

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja
Az emlő daganatainak ellátásáról

*Készítette: A Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium,
a témában érintett: Nukleáris Medicina, Radiológiai, Sebészeti Szakmai Kollégiumok
jóváhagyásával*

I. Alapvető megfontolások

1.1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

A protokoll vonatkozó ajánlásait alkalmazni/érvényesíteni szükséges a hazai progresszív egészségügyi ellátó rendszer valamennyi (kistérségi-megyei-regionális-országos) szintjén, az alapellátás és a járó/fekvőbeteg szakellátás feladatait - ÁNTSZ engedéllyel - végző állami, önkormányzati és magán intézményben; a címben foglalt daganatok korai felfedezése, kivizsgálása, gyógykezelése és követéses gondozása során, a közreműködő (a betegség vagy az általa megtámadott szerv/szervrendszer vagy az orvosi beavatkozás jellege szerint specializált, diagnosztikai és klinikai) társszakmák működési engedéllyel rendelkező szolgáltató egységei munkájában - a daganat gyanúja vagy annak diagnózisa miatt nyújtott komplex ellátói tevékenység valamennyi részfeladatát képező orvosi beavatkozás és egyéb ténykedés összessége tekintetében.

1.1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A protokoll témája a címben foglalt daganatok előfordulásáról, természetéről és leküzdhetőségéről szóló tudományos ismeretek összefoglalása, valamint a betegek teljeskörű, komprehenzív onkológiai ellátásába tartozó és a sokszakmás együttműködés (multidiszciplináris team – ld. alább) révén egymásba kapcsolódó teendők (transitional treatment and care) célirányosan tervezett folyamatának (algoritmusának) leírása. A témaválasztást a daganatok társadalmi veszélyességén (a népesség halálozása szempontjából a második legveszélyesebb betegség-csoport) és a tudományos ismeretszerzés felgyorsulásán túlmenően indokolja az össztársadalmi rákellenes küzdelemben (ld.: Nemzeti RákEllenes Program) kiemelt jelentőségű egészségügyi ellátás igen nagyfokú egyenlensége mind az új tudományos módszerek ismerete és alkalmazása, mind a nyújtott szolgáltatások minőségi színvonala, a minőségi ellátás hozzáférhetősége, a rendelkezésre álló szellemi és anyagi erőforrások eloszlása és hatékony felhasználása, együttesen az elvárható gyógyítási eredmények elérése tekintetében.

1.1.2. A protokoll célja

Közvetlen cél a betegek ellátásában jelenleg tapasztalható egyenlenség és szervezetlenség felszámolása, a komprehenzív szemléletű komplex ellátás folyamatosságának (transitional treatment and care) biztosítása minden egyes beteg részére. Az ellátás biztonságát és egyenletesen magasabb színvonalra emelését olyan egységes módszerek alkalmazása/elterjesztése szolgálja, amelyek a gyógyítás eredményessége és költséghatékonysága szempontjából egyaránt megfelelnek a bizonyítékokon alapuló orvoslás (evidence based medicine=EBM) követelményeinek, vagy ahol ilyen evidenciák még nem ismeretesek, ott a szakma szabályainak megfelelő és a lehető legszélesebb nemzetközi/hazai szakmai körben konszenzussal elfogadott szakértői álláspont (expert opinion) talaján állnak.

Másodlagos cél a jelen ajánlások további alkalmazása más (országos és helyi) eljárásrendek, kapcsolódó folyamat-szabályozások (pl.: finanszírozás, belső minőségirányítás, stb.) kidolgozásában. A protokollba foglalt ajánlások céljával ellentétes azonban minden olyan további alkalmazás, amely a kötelező egészség-biztosítás alapján igénybe vehető szolgáltatások országos vagy helyi menedzselésének és finanszírozásának szabályozása által a beteg érdekét szolgáló orvosi ellátás hivatászerű gyakorlását korlátozza.

Az ajánlások hosszabb távú célja a hazai onkológia felzárkóztatása, csatlakoztatása az EU-ban (is) kezdeményezett (Organisation of European Cancer Institutes=OECI) harmonizációs törekvésekhez, amelyek az onkológiai ellátás és kutatások szervezésében Európa-szerte tapasztalható nagy különbségek kiegyenlítését célozzák a Komprehenzív Onkológiai Centrumok (Comprehenzive Cancer Centres) kialakításával (kritériumai: a rák-probléma és a rák-betegek szükségleteinek globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás), valamint a diagnosztikai és kezelési stratégiák irányelveinek fejlesztésére irányuló kollaborációval (AGREE). E törekvéseket indokolja, hogy az onkológiai ellátás szervezése, fejlesztése jelenleg nélkülözi az európai rák-centrumok közötti harmonizációt (ami a rák-centrumok minősítése révén lehet elérhető), valamint, hogy Európa népei számára biztosítani kell a jó minőségű ellátás hozzáférhetőségét, azaz a források koncentrációját és a kutatások integrálását a magas minőség és a források költséghatékony felhasználása érdekében.

1.1.3. A protokoll célcsoportjai (ellátottak és a protokollt alkalmazó ellátók köre, ellátási szint)

Ellátottak: az alábbiakban részletezett ajánlások célcsoportjai a címben foglalt daganatok korai felfedezését elősegítő általános vagy szűrő jellegű (ld.: 51/1997. NM rendelet) orvosi vizsgálatokon résztvevő panasz/tünet nélküli személyek; a daganat konkrét gyanúját tisztázó, vagy a diagnózist pontosító speciális vizsgálatokban (diagnosztikai célú beavatkozásokban), valamint a daganat diagnózisa alapján kuratív vagy palliatív célú, aktív vagy krónikus jellegű gyógykezelésben (az ehhez szükséges vizsgálatokban, beavatkozásokban), továbbá a daganatos állapot kontrollálásában, követéses gondozásában részesülő betegek.

