alkalmazásáról rendelkezésre álló adatok és tapasztalatok alapján az ESTRO multidiszciplináris szakértői panelje ajánlást fogalmazott meg, melyet az alábbi táblázatban foglaltunk össze az evidencia fokának és a konszenzus arányának feltüntetésével ¹³¹. A beteg gondos tájékoztatása szükséges a kombinált eljárás lehetséges kockázatát illetően.

Gyógyszercsoport	Indikáció	Java ­ slat	Evidencia	Konszenzus
CDK 4/6 gátló	Adjuváns	klinikai vizsgálat	V/A	100%
	Teljes koponya és ablatív intracranialis SRT	klinikai vizsgálat	IV/A	92,5%
	Palliatív és ablatív extracranialis RT	rutin alkalmazás	IV/B	90%
PI3K gátló	Bármelyik	nem javasolt	V/D	90%
mTOR gátló	Bármelyik	nem javasolt	V/C	95%
HER2 gátló trastuzumab/pertuzumab	Adjuváns	rutin alkalmazás	I/A	100%
	Teljes koponya és ablatív intracranialis SRT	rutin alkalmazás	IV/B	97,5%
HER2 gátló lapatinib	Adjuváns	rutin alkalmazás	II/B	85%
	Teljes koponya és ablatív intracranialis SRT	rutin alkalmazás	II/B	87,5%
HER2 gátló neratinib/tucatinib	Bármelyik	klinikai vizsgálat	V/C	97,5%
ADC trastuzumab emtansine	Adjuváns	rutin alkalmazás	II/B	92,5%
	Teljes koponya és ablatív intracranialis SRT	nem javasolt	IV/D	90%
ADC trastuzumab deruxtecan	Bármelyik	klinikai vizsgálat	V/C	
PARP gátló	Bármelyik	klinikai vizsgálat	II/A	97,5%
Immunterápia	Adjuváns	rutin alkalmazás	II/B	95%
	Palliatív és ablatív SRT	rutin alkalmazás	II/B	92,5%

VI. Ritka kórképek sugárkezelése

VI/1. Okkult emlőrák (T0 N1-2 M0)

Okkult emlőrák (axilláris nyirokcsomóáttét kimutatható primer tumor nélkül) esetén az axilláris nyirokcsomókat el kell távolítani. A sugárkezelést általában a szisztémás kezelés megelőzi ¹⁵. A nyirokrégiók besugárzását a nyirokcsomó-érintettség mértéke szerint kell végezni, ahogy korábban részleteztük. Masztektómia után általában az axilláris-szupraklavikuláris régiót, megtartott emlőnél az emlőt és az axilláris-szupraklavikuláris régiót is besugarazzuk (ajánlási kategória: 2B) ¹³². A dózis 50 Gy, kiterjedt axilláris áttét esetén egy kisebb területre további 10 Gy „boost” adható, a plexus brachialis fokozott kímélése mellett. Az alapdózis hipofrakcionált adására (40-42,5 Gy 15 frakcióban) okkult emlőrák esetén nem áll rendelkezésre magas szintű evidencia, de a lege artis emlőmegtartó kezelések kedvező tapasztalatai alapján alkalmazható (ajánlási kategória: 3).

VI/2. Malignus phylloid tumor

A malignus phylloid tumort gyors lokális növekedés és nagy recidívakészség jellemzi. Az axilláris áttét gyakorisága alacsony (1,5%). A posztoperatív sugárkezelés értékéről ellentmondásosak az irodalmi adatok. A sugárkezelés általában csökkenti a lokális kiújulás kockázatát, de nem javítja a daganatspecifikus túlélést ¹³³ (ajánlási kategória: 2B). Masztektómia után pozitív vagy kérdéses sebészi szél esetén, illetve excízió után a maradék emlő 50 Gy dóziséval besugárzása javasolt. Emlőmegtartó műtét esetén az alapdózis után 10–16 Gy „boost” is mérlegelendő (ajánlási kategória: 3) ¹³³. Borderline tumoroknál egyedi mérlegelés szükséges.

VI/3. Primer emlőszarkómák

Emlőmegtartó műtét után a maradék emlő 50 Gy-ig, a tumorágy 60–66 Gy-ig történő besugárzása javasolt (ajánlási kategória: 2B) ¹³⁴. Karcinoszarkóma esetén – pozitív axilláris nyirokcsomók mellett – a nyirokrégiók sugárkezelése is javasolt.

VI/4. Szekunder szarkóma (angioszarkóma) a megtartott emlőben

Masztektómia után egyedi mérlegeléssel reirradiáció hiperfrakcionált sugárkezeléssel adható a mellkasfalra: napi kétszer 1,5 Gy (napi 2 frakció, közöttük legalább 6 órás intervallum) maximum 60 Gy összdózissal (ajánlási kategória: 3) ^{135, 136}.

VI/5. Emlőfibromatózis

Kezelése elsősorban sebészi. Amennyiben az elváltozás radikálisan nem távolítható el (R1 vagy R2 reszekció) posztoperatív vagy definitív sugárkezelés végezhető 50–60 Gy dózisban (ajánlási kategória: 2B) ¹³⁷.

VI/6. Férfi emlőrák

Előfordulása ritka (férfi:nő arány 1:100-200). Kezelésében a női emlőrakkal kapcsolatos evidenciák a mérvadóak. Operábilis betegeknél általában radikális mastectomia és axilláris nyirokcsomóeltávolítás (blokkdisszekció/őrszemnyirokcsomó-biopszia) a primer kezelés. A mellkasfal-műtési terület és regionális nyirokcsomók sugárkezelése megegyezik a női emlőráknál javasoltakkal. Emlőmegtartó műtétet férfiaknál ritkán végeznek. Emlőmegtartás után a maradék emlőt sugarazzuk ¹⁵.

VII. Lokoregionális recidívák sugárkezelése

VII/1. Azonos oldali emlőrecidíva

VII/1/a. Ún. „salvage” masztektómia (standard kezelés) után – amennyiben előzetes sugárkezelés nem volt – posztoperatív sugárkezelés a primer kezelésben leírt ajánlások (II/2. pont) szerint (ajánlási kategória: 2A) ¹³⁸. Előzetes teljes dóziséval sugárkezelés után ismételt besugárzás maximum 40 Gy dózissal, konvencionális frakcionálással (2 Gy / nap) végezhető (ajánlási kategória: 2B).

VII/1/b. Második emlőmegtartó műtét után – amennyiben előzetes sugárkezelés nem volt – posztoperatív sugárkezelés a primer kezelésben leírt ajánlások (lásd II/1/a-b. pont) szerint (ajánlási kategória: 2A). Előzetes teljes dóziséval sugárkezelés után válogatott esetekben, csak a tumorágyra irányuló (parciális) ismételt besugárzás perioperatív szövetközi brachyterápiával, 3D konformális vagy intenzitás-modulált külső sugárkezeléssel csökkentheti a második lokális recidíva kialakulásának kockázatát (ajánlási kategória: 2B) ^{139–146}. A dózis HDR brachyterápiával 22–36 Gy (5–10 frakcióban) ^{140, 142, 144}, PDR brachyterápiával 45–50 Gy ¹⁴⁰, teleterápiával 45 Gy 15 nap alatt (napi 2×1,5 Gy frakcionálással) vagy 37,05 Gy 13 nap alatt (napi 1×2,85 Gy frakcionálással) ^{139, 146}. A GEC-ESTRO 377 - 377 beteget valószínűségi alapon összehasonlító vizsgálata alapján a második emlőmegtartó műtét perioperatív brachyterápiával statisztikailag megegyező 5 éves onkológiai kimenetelt biztosít a „salvage”

masztektómiával összehasonlítva, jó kozmetikai eredmények és kevés késői mellékhatás mellett ¹⁴⁵. Így a beteg preferenciája alapján a csontkító műtét teljes értékű alternatívája lehet.