Ellátók: a fenti ellátásokat nyújtó valamennyi egészségügyi szolgáltató az 1. pont alatt meghatározott ellátási szinteken és ellátók körében – különös tekintettel a rosszindulatú daganatos betegek ellátására szervezett centrumok rendszerében együttműködő intézményekre és szolgáltató egységekre. A rosszindulatú daganatok veszélyessége miatt, illetve minél korábbi ellátása (early detection and treatment) érdekében biztosítani szükséges, hogy az ellátó rendszer bármely pontján felfedezett betegség (vagy megalapozott gyanúja) esetén a beteg útja haladéktalanul a multidiszciplináris team-munka elvén működő Onkológiai Centrumba vezessen, ahol a daganat lokalizációja szerint kompetens társzaktárk szakembereiből álló Onkológiai Team konszenzussal és a beteggel egyetértésben alakítja ki (tervezi meg) a további beteg-utakat - alkalmazva a jelen ajánlásokat a daganattal kapcsolatos teendők sorozatában (algoritmusában), gondoskodva a terápiás terv végig vezetéséről és követéséről.

1.2. Rövidítések

AI: aromatázgátló;
DCIS: in situ ductalis carcinoma
ER: ösztrogén receptor
ET: endokrin terápia
GnRHa: gonadotropin releasing hormon analóg;
HG: hisztológiai grade
IH: immunhisztokémia
KT: kemoterápia
LCIS: in situ loularis carcinoma
NG: nukleáris grade
PAI: plazminogén aktivátor inhibitor
PgR: progeszteron receptor
RT: radioterápia
TAM: tamoxifen;
uPA: urokináz plazminogén aktivátor

1.3. A betegség/állapot leírása

1.3.1. Kockázati és kiváltó tényezők

Az életkor, a családi anamnézis és mind az endogén, mind az exogén petefészekhormon-expozíció jelentősen fokozza az emlőrák kialakulásának rizikóját. Az étkezésnek, az alkoholfogyasztásnak és egyéb exogén tényezőknek az előbbiekhöz képest kisebb szerepe van az emlőrák kialakulásában.

Bizonyított (vastag szedés) és feltételezett (normális szedés) rizikótényezők emlőrákra

Familiáris	elsőfokú rokon(ok) emlőrákja
Endokrin	korai menarche késői menopauza kihordott terhesség hiánya 30 éves korig ösztrogénpótlás > 5 éven át antikoncpciens szedés: az elsőkihordott terhesség előtt >4 éven át
Emlőbiopszia műtét	vagy proliferatív elváltozás vagy rák miatt
Életmód	alkoholfogyasztás premenopauzáisan soványság menopauzáisan súlyfelesleg magas telítettzsírsav-tartalmú diéta

Szöveti típus

Emlőrák rizikó relatív

Nem proliferatív

fibroadenoma	1
cysta	1
ductectasia	1
adenosis	1
metaplasia (apocrin vagy laphám)	1
enyhe hámhyperplasia atypia nélkül	1

Proliferatív

kifejezett hámhyperplasia atypia nélkül	1,5-2
sclerotizáló adenosis a	1,5-2
typusos lobuláris vagy ductális hyperplasia	4-5
lobuláris-carcinoma in situ	8-10

1.3.2. Genetikai háttér

Az örökletes formák háttérében leggyakrabban DNS károsodás kijávitásában szerepet játszó *BRCA1* és *BRCA2* tumorsuppresszor gének mutációja áll. BRCA pozitív esetben az utódoknál a manifesztáció gyakorisága 90% feletti.

A TP53 tumorsuppresszor gén mutációja az emlőrákok 30-50 %-ban mutatható ki. A TP53 funkció kiesésének következtében a betegség kevésbé reagál a kezelésre, feltehetően az apoptózisra való csökkent hajlam, a megnövekedett genom instabilitás és angiogenezis következményeként.

1.3.3. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon

Az emlőrák a nők leggyakoribb rosszindulatú daganata, életük folyamán kb. 5–10%-ban várható kialakulása. (40 éves korban 1/250, 60 éves korban 1/35 a kialakulás esélye.). Az összes carcinoma kb. 20%-a emlőrák.

Magyarországon 2005-ben 7550 új esetet regisztráltak és 2004-ben 2285 nő halt meg a betegség következtében. A férfi-nő arány 1/100.

1.3.4. Jellemző életkor és nem.

Az emlőrák 30 éves kor alatt ritka, bár az életkori gyakoriság a fiatalabb életkor felé tolódik. Ezt követően az előfordulása 50 éves korig növekszik, majd egy plateau szakasz, majd az incidencia ismételt meredek emelkedése észlelhető.

A férfi-nő arány 1/100.

1.3.5. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

Az emlő daganatai leggyakrabban fájdalomtalan csomóként jelentkeznek, melyet a beteg saját maga, vagy klinikai / szűrővizsgálat fedez fel. Ritkábban a tumor a gyors növekedés mellett látható jeleket is mutat (pl. bőrpír, ödéma, behúzódás a bőrön, a bőr kifehélyesedése stb.).

Amennyiben a tumor távoli áttéteket képez, úgy az áttét elhelyezkedésének függvényében okozhat kompressziós tüneteket.

1.3.6. Érintett szervrendszer(ek) – A tumor kiindulása és terjedése

A tumor helyzetét az anatómiai szubrégiók szerint határozzuk meg.

emlőbimbó	2%	külső-felső negyed	40%
centrális régió	18%	külső-alsó negyed	10%
belső-felső negyed	10%	axillaris nyúlvány	10%
belső-alsó negyed	10%		

(Férfinél hasonló a beosztás, de a mirigy mérete miatt nehéz a szubrégiók között pontosan differenciálni.)

A viszonylag lassan növekvő daganatok a női emlőben sokáig a mirigyállományra lokalizálódnak. Az intraductalisan vagy -lobularisan elhelyezkedő tumor hosszabb-rövidebb idő után áttöri a basalis membránt és invazív válik. A sejtkinetikai vizsgálatok szerint a daganatsejtek kb. 25-30 osztódáson mennek át, míg elérik az 1 cm-es nagyságot. A daganat növekedése során eléri a Cooper-szalagokat és a bőrön jellegzetes behúzódást (plateau-tünet) okozhat.

Az emlőmirigyen túlterjedő daganat infiltrálja a subcutan zsírszövetet, majd a bőrt is. Elérheti és deformálja az areolát és a mamillát.