VII/2. Mellkasfali recidíva

VII/2/a. Ha az első műtét után adjuváns besugárzás nem volt, a recidíva kimetszését követően az egész azonos oldali mellkasfalat sugarazzuk (ajánlási kategória: 2B) ¹³⁸. Kis mezők használata nem ajánlatos, mert újabb recidívák esetén mezőillesztési gondokat okoz és a túldozírozás elkerülhetetlen. Az összdózis 50–54 Gy, szokásos frakcionálás (2 Gy/nap) mellett. Excízió után a hegre még további 5×2 Gy „boost”-ot adhatunk. Kiterjedt, egymással összefolyó recidíváknál a besugárzás palliatív jellegű.

VII/2/b. Ha az első műtét után adjuváns besugárzás volt, az ismételt besugárzás lehetőségei erősen korlátozottak, mert a túldozírozás következménye nekrosis, radiogén ulcus kialakulása lehet. Reirradiáció palliatív céllal, az előzetes sugárkezelés időpontjától és dózisától függő egyedi dozírozással (általában 30–40 Gy), kis mezőkből szoros illesztés nélkül végezhető (ajánlási kategória: 3) ¹³⁸. Reirradiáció CORT (Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment) technikával, HDR brachyterápiával is végezhető, melynek maximális dózisa 30 Gy, napi 2 Gy frakciódózissal (ajánlási kategória: 3) ¹⁴³.

VII/3. Axilláris recidíva

VII/3/a. Ha előzetes besugárzás nem volt, a recidíva kimetszését követően a dózis 50–60 Gy, szokásos frakcionálás (2 Gy/nap) mellett (ajánlási kategória: 2B).

VII/3/b. Előzetes besugárzás után kis mezőből palliatív céllal, az előzetes sugárkezelés dózisától függő egyedi dozírozással (általában 20–30 Gy) (ajánlási kategória: 3).

VII/4. Szupraklavikuláris áttét (recidíva)

VII/4/a. Ha előzetes besugárzás nem volt, az egész régiót sugarazzuk 50 Gy-ig, szokásos frakcionálás (2 Gy/nap) mellett. A reziduális tumorra további 5×2 Gy „boost” adható (ajánlási kategória: 2B)

VII/4/b. Előzetes besugárzás után palliatív céllal maximálisan 30 Gy adható (konvencionális frakcionálással) (ajánlási kategória: 3).

VIII. Távoli áttétek sugárkezelése (IV. stádium)

Palliatív sugárkezelés esetén a besugárzott céltérfogat, az alkalmazott összdózis és frakcionálás kevésbé standardizálható, mint a kuratív kezeléseknél. A folyamat kiterjedtsége, a beteg várható élettartama és általános állapota, illetve a domináló tünetek figyelembevételével egyénre szabott kezelést végzünk. Általában kisebb összdózist, egyszeri nagyobb frakciókat (hipofrakcionálás) és egyszerűbb besugárzási módszereket alkalmazunk, de nagyobb dózisoknál az ép szövetek védelme érdekében palliatív kezeléseknél is javasolt a CT-alapú (lehetőség szerint 3D konformális) besugárzástervezés.

Várhatóan kedvezőbb kórlefolyású extrakraniális szoliter vagy oligometasztázisok (pl. mellékvese-, csont-, esetleg májáttétek) esetén az extrakraniális sztereotaxiás sugárkezelés a klinikai gyakorlatban egyre gyakrabban a műtéti ellátás (metasztazektómia) alternatívája lehet.

VIII/1. Csontáttétek

VIII/1/a. Szoliter áttét: általában 10×3 Gy vagy 5×4 Gy, 1-2 hét alatt, esetleg 1×8 Gy (ajánlási kategória: 2A) ¹⁴⁷.

VIII/1/b. Multiplex áttét: a besugárzás célja a fájdalom csillapítása és a mozgás javítása. A kezelési idő legyen rövid (1×6 – 8 Gy, 2×4 – 5 Gy, 5×3 – 4 Gy stb.). A technika akár lehet nyílt mezős besugárzás is a folyamat kiterjedésétől, illetve a mező nagyságától függően (ajánlási kategória: 2A) ¹⁴⁷.

A multiplex csontáttétek palliatív kezelése nyitott radioaktív izotópokkal (Stroncium-89-klorid, Yttrium-90 EDTMP stb.) is végezhető (ajánlási kategória: 2A).

VIII/2. Agyi áttétek

Szoliter agyi áttét vagy oligometasztázis (2–4 góc) esetén egyedüli sztereotaxiás sugárkezelés javasolt 15 – 20 Gy dózisban, a teljes agykoponya besugárzása nélkül (ajánlási kategória: 2A), mivel a teljesagykoponya-besugárzás a túlélést érdemben nem javítja, de a kognitív funkciókat és az életminőséget ronthatja ¹⁴⁸. Későbbiekben jelentkező szoliter agyi kiújulások esetén a sztereotaxiás sugárkezelés megismételhető az előzetes céltérfogatok és dózisok figyelembevételével. Multiplex (>4) vagy sztereotaxiás kezelésre nem alkalmas agyi áttét(ek) esetén teljesagykoponya-besugárzás javasolt. A tünetek csökkentésére 10×3 Gy elegendő (ajánlási kategória: 2A). Jobb prognózisú esetekben és jó általános állapotú betegeknél 20×2 Gy az egész agyra, majd CT-alapú 3D konformális besugárzástervezéssel 5×2 Gy „boost” az érintett területre (ajánlási kategória: 2A) ¹⁴⁷.

VIII/3. Mediasztinális áttét

A nyelőcső-kompresszió és a vena cava superior szindróma besugárzással megszüntethető, a dózis általában 10×3 Gy, akár két opponáló mezőből kiszolgáltatva (ajánlási kategória: 2B) ¹⁴⁷.

VIII/4. Bőráttétek

Besugárzás a folyamat kiterjedése, a gócok száma és nagysága szerint (ajánlási kategória: 2B) ¹⁴⁷.

VIII/5. Intraokuláris és orbitaáttét

CT-alapú (lehetőség szerint 3D konformális) besugárzástervezés, a dózis 10×3 Gy (ajánlási kategória: 2B) ¹⁴⁷.

IRODALOM

- 1.** EORTC Breast Cancer Cooperative Group, EORTC Radiotherapy Group, Bijker N, 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
- 2.** Cutuli B, Bernier J, Poortmans P: Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 112:1–8, 2014
- 3.** Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al: Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 12:21–29, 2011
- 4.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Correa C, McGale P, et al: Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010:162–177, 2010
- 5.** 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
- 6.** 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
- 7.** Meattini I, Livi L, Franceschini D, et al: Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: a single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol* 39:613–618, 2013
- 8.** Polgár C, Kahán Z, Orosz Z, et al: The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Pathol Oncol Res* 14:179–192, 2008
- 9.** Stuart KE, Houssami N, Taylor R, et al: Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer* 15:890, 2015
- 10.** Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, et al: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707–1716, 2011
- 11.** Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347:1233–1241, 2002

12. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al: 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. *J Clin Oncol* 31:2382–2387, 2013
13. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al: Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 388:585–594, 2023
14. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al: Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 13:412–419, 2012
15. NCCN Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 6.2024. www.nccn.org
16. Polgár C, Major T, Fodor J: Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után. *Orv Hetil* 153:45–55, 2012
17. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 347:1227–1232, 2002
18. Guenzi M, Blandino G, Vidili MG, et al: Hypofractionated irradiation of infra-supraclavicular lymph nodes after axillary dissection in patients with breast cancer post-conservative surgery: impact on late toxicity. *Radiat Oncol* 10:177, 2015
19. 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* 14:1086–1094, 2013
20. Valle LF, Agarwal S, Bickel KE, et al: Hypofractionated whole breast radiotherapy in breast conservation for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 162:409–417, 2017
21. Wang S-L, Fang H, Song Y-W, et al: Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:352–360, 2019
22. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, et al: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 362:513–520, 2010
23. Yarnold J, Somaiah N, Bliss JM: Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer: Clinical, dosimetric and radio-genomic issues. *Breast* 24 Suppl 2:S108-113, 2015
24. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al: Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 390:1048–1060, 2017
25. Hannoun-Lévi J-M, Lam Cham Kee D, Gal J, et al: Accelerated partial breast irradiation in the elderly: 5-Year results of the single fraction elderly breast irradiation (SiFEBI) phase I/II trial. *Brachytherapy* 19:90–96, 2020
26. Yashar C, Khan AJ, Chen P, et al: Three-Fraction Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) Delivered With Interstitial Brachytherapy Is Safe: First Results From the Tri-fraction