A mellkasfal infiltrációja esetén eléri és roncsolja a pectoralis izmokat, a m. serratus anteriort, az intercostalis izmokat, elpusztíthatja a bordákat. Közvetlenül betörhet a mellüregbe, infiltrálva a fali- és viscerális pleurát, majd a tüdőt.

A daganat limfogén és/vagy haematogen úton képez áttétet. Leggyakrabban az azonos oldali axillaris, supraclavicularis és az a. mamma interna menti nyirokcsomók érintettek.

Regionális (ipsilateralis metasztázisok elhelyezkedése a következő:

1. axillaris és interpectoralis-,
 - (i) Level I. (alsó axillaris)
 - (ii) Level II. (középső axillaris)
 - (iii) Level III. (apicalis)
2. infraclavicularis-,
3. a. thoracica interna mentén elhelyezkedő-,
4. supraclavicularis- nyirokcsomókban.

Egyéb nyirokcsomó áttét (cervicalis, contralat. a. thoracica int. körüli) távoli áttétnek (m) minősül. Regionális metasztázis az azonos oldali hónalj és az azonos oldali parasternalis nyirokcsomó áttéte. A betegség prognózisának fontos meghatározója az áttétes nyirokcsomók száma, az infiltratio mérete, kiterjedése (tokra, környező zsírszövetre, erekre, plexusra, mellkasfalra).

Az őrszem (sentinel) nyirokcsomók

A tumor nyirokelvezetésének útjában elhelyezkedő „első” nyirokcsomó a sentinel (őrszem, ajtónálló) nyirokcsomó(k), amelyekben leghamarabb alakulhatnak ki limfogén áttétek. Kimutatásuk a tumor körül vagy periareolarisan beadott festékkoldatokkal (patentkék stb.) vagy ^{99m}Tc-néciummal jelölt albumin aggregátumok peritumoralis infiltrációjával történik. Az őrszem-nyirokcsomóban felhalmozódik a festék és/vagy az izotóp, amit gamma-kamerával lokalizálnak. Ha a sentinel nyirokcsomóban áttét van, valószínűsíthetően az axillaris nyirokcsomók is érintettek, ha negatív, általában az axilla is tumormentes. A sentinel nyirokcsomó vizsgálatával tehát elkerülhető a kb. 30-35%-ban felesleges és gyakran szövődményeket okozó axillaris blokkdissectio.

A hematogén metasztázálás elsősorban csontokban (70%), tüdőben és a pleurán (60%), májban (50%), mellékvesékben lép fel. Ritkább az agyi, bőr- és petefészekáttét.

1.3.7. Gyakori társbetegségek

Az emlő rosszindulatú daganataihoz nem társul jellemző betegség, kivéve a BRCA1/BRCA2 pozitivitással jellemzett daganatokat, melyeknél gyakori társuló betegség a petefészekrák.

II. Diagnosztikai eljárások

A diagnosztikai eljárások **célja**, hogy megfelelő információk álljanak rendelkezésre a kezelés megtervezéséhez (prediktív faktorok) a prognózis becsléséhez (prognosztikai faktorok) és a beteg TNM és stádiumbeosztásának megadásához.

2.1. Anamnézis

A szokásos anamnesztikus adatokon kívül rögzíteni kell:

- az emlőrák, petefészekrák familiáris előfordulását
- egyéb tumoros megbetegedés familiáris előfordulását
- az első és utolsó menstruáció idejét
- az első szülés idejét
- terhességek (szülések és abortuszok) számát
- hormonális rendellenességeket
- nőgyógyászati műtéteket
- előzetes emlőműtéteket
- hormonális kezeléseket (fogamzásgátlók, hormonpótló kezelések)
- táplálkozási szokásokat (állati zsiradékok, alkohol túlzott fogyasztása)

2.2. Fizikális vizsgálatok

- megtekintés (emlő aszimmetria, bőrtünet);
- tapintás (az emlő négy kvadránsa, az emlőbimbó, a hónalj és az infra-, supraclavicularis nyirokrégió), korábbi műtéti hegek vizsgálata

2.3. Kötelező diagnosztikai eljárások – prognosztikai tényezők

A beteg kivizsgálásának és az emlődaganat hisztopatológiai feldolgozásának a célja a betegség prognózisának és kezelhetőségének megismerése.

Prognosztikai faktor: a diagnózis időpontjában meghatározott paraméter, amely kapcsolatba hozható a betegségmentes vagy abszolút túléléssel szisztémás – adjuváns kezelés nélkül.

Az általánosan elfogadott számítógépes prognosztikai program, az Adjuvantonline® használata javasolható (www.adjuvantonline.com).

Prediktív faktor: bármely mért adat, amely kapcsolatban van a terápiára adott válasszal, vagy a válasz hiányával.

A legfontosabb prognózist befolyásoló tényezők

- A tumor mérete
- TNM stádium
- Nyirok- és vérér, valamint perineurális invasio
- Szöveti típus
- Szöveti grade (differenciáltság)
- Szteroid (ER alfa, -béta, PgR) receptor tartalom
- HER-2 membrán expresszió
- DNS ploidia (hisztogram alapján)
- Proliferációs kapacitás (S fázis frakció, thymidin jelölődési index, stb).

A felsoroltak közül bizonyítottan **prediktív jellegű:** a szteroid-receptor és a HER-2 receptor tartalom. [1.]

TNM rendszer

A betegség stádiumát a tumorméret (T), a regionális nyirokcsomó érintettség (N) és a távoli metasztázisok jelenléte/hiánya megadása révén állapíthatjuk meg.

T – az elsődleges tumor mérete

TX	A primer tumor nem ítéhető meg
T0	Nincs kimutatható primer tumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductalis in situ carcinoma
Tis (LCIS)	Lobularis in situ carcinoma
Tis (Paget)	Paget kór tumor nélkül (ha a Paget kór tumorról társult, a tumor mérete szerint osztályozunk)
T1	2 cm-es vagy ennél kisebb átmérőjű tumor
T1mic	0,1 cm-es vagy kisebb átmérőjű microinvasio. (Mindig patológiai klasszifikáció)
T1a	A tumor 0,1 cm-nél nagyobb de nem haladja meg a 0,5 cm-t
T1b	A tumor 0,5 cm-nél nagyobb, de nem haladja meg az 1 cm-t
T1c	A tumor 1,0 cm-él nagyobb, de nem haladja meg a 2 cm-t
T2	A tumor 2 cm-nél nagyobb de nem haladja meg az 5 cm-t
T3	A tumor 5 cm-nél nagyobb átmérőjű
T4	Bármely méretű tumor közvetlen mellkasfalra (a), vagy bőrre (b) terjedéssel
T4a	Mellkasfalra terjedés
T4b	Ödéma (a peau d'orange-t) vagy a bőr kifelélyesedését, vagy szatellita bőrgöböket is beleértve azonos emlőben
T4c	Ha a T4a és T4b kritériumok együttesen vannak jelen
T4d	Gyulladásos (inflammatoricus) carcinoma

regionális nyirokcsomók(N)

NX	A regionális nyirokcsomók nem ítéletők meg (pl. eltávolítás után)
N0	Nincs regionális nyirokcsomó áttét
N1	Áttét a mobilis azonos oldali nyirokcsomó(k)ban
N2	Azonos oldali egymással vagy a környező szövetekkel összekapcsolódott nyirokcsomóáttétek
N2a	Azonos oldali nyirokcsomó áttétek egymással vagy a környező szövetekkel összekapcsolódva
N2b	Áttét csak klinikailag kimutatható* azonos oldali mamma interna menti

N3	nyirokcsomókban, klinikailag kimutatható hónalji nyirokcsomó áttét nélkül Áttét az azonos oldali infraclaviculáris nyirokcsomó(k)ban hónalji nyirokcsomó érintettséggel vagy anélkül, vagy klinikailag észlelhető azonos oldali mamma interna nyirokcsomókban klinikailag észlelhető hónalji nyirokcsomó áttétek megléte esetén, vagy áttét az azonos oldali supraclaviculáris nyirokcsomó(k)ban hónalji vagy mamma interna nyirokcsomó részvételével
N3a	Áttét az azonos oldali infraclaviculáris nyirokcsomó(k)ban
N3b	Áttét az azonos oldali mamma interna menti nyirokcsomó(k)ban és a hónalji nyirokcsomó(k)ban
N3c	Áttét az azonos oldali supraclaviculáris nyirokcsomó(k)ban

Távoli áttétek (M)

MX Távoli áttét nem határozható meg

M0 Nincs Távoli áttét

M1 Távoli áttét van (azonos oldali supraclaviculáris nyirokcsomó áttétet is beleértve

* Klinikailag kimutatható: képalkotóval ábrázolható (kivéve a lymphoscintigraphiát), vagy fizikális vizsgálattal észlelhető.

A műtét utáni patológiai pTNM

Célja:

- Hisztológiai diagnózis és szövettani típus meghatározása a WHO által javasolt kódolással.
- A tumor pontos lokalizálása és uni- vagy multicentrikus voltának megállapítása.
- A tumor átmérőjének (invazív komponens) pontos meghatározása.
- Az invasio zónájának hisztológiai meghatározása, az erekbe való betörés megállapítása.
- A nyirokcsomó-metasztázis megerősítése vagy kizárása, az áttétes nyirokcsomók számának és nagyságának megállapítása, makro- és mikrometasztázisok elkülönítése, az invasio kiterjedésének leírása (nyirokcsomó tokja, környező szövetek).

pT-primer tumor

Patológiai pT: azonos a klinikai T osztályozással, de méretben csak az invazív komponens szövettani metszeten mért átmérője számít.

pN- regionális nyirokcsomók patológiai osztályozása

Az osztályozáshoz legalább level I dissectio szükséges, és a vizsgált nyirokcsomók száma legalább 8 legyen.

pNX A regionális nyirokcsomók nem ítélték meg. (nincs vizsgálatra eltávolítva vagy már előzőleg eltávolították), kevesebb, mint 8 eltávolított nyirokcsomó.

pN0 Nincs regionális nyirokcsomó áttét.

pN0i (-) szövettanilag nincs kimutatható regionális nyirokcsomó áttét, negatív IHC.

pN0i (+) szövettanilag nincs regionális nyirokcsomó áttét, pozitív IHC, az IHC pozitív sejtek együttese nem nagyobb 0,2 mm-nél.

pN0 (mol-) szövettanilag nincs regionális nyirokcsomó áttét, negatív molekuláris biológiai leletek (RT-PCR).

pN0 (mol+) szövettanilag nincs regionális nyirokcsomó áttét, pozitív molekuláris biológiai leletek (RT-PCR).

pN1mic mikrometastasis (nagyobb mint 0,2 mm, kisebb mint 2,0 mm)

pN1 áttét 1-3 azonos oldali hónalji nyirokcsomóban és/vagy a mamma interna menti nyirokcsomókban, mikrometastasis a sentinel nyirokcsomóban

pN1a áttét 1-3 hónalji nyirokcsomóban

pN1b áttét a mamma interna menti nyirokcsomókban csak őrszem nyirokcsomó vizsgálattal észlelt mikroszkopikus betegséggel, képalkotó vagy fizikai vizsgálattal nem észlelhető.

pN1c áttét 1-3 hónalji nyirokcsomóban és a mamma interna menti nyirokcsomókban, utóbbi a pN1b alatt leírt feltételekkel.

pN2 áttét 4-9 hónalji nyirokcsomóban vagy fizikális vizsgálattal és/vagy képalkotóval kimutatható mamma interna nyirokcsomó áttét, hónalji nyirokcsomó áttét nélkül.

pN2a áttét 4-9 hónalji nyirokcsomóban

pN2b klinikailag kimutatható mamma interna menti nyirokcsomó áttét hónalji nyirokcsomó áttét nélkül.

pN3 áttét 10 vagy több hónalji nyirokcsomóban, vagy infraclaviculáris nyirokcsomókban, vagy klinikailag kimutatható azonos oldali mamma interna nyirokcsomókban 1 vagy több hónalji nyirokcsomó jelenlétében, vagy áttét több

mint 3 hónalji nyirokcsomóban klinikailag ki nem mutatható mikroszkopikus
mammaria interna menti nyirokcsomó áttétekkel, vagy azonos oldali supraclavicularis
nyirokcsomó áttétek.

pN3a áttét több mint 10 hónalji nyirokcsomóban, vagy áttét az infraclavicularis
nyirokcsomókban

pN3b klinikailag kimutatható áttét azonos oldali mammaria interna menti nyirokcsomókban 1 vagy
több áttétes hónalji nyirokcsomóval együtt, vagy áttét több, mint 3 hónalji nyirokcsomóban és
mammaria interna menti nyirokcsomókban, utóbbi csak őrszem nyirokcsomó vizsgálattal
mikroszkóposan kimutatható, de klinikailag nem észlelhető.

pN3c azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomó áttétek

pM- távoli metasztázis

pM-nek csak akkor klasszifikáljuk a távoli áttétet, ha annak hisztológiai
vizsgálata megtörtént (tehát az áttétet műtéttel eltávolították vagy abból biopszia
történt).