Radiation Therapy Used to Minimize Patient Hospital Trips (TRIUMPH-T) Trial. *Pract Radiat Oncol* 13:314–320, 2023

27. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al: Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol* 38:4175–4183, 2020

28. Mészáros N, Major T, Stelczer G, et al: Accelerated partial breast irradiation with 3-dimensional conformal and image-guided intensity-modulated radiotherapy following breast conserving surgery - 7-Year results of a phase II trial. *Breast* 54:222–228, 2020

29. Polgár C, Major T, Takácsi-Nagy Z, et al: Breast-Conserving Surgery Followed by Partial or Whole Breast Irradiation: Twenty-Year Results of a Phase 3 Clinical Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109:998–1006, 2021

30. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, et al: Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:259–268, 2017

31. Polgár C, Van Limbergen E, Pötter R, et al: Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: recommendations of the Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence (2009). *Radiother Oncol* 94:264–273, 2010

32. Schäfer R, Strnad V, Polgár C, et al: Quality-of-life results for accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation in early breast cancer after breast-conserving surgery (GEC-ESTRO): 5-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:834–844, 2018

33. Strnad V, Polgár C, Ott OJ, et al: 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* 24:262–272, 2023

34. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al: Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet* 394:2155–2164, 2019

35. Wilkinson JB, Chen PY, Wallace MF, et al: Six-Year Results From a Phase I/II Trial for Hypofractionated Accelerated Partial Breast Irradiation Using a 2-Day Dose Schedule. *Am J Clin Oncol* 41:986–991, 2018

36. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al: External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet* 394:2165–2172, 2019

37. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year

breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 383:2127–2135, 2014

38. Fodor J, Major T, Polgár C: Sugárkezelés mastectomia után: Evidenciák és nyitott kérdések. *Onkológia* 2:35–39, 2014

39. Fodor J, Polgár C, Major T, et al: Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation the significance of tumor size. *Strahlenther Onkol* 179:197–202, 2003

40. Krug D, Baumann R, Budach W, et al: Current controversies in radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol* 12:25, 2017

41. Overgaard M, Nielsen HM, Tramm T, et al: Postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy. A 30-year long-term report from the Danish breast cancer cooperative group DBCG 82bc trial. *Radiother Oncol* 170:4–13, 2022

42. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 337:949–955, 1997

43. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al: Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 353:1641–1648, 1999

44. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J: Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 82:247–253, 2007

45. Poortmans P: Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet* 383:2104–2106, 2014

46. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al: 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* 21:1602–1610, 2020

47. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al: Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 373:307–316, 2015

48. Taylor C, Dodwell D, McGale P, et al: Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *The Lancet* 402:1991–2003, 2023

49. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, et al: Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol* 41:2159–2165, 2023

50. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al: Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst* 98:599–609, 2006

51. 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
52. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, et al: Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 16:383–388, 2005
53. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, et al: Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 22:97–101, 2004
54. Speers C, Pierce LJ: Molecular Signatures of Radiation Response in Breast Cancer: Towards Personalized Decision-Making in Radiation Treatment. *Int J Breast Cancer* 2017:4279724, 2017
55. Jagsi R, Griffith KA, Harris EE, et al: Omission of Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Women With Breast Cancer With Low Clinical and Genomic Risk: 5-Year Outcomes of IDEA. *J Clin Oncol* 42:390–398, 2024
56. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al: Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 19:901–907, 2012
57. Chapman CH, Jagsi R: Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy: A Review of the Evidence. *Oncology (Williston Park)* 29:657–666, 2015
58. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al: Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 22:2303–2312, 2004
59. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 384:164–172, 2014
60. Fowble BL, Einck JP, Kim DN, et al: Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83:494–503, 2012
61. Garg AK, Buchholz TA: Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 22:1434–1440, 2015
62. Garg AK, Strom EA, McNeese MD, et al: T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59:138–145, 2004
63. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N: St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)* 10:124–130, 2015
64. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al: Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 22:4691–4699, 2004