Stádiumbesorolás

Stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1*	N0	M0
II A	T0	N1	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
III A	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	N0, N1, N2	M0
III C	bármely T	N3	M0
IV	bármely T	bármely N	M1

* T1mic is beleértve

** a prognózis N1a-ban pN0-val azonos.

2.3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

- Teljes vérkép
- Májfunkció: GOT, AP, GGT, se Bi
- Vesefunkció: CN, kreatinin
- Ionok: NA, K, Ca
- Tumormarkerek: CA15-3, CEA, CA549 (breast cancer associated antigen) áttét esetén érzékenyebb, mint a CEA.
- Hormonok: FSH, LH, nemi hormonok (E1, E1-S, E2, TE, AD, DHEA, DHEA-S)
- Biokémiai hormon receptor meghatározás (DCC technika) – A

Az emlőrák jellemzése során elsődleges teendő a daganat hormonérzékenységének megállapítása, amelynek ismeretében a kezelési módok megválasztása racionálisabb alapokra helyezhető. A receptorstátusz fontos a prognózis szempontjából: a receptor-pozitív betegek túlélése kedvezőbb, mint a receptor-negatívaké. [1]

A daganatos szövet hormonfüggőségének megállapítására a biokémiai DCC módszert alkalmazzuk a legrégebben. Ez a technika a szabad – endogén hormon által el nem foglalt – receptorkötési helyek kimutatását teszi lehetővé, azaz a ténylegesen funkcionáló receptorstátuszról ad felvilágosítást. Ezzel a módszerrel mind az ösztadiolreceptor (ER) mind a progeszteronreceptor (PgR) kvantitatíve mérhető.

Határértékek:

ER-negatív: < 10 femtomol/mg citoszol protein
ER-pozitív: ≥ 10 femtomol/mg citoszol protein

PgR-negatív: < 20 femtomol/mg citoszol protein
PgR-pozitív: ≥ 20 femtomol/mg citoszol protein

Az immunhisztokémiai vizsgálatok mellett a biokémiai hormonmeghatározás szerepe háttérbe sorult.

2.3.2. Képalkotó vizsgálatok

Az emlő és a nyirokcsomók vizsgálata

- **Mammográfia** - 30 év felett kötelező, de többször szült nőknél a nagyobb emlőknél esetleg 30 év alatt is/, szükség esetén kiegészítve célzott-, nagyított felvételekkel, vezérelt mintavétellel
- **emlő UH vizsgálata** - 30 év alatt, ill. a mammográfiát kiegészítendő, vagy megerősítendő kérdéskor / szükség és lehetőség szerint Color Dopplerrel, vezérelt mintavétellel kiegészítve.
- **MR mammográfia** - ha a mammográfia és az UH-vizsgálat alapján a tumor jelenlétéről nyilatkozni nem lehet; dens emlőknél, metastaticus axilláris nyirokcsomó mellett primér tumor keresésekor, ismert daganatnál a multiplicitás vizsgálatára, magas rizikójú betegcsoportban tumor keresésre
- **Szcinti-mammográfia** - az érzékeny radiológiai és intervenciós módszerek kialakulása előtt használt módszer, amelynek a korai emlőrák diagnosztikai protokolljában nincsen helye. A módszer érzékenysége és specificitása lényegesen alacsonyabb, mint kívánatos.
- **Ductográfia**
- **PET / CT** vizsgálatról kevés evidencia áll rendelkezésre. Amennyiben az egyéb képalkotók eredménytelenek, úgy megfelelő indikációknak tarthatók az alábbiak: okkult primer tumor keresés, recidíva gyanú, esetleg disszemináció keresés. Szűrés, karakterizálás céljára a PET, PET-CT nem alkalmazható.

Távoli áttét helyeit vizsgáló módszerek:

- **UH vizsgálat:** has, nyak, mellkasfal vizsgálata. St.I, II, III, IV emlőrák tünetmentes eseteiben is kötelező hasi ultrahang vizsgálat elvégzése.
- **Hagyományos röntgen vizsgálat:**
 - Mellkas felvétel, sz.sz. átvilágítással kiegészítve. St. III, IV emlőrák tünetmentes eseteiben is kötelező a CT vizsgálat elvégzése.
 - Csont felvétel- az izotóp vizsgálat, ill. a beteg fájdalmas régiójával korreláló célzott CT vagy MR vizsgálat.
- **Áttekintő csontszcintigráfia /az in situ (St. 0) és a korai invazív (St. I, II) emlőrák esetekben a csont scan nem kötelező vizsgálat/.**
- **Rutinszerű csontszcintigráfia javasolt:**
 - csontmetasztázis klinikai gyanújakor
 - tünetmentes esetekben:
 - St. III, IV eseteiben,
 - négy-nél több hónalj nyirokcsomó metasztázis előfordulásakor
- **Csontvelő szcintigráfia** jelzett antigranulocita MAb-vel:
 - alkalmazható a csontszcintigramon megfigyelt bizonytalan dignitású, általában soliter lézió differenciál diagnózisára (velőűri metasztázis)
 - kiterjedt folyamat esetén a csontvelői rezerv kapacitás becslésére kemoterápia előtt.
- **CT-** CT végzendő, a tüdő és a mediasztinális metasztázis vizsgálatok, ha a hagyományos röntgen vizsgálat alapján kiegészítendő, vagy eldöntendő többlet információra van szükség. Korszerűen a metastasis keresés és követés is CT-vel történik. Hasi CT vizsgálatot végzünk, ha a hasi UH vizsgálat alapján megerősítendő, kiegészítendő, vagy eldöntendő többlet információra van szükség.
- **MRI**- agyi metasztázis keresésekor alapvizsgálat. Kiegészítésként MR vizsgálat végzendő a mediastinum megítélésére, lágyrészgóc-érképlet elkülönítésére a tumor mellkasfali infiltrációjának kimutatására, hasi parenchymás szervek (elsődlegesen a máj) pontosabb megítélésére. Csont metastasis klinikai gyanújakor, ha a klinikai kép metastasis lehetőségét veti fel, de az alap csont vizsgálatok /csont izotóp, hagyományos röntgen felvétel/ nem egyértelműek, ill., ha az említett módszerekkel igazolt metastasis esetén az intraspinalis terjedést, vagy környező lágyrész infiltrációt szeretnénk megítélni.
- **PET/CT**-Klinikailag metastasis gyanújakor, ha a fenti módszerek metastasist nem igazoltak.

2.3.3. Citológiai és szövettani vizsgálat

2.3.3.1 Aspirációs cytológia és core biopszia

Az aspirációs cytologia mellett a core biopsia is rendkívül fontos a diagnosztikában és terápiás tervezésben. A jelenlegi szakmai gyakorlat core biopsziát vagy vacuum core biopsziát (Mammutome) tart szükségesnek a mikrokalcificatio tisztázásához.

- **Mammográfiával vezérelt sztereotaxiás** mintavétel elsősorban nem tapintható, UH-val nem látható és nem biztosan benignus elváltozásoknál, pl. mikrokalcifikációnál.
- **UH-vezérelt** mintavétel javasolt az emlőből ha a tapintható, v. nem tapintható elváltozás UH-al jól látható. Regionális és nem regionális nyirokcsomókból, hasi parenchymás szervek metasztázisra gyanús elváltozásaiból. Utóbbi esetben core biopszia is végezhető.

- **CT-vezérelt** mintavétel történik azokban az esetekben, ha akár a regionális nyirokcsomó, akár a távoli metasztatikus elváltozás pontosan és biztonságosan csak CT-vel differenciálható el és szűrhető meg.
- **MR-vezérelt** mintavétel történik azokban az esetekben, amikor az emlő elváltozása biztonságosan csak MR-rel ábrázolható és célozható.

Az **műtési** körülmények között eltávolított emlő(részlet), axillaris szövetteni minta patológiai feldolgozása.

- Műtét előtti sebészi próbaexcísió elvégzése általában tilos. Ha a további kezelés meghatározásához a hormonreceptor-státusz aspirációs citológiával nem dönthető el, core biopszia végezhető.
- Műtét alatt szövettani vizsgálat (fagyasztásos szövettani vizsgálat) a primer tumor, a műtési szél és a nyirokcsomók malignitásának kizárására vagy megerősítésére. A kérdésében nincs valódi konszenzus. Általában elfogadott az az álláspont, hogy a szűrésen felfedezett, nem tapintható léziók eseteiben nem tanácsos, a mikrokalcifikációval társuló in situ ductalis carcinomák eseteiben nincs értelme. A megbízható preoperatív diagnosztikus triász eredménye, ideértve a core biopszia eredményét is, kellő biztonságot kell, hogy adjon az operáló sebésznek a műtét pontos tervezéséhez. A beteg számára (viszont bizonyos értelemben) előnyt jelent a sentinel nyirokcsomók intraoperatív vizsgálata, ha ennek során igazolódik a metastasis, mert így az axillaris blokkdisszekciót egy ülésben el lehet végezni. Az őrszem nyirokcsomó intraoperatív vizsgálata során azonban nem dolgozhatjuk fel a nyirokcsomó egészét, így a negatív eredményt időlegesnek kell tekinteni addig, amíg a fixálás, beágyazás és lépcsőzetes metszés után meggyőződünk a tumor mentességről. Az őrszem nyirokcsomó intraoperatív vizsgálatára az imprint citológiai vizsgálat vagy fagyasztott metszet használatos, a helyi adottságoknak legmegfelelőbbet ajánlott alkalmazni. (European Working Group for Breast Screening Pathology, Cserni G. Pathological Work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Eur J Cancer 2003;39:1654-1667)
- Műtét utáni szövettani vizsgálat: a műtési preparátum részletes szövettani vizsgálata.

Immunhisztokémiai (IH) receptormeghatározás

Az IH módszer mind a magban, mind a citoszolban jelenlévő ER és PgR morfológiai kimutatására alkalmas, tehát a daganatos szövetben lévő összes – funkcionáló és nem működő – receptorokat is képes kimutatni. Ezért az IH módszer és a biokémiai DCC technika (ld. laboratóriumi eljárások) kiegészítő eljárásnak tekinthető.

Ahol a feltételek adóttak, mind a biokémiai, mind az IH-receptor meghatározást érdemes elvégezni. A költségmegtakarítás és a szakmai ésszerűség szempontjait figyelembe véve a vizsgálatok tervezése az alábbi megoszlásban indokolt:

ER	DCC és IH	minden betegnél
PgR	IH	node negatív betegeknél
ER, Pg R	DCC ÉS IH	node pozitív betegeknél

Ha a tumor a *biokémiai DCC módszerrel negatívnak bizonyul, IH-val viszont pozitív, pozitív receptorstátuszként kell értékelni*, és a betegeknél az ilyen esetekre vonatkozó kezelési protokollt kell alkalmazni. Ugyanez vonatkozik a klinikai gyógyszer kipróbálásokra ("trial"-okra) is.

A szteroidreceptor státusz ismerete meghatározó jelentőségű az emlőrákos betegek komplex kezelésének indikálásakor. Ma rutin vizsgálatra az immunhisztokémiai hormon meghatározás a legelterjedtebb.

2.3.3.2. Az emlődaganatok szövettani típusai

2.3.3.2.1. Az intraductalis proliferatív elváltozások

Ductalis intraepithelialis neoplasia (DIN) Tavassoli 2003, Moinfar és Tavassoli 2005.