- 65.** Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al: Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62:351–357, 2005
- 66.** Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al: Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 30:3960–3966, 2012
- 67.** McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al: Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1004–1009, 2007
- 68.** De Rose F, Carmen De Santis M, Lucidi S, et al: Dose constraints in breast cancer radiotherapy. A critical review. *Radiother Oncol* 202:110591, 2025
- 69.** Rassaf T, Totzeck M, Backs J, et al: Onco-Cardiology: Consensus Paper of the German Cardiac Society, the German Society for Pediatric Cardiology and Congenital Heart Defects and the German Society for Hematology and Medical Oncology. *Clin Res Cardiol* 109:1197–1222, 2020
- 70.** Major T, Gutiérrez C, Guix B, et al: Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery. *Radiother Oncol* 118:199–204, 2016
- 71.** Bukovszky B, Fodor J, Zongor Z, et al: Az axilláris nyirokcsomók dózisa különféle besugárzási mezőelrendezésekből emlőmegtartó műtét után. *Magy Onkol* 63:102–109, 2019
- 72.** Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368:987–998, 2013
- 73.** Kahán Z, Csenki M, Varga Z, et al: The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:673–681, 2007
- 74.** Kahán Z, Varga Z, Csenki M, et al: Törekvés a sugárterápia individualizálására emlőrákban: egyéni rizikóbecslés és egyénileg alkalmazott technikák. *Orv Hetil* 148:833–841, 2007
- 75.** Kahán Z, Jánváry L: Az emlőrák sugárkezelése: a normális szövetek károsodásának kockázata. In: Magyar Sugárterápiás Társaság Technikai Fejlesztés és Klinikai Gyakorlat Szakbizottsága – A normális szövetek károsodása sugárkezelés alatt: tolerancia és kockázatcsökkentés – Tudományos bizonyítékokra alapozott irányelvek. Szerk. Kahán Zs. 2007
- 76.** Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 43:4229–4361, 2022
- 77.** Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, et al: Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic Review of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93:845–853, 2015

- 78.** Nissen HD, Appelt AL: Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol* 106:28–32, 2013
- 79.** Varga Z, Cserhádi A, Rárosi F, et al: Individualized positioning for maximum heart protection during breast irradiation. *Acta Oncol* 53:58–64, 2014
- 80.** Varga Z, Hideghéty K, Mezo T, et al: Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:94–100, 2009
- 81.** Piroth MD, Baumann R, Budach W, et al: Heart toxicity from breast cancer radiotherapy : Current findings, assessment, and prevention. *Strahlenther Onkol* 195:1–12, 2019
- 82.** Ranger A, Dunlop A, Hutchinson K, et al: A Dosimetric Comparison of Breast Radiotherapy Techniques to Treat Locoregional Lymph Nodes Including the Internal Mammary Chain. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 30:346–353, 2018
- 83.** Moiseenko V, Einck J, Murphy J, et al: Clinical evaluation of QUANTEC guidelines to predict the risk of cardiac mortality in breast cancer patients. *Acta Oncol* 55:1506–1510, 2016
- 84.** Taylor CW, Kirby AM: Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 27:621–629, 2015
- 85.** Gal R, van Velzen SGM, Hoening MJ, et al: Identification of Risk of Cardiovascular Disease by Automatic Quantification of Coronary Artery Calcifications on Radiotherapy Planning CT Scans in Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol* 7:1024–1032, 2021
- 86.** Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS, et al: Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol* 31:4488–4495, 2013
- 87.** Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al: 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* 16:47–56, 2015
- 88.** Kindts I, Laenen A, Depuydt T, et al: Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD011987, 2017
- 89.** Polo A, Polgár C, Hannoun-Levi J-M, et al: Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy* 16:552–564, 2017
- 90.** Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al: European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol* 23:e21–e31, 2022
- 91.** Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al: 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* 395:1613–1626, 2020