Tradicionális terminologia

Intraductalis hyperplasia
(flat) lelapult epithelialis atípiá
Atípusos ductalis hyperplasia *
DCIS „low grade” (G1)
DCIS „intermediate” grade (g2)
DCIS „high” grade (G3)

Alternatív terminologia

Intraductalis hyperplasia
DIN grade 1a (DIN 1a)
DIN grade 1b (DIN 1b)
DIN grade 1c (DIN 1c)
DIN grade 2 (DIN2)
DIN grade 3 (DIN3)

- Ha az elváltozás <2 mm (vagy 2 rések) ADH-nak, ha >2 mm DCIS-nek kell tartani
- Praemalignus (praeinvasiv) neoplasticus proliferációra a carcinoma terminus nem használható. A carcinoma terminus a malignus klinikai viselkedésű invaziv epithelialis neoplasiára alkalmazható.
- Flat epithelialis atypia a „clinging” – DCIS-nek felel meg.

2.3.3.2.2. A lobularis intraepithelialis neoplasia (LIN), atypusos lobularis hyperplasia, in situ lobularis carcinoma (LCIS)

Az elváltozás általában multifokális és multicentrikus, gyakran kétoldali és klinikai tüneteket nem okoz. 20 év követési időtartam után 25-30%-ban invazív lobularis vagy ductalis carcinomává alakul.

LIN 1: az érintett acinusok lumenét kisméretű uniform sejtek töltik ki.

LIN 2: a kisméretű uniform sejtek fokozott proliferációja kitágítja és kitölti az acinusokat, a lobularis stroma azonban jól elkülöníti az acinusokat.

LIN 3: A típus: a kifejezetten tág, nagyrészt összefolyó acinusokat a LIN 1-2-ben látható sejtek töltik ki. B típus: a nem tágult acinusokat pecsétgyűrű-sejtek, vagy nagyobb polymorph sejtek töltik ki, esetleges nekrozissal.

A DIN és LIN elkülönítése az E-cadherin és magas molekulású citokeratin immunhisztokémiai vizsgálatával különíthető el.

DIN eseteiben az E-cadherin erősen pozitív, LIN eseteiben nem expresszál, ezzel szemben a CK34BE12 DIN-ben nem festődik LIN esetekben +++/+++ pozitivitást ad.

A benignus elváltozások közé sorolható az u.n. radialis heg(scar)-RS, vagy komplex sclerotizáló lézió. Ezek az elváltozások csak akkor jelentenek rákrizikót, ha intraepithelialis proliferációkkal társulnak.

2.3.3.2.3. Invazív hám típusú emlődaganatok

Invazív (infiltráló) ductalis carcinoma (IDC) not otherwise specified (NOS), azaz Nem speciális típus (NST) 60-75%.

Kevert típus (eltérő szöveti szerkezet egy tumoron belül).

Pleiomorph típus, - rendkívül változatos, gyakran többmagvú óriássejtes forma.

Carcinoma osteoclastszerű óriássejtekkel – a sejtűs stromában osteoclastszerű óriássejtek láthatók.

Carcinoma melanoticus jelleggel – a Paget kórban és a melanomával kevert formákban van cytoplasmaticus melanin pigment.

Invazív lobularis carcinoma 5-15%

Klinikailag a multiplicitás és a bilateralitás mellett a csontba történő áttétképzés jellemzi. A tumor szerkezete és a sejtek differenciáltsága és differenciációja szerint számos altípusba sorolják. Klasszikus, pleiomorph, pecsétgyűrűsejtes, apocrin, stb. Az apocrin típus kivételével gyakorlatilag minden esetben szteroid receptor pozitív.

Tubularis carcinoma

Bőséges, helyenként sejtűs, stromális kötőszövetben egyrétegű kőb vagy hengerhámú bélelt csövecskék, a sejtek a lumen felé cytoplasmaticus nyúlványokkal rendelkeznek. Osztódó sejtforma ritka. 100 %-ban szteroid receptor pozitív.

Invazív cribriform carcinoma

Kerek cribriform lumeneket tartalmazó tumor, közepes vagy kisméretű sejtekkel. Jó prognózisú szteroid receptor pozitív.

Medullaris carcinoma

a/ típusos medullaris (medullaris lymphocytar ca.)

b/ Atypusos medullaris (fokális invazív növekedés, kevesebb gömbsejtes infiltráció, stb). Körülírt, puha, metszlapon velős, kissé transparens tumor. A rosszul differenciált pleiomorph sejtek vaskos hálózatosan összefüggő nyalábokat képeznek, intra és peritumoralis tömött lympho-plasmacytás infiltrációval. Sok mitosis látható. Rendszerint szteroid receptor negatív a tumor. A szerzők nagy része relatíve kedvező prognózisúnak tartja.

Mucinosus (mucint termelő, colloid) carcinoma

Viszonylag jól körülírt, puha daganat. *Elkülönítenek;*

a/ mucinosus (colloid) típust – nyáktócsákban tumor sejtszörmők helyezkednek el.

b/ pecsétgyűrűsejtes formát. Intracytoplasmaticus PAS pozitív nyák felhalmozódással.

c/ mucinosus cystadenocarcinoma típust, apapillaris adenomatosus tumor nyákkal körülvéve.

Jó prognózisú, szteroid receptor pozitív tumor.

Carcinoma neuroendocrin differenciáltsággal

Elkülönítenek;

a/ solid – orsó vagy plasmacytoid, finoman szemcsés cytoplasmájú sejtekből felépülő típust.

b/ atypusos carcinoid-szerű, rosettákat képező kisméretű henger vagy kőbsejtekből felépülő típust.

c/ Kis-zabszemsejtes carcinoma-szerű típust.

d/ nagysejtes neuroendocrin típust – a tumorsejtek NSE, synaptophysin, chromogranin pozitivitása jellemző. A prognózis a differenciáltságtól függ.

Invasív papillaris carcinoma

Az esetek nagy része körülírt lobulált, a cysticusan tárgult ductusok falán áthatoló papillaris növedékek infiltrálják a környező szöveteket. Szteroid receptor pozitív, relatíve jó prognózisú forma.