- 92.** Coles CE, Haviland JS, Kirby AM, et al: Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 401:2124–2137, 2023
- 93.** Major T, Gutiérrez C, Guix B, et al: Interobserver variations of target volume delineation in multicatheter partial breast brachytherapy after open cavity surgery. *Brachytherapy* 14:925–932, 2015
- 94.** Petersen RP, Truong PT, Kader HA, et al: Target volume delineation for partial breast radiotherapy planning: clinical characteristics associated with low interobserver concordance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69:41–48, 2007
- 95.** Strnad V, Hannoun-Levi J-M, Guinot J-L, et al: Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): Target definition and target delineation for accelerated or boost Partial Breast Irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed cavity surgery. *Radiother Oncol* 115:342–348, 2015
- 96.** Strnad V, Major T, Polgar C, et al: ESTRO-ACROP guideline: Interstitial multi-catheter breast brachytherapy as Accelerated Partial Breast Irradiation alone or as boost - GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group practical recommendations. *Radiother Oncol* 128:411–420, 2018
- 97.** Shaitelman SF, Anderson BM, Arthur DW, et al: Partial Breast Irradiation for Patients With Early-Stage Invasive Breast Cancer or Ductal Carcinoma In Situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 14:112–132, 2024
- 98.** Strnad V, Krug D, Sedlmayer F, et al: DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlenther Onkol* 196:749–763, 2020
- 99.** Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al: Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: a randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 31:4038–4045, 2013
- 100.** Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, et al: 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. *BMJ* 370:m2836, 2020
- 101.** Orecchia R, Veronesi U, Maisonneuve P, et al: Intraoperative irradiation for early breast cancer (ELIOT): long-term recurrence and survival outcomes from a single-centre, randomised, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 22:597–608, 2021
- 102.** Guinot JL, Gutierrez-Miguel C, Meszaros N, et al: Five-year results of the very accelerated partial breast irradiation VAPBI phase I-II GEC-ESTRO trial. *Radiother Oncol* 201:110543, 2024
- 103.** Piroth MD, Krug D, Baumann R, et al: Implant-based reconstruction and adjuvant radiotherapy in breast cancer patients-current status and DEGRO recommendations. *Strahlenther Onkol* 201:353–367, 2025
- 104.** Csenki M, Ujhidy D, Cserhádi A, et al: Radiation dose to the nodal regions during prone versus supine breast irradiation. *Ther Clin Risk Manag* 10:367–372, 2014

- 105.** Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al: ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 114:3–10, 2015
- 106.** Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al: ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 114:3–10, 2015
- 107.** Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN, et al: Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 52:703–710, 2013
- 108.** Verhoeven K, Weltens C, Remouchamps V, et al: Vessel based delineation guidelines for the elective lymph node regions in breast cancer radiation therapy - PROCAB guidelines. *Radiother Oncol* 114:11–16, 2015
- 109.** Li XA, Tai A, Arthur DW, et al: Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:944–951, 2009
- 110.** 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
- 111.** Meattini I, De Santis MC, Visani L, et al: Single-modality endocrine therapy versus radiotherapy after breast-conserving surgery in women aged 70 years and older with luminal A-like early breast cancer (EUROPA): a preplanned interim analysis of a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet Oncol* 26:37–50, 2025
- 112.** Polgár C, Major T: Current status and perspectives of brachytherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 14:7–24, 2009
- 113.** 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
- 114.** Zhu L, Jin L, Li S, et al: Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 137:783–795, 2013
- 115.** Budach W, Bölke E, Kammers K, et al: Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer - a meta-analysis of randomized trials- an update. *Radiat Oncol* 10:258, 2015
- 116.** Thorsen LBJ, Overgaard J, Matthiessen LW, et al: 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. *J Clin Oncol* 40:4198–4206, 2022
- 117.** Nielsen AWM, Thorsen LBJ, Özcan D, et al: 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. *The Lancet Regional Health – Europe* 49, 2025

- 118.** Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, et al: Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:474–484, 2008
- 119.** Chia S, Swain SM, Byrd DR, et al: Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 26:786–790, 2008
- 120.** Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al: Factors that predict early treatment failure for patients with locally advanced (T4) breast cancer. *Br J Cancer* 98:1745–1752, 2008
- 121.** Woodward WA, Buchholz TA: The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 35:78–86, 2008
- 122.** Currey A, Patten CR, Bergom C, et al: Management of the axilla after neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer: Sentinel node biopsy and radiotherapy considerations. *Breast J* 24:902–910, 2018
- 123.** Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al: Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 19:628–633, 2001
- 124.** Kantor O, Pesce C, Singh P, et al: Post-mastectomy radiation therapy and overall survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 115:668–676, 2017
- 125.** Fodor J, Gulyás G, Polgár C, et al: Sugárterápia és halasztott emlőhelyreállító műtét implantátummal: az összeférhetőség vizsgálata. *Magy Onkol* 46:323–326, 2002
- 126.** Fodor J, Gulyás G, Polgár C, et al: Sugárterápia és emlőhelyreállító műtét: az összeférhetőség kérdése. *Orv Hetil* 144:549–555, 2003
- 127.** Adamowicz K, Marczevska M, Jassem J: Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 35:409–416, 2009
- 128.** Varga Z, Cserhádi A, Kelemen G, et al: Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:1109–1116, 2011
- 129.** Cecchini MJ, Yu E, Potvin K, et al: Concurrent or Sequential Hormonal and Radiation Therapy in Breast Cancer: A Literature Review. *Cureus* 7:e364, 2015
- 130.** Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ, et al: Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 91:1251–1260, 2004
- 131.** Meattini I, Becherini C, Caini S, et al: International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations. *Lancet Oncol* 25:e73–e83, 2024
- 132.** Masinghe SP, Faluyi OO, Kerr GR, et al: Breast radiotherapy for occult breast cancer with axillary nodal metastases--does it reduce the local recurrence rate and increase overall survival? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 23:95–100, 2011

- 133.** Tan BY, Acs G, Apple SK, et al: Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. *Histopathology* 68:5–21, 2016
- 134.** Lahat G, Lev D, Gerstenhaber F, et al: Sarcomas of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 12:1045–1051, 2012
- 135.** Depla AL, Scharloo-Karels CH, de Jong M a. A, et al: Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 50:1779–1788, 2014
- 136.** Fodor J, Orosz Z, Szabó E, et al: Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 54:499–504, 2006
- 137.** Schickman R, Leibman AJ, Handa P, et al: Mesenchymal breast lesions. *Clin Radiol* 70:567–575, 2015
- 138.** Fodor J, Major T, Polgár C, et al: Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *Breast* 17:302–308, 2008
- 139.** Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al: Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 6:75–82, 2020
- 140.** Hannoun-Levi J-M, Resch A, Gal J, et al: Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 108:226–231, 2013
- 141.** Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG: Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 100:2269–2280, 2004
- 142.** Polgár C, Major T, Sulyok Z, et al: Második emlőmegtartó műtét és ismételt besugárzás szövetközi nagy dózisteljesítményű brachyterápiával az emlőrák lokális kiújulásának kezelésére – 5 éves eredmények. *Magy Onkol* 56:68–74, 2012
- 143.** Mayer A, Naszály A, Patyánik M, et al: Perioperative brachytherapy for pretreated chest wall recurrence of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 178:633–636, 2002
- 144.** Smanyakó V, Mészáros N, Újhelyi M, et al: Second breast-conserving surgery and interstitial brachytherapy vs. salvage mastectomy for the treatment of local recurrences: 5-year results. *Brachytherapy* 18:411–419, 2019
- 145.** Hannoun-Levi J-M, Gal J, Van Limbergen E, et al: Salvage Mastectomy Versus Second Conservative Treatment for Second Ipsilateral Breast Tumor Event: A Propensity Score-Matched Cohort Analysis of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 110:452–461, 2021

146. Leonardi MC, Arculeo S, Frassoni S, et al: Hypofractionated Partial Breast Reirradiation in the Conservative Retreatment of Breast Cancer Local Recurrence. Pract Radiat Oncol S1879-8500(24)00164–4, 2024

147. Polgár, Csaba: A palliatív sugárkezelés indikációi. LAM , 2003

148. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al: Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 91:710–717, 2015