Invasív micropapillaris carcinoma

Néhány sejtől álló papillaris növedékek tárgult vascularis lumenekhez hasonló stromális résekben helyezkednek el. A differenciált cytoarchitectonia ellenére agresszív, rossz prognózisú a daganat.

Apocrin carcinoma

Élénk eosinophil, szemcsés vagy vacuolizált cytoplasmával rendelkező, nagyméretű sejtekből épül fel. Feltételezve az apocrin transformációt, valamennyi szövettani ráktípus lehet apocrin jellegű. Androgén receptor pozitív, ösztrogén receptor negatív tumor.

Prognózisa lényegében azonos az invasív ductalis NST rák eseteiben tapasztaltakkal.

Metaplasticus carcinoma

Tisztán epithelialis formák.

Laphám sejt carcinoma.

Adenosquamosus carcinoma.

Adenocarcinoma orsósejtes metaplasziával.

Mucoepidermoid carcinoma**Kevert carcinoma, epithelialis mesenchymalis metaplasziával.**

Carcinoma csontos differenciációval.

Carcinoma porcos differenciációval.

Matrix termelő carcinoma (porcos-csontos metaplasziával).

Carcino-sarcomák, ez utóbbiak rendkívül agresszív tumorok.

Lipid-gazdag (rich) carcinoma

A tumorsejtek túlnyomó többsége a cytoplasmában neutralis lipidet tartalmaz. Agresszív, rossz prognózisú daganat.

Secretios (juvenilis) carcinoma.

Differenciált, solid, microcysticus, tubularis szerkezetű tumor. Nagy mennyiségű intra- és extracelluláris, tejszerű secretummal. Rendkívül kedvező kórlefolyású daganat.

Onkocytas carcinoma

A solid, vagy mirigyes szerkezetű tumor rendszerint körülírt, a tumorsejtek ovális vagy polygonalis alakúak, bőséges, finoman szemcsés eosinophil cytoplasmával (mitochondriumok) kerek vagy ovális, monoton maggal.

A prognózis még nincs meghatározva.

Adenoid cysticus carcinoma: adenocysticus basalsejtes, cylindromatosus carcinoma)

Trabecularis, tubularis, cribriform és solid formák fordulnak elő. Un. basaloid és eosinophil sejtekből épülnek fel. Differenciált, jó prognózisú tumor, kb. 10%-ban képez távoli metastasist.

Acinus-sejtes carcinoma (ACCA)

Solid microcystás és microglandularis formákat írtak le. A tumorsejtek cytoplasmája szemcsés amphophil, a sejtmagok szabálytalan alakúak. Relatív gyakoriak a mitosisok. Rossz prognózisú daganatok.

Glycogen-gazdag (rich) világos-sejtes carcinoma

A tumor solid, ritkán tubularis és papillaris szerkezetű. A polygonalis tumorsejtek élesen elhatároltak, a világos vagy finoman szemcsés cytoplasmában PAS pozitív diastase labilis glycogén mutatható ki. A hyperchrom magokban prominens nucleolusok vannak. Ezt a rákféleséget agresszív tumornak tartják.

Sebaceosus carcinoma

Változó nagyságú sebaceosus sejtekből épül fel, a sejtek ovális vagy orsó alakú, ritkán lipoblast-szerű sejtekkel, esetlegesen eosinophil cytoplasmával. A prognózis bizonytalan.

Inflammatoricus (gyulladásos) emlőrák

Ezt a carcinoma típust lényegében a jellegzetes bőrtünetek alapján diagnosztizálják. Az emlő bőre erythemas, odémás, narancshéjtünettel, érzékenységgel, a bőr forróságával, és néha tapintható tumorrall. Az elváltozások hátterében a cutan nyirokerek túlnyomórészt daganatsejtekkel történő elzáródása áll. A tüneteket okozó tumor rendszerint grade III, dedifferenciált ductalis NST carcinoma, amely általában szteroid receptor negatív és HER-2 pozitív. A kórlefolyás agresszív, a prognózis kiemelkedően rossz.

Myoepithelialis differenciációt mutató daganatok

Az immunhisztokémia lehetővé tette az un. basalis típusú myoepithelialis (me) emlőtumorok elkülönítését. A simaizom aktin, a p63, a Calponin, Caldesmon, Maspin, stb. jelzi a tumorsejtek myoepithelialis jellegét. A myoepithel fő típusai az un. világossejtes és az orsósejtes forma. Egyes esetekben azonban a dedifferenciált sejtek myoepithelialis differenciációja csak immunhisztokémiával bizonyítható.

Adenomyoepitheliomák

a/ adenomyoepithelioma benignum,

b/ adenomyoepithelioma malignum.

A hámmal bélelt mirigyeket orsó alakú, vagy világos cytoplasmájú myoepithelialis sejtek veszik körül. A hám és a myoepithelialis komponens is mutathat malignus transformációt. Az adenomyoepitheliomák ritkán képeznek áttéteket, főleg a regionális nyirokcsomókban.

Myoepithelioma benignum

Rendszerint az orsósejtes forma alakul ki. El kell különíteni IH-val az un. orsósejtes carcinomától.

Myoepithelioma malignum (myoepithelialis carcinoma).

Véleményünk szerint csaknem valamennyi szövettani típusban kimutatható a myoepithelialis differenciáció, gyakran valamennyi tumorsejtben, ritkábban csak a tumorsejtek egy részében – „epimyoeptithelialis” carcinoma. A differenciált orsósejtes myoepithelialis carcinomák relatíve jó prognózisúak, de az újabban elkülönített basalis típusú tumorok agresszív biológiai viselkedést mutatnak.

2.3.3.2.4. Az emlő mesenchymalis tumorai

Ezek az emlőben ritkán előforduló tumorokat a pathologiai fejezet terjedelme miatt részletesen nem tárgyaljuk, csak felsoroljuk a különféle típusokat.

- Haemangioma
- Angiomatosis
- Haemangiopericytoma
- Pseudoangiomatosis stromalis hyperplasia
- Myofibroblastoma
- Fibromatosis (agresszív)
- Inflammatoricus myofibroblastos tumor
- Lipoma
- Angiolipoma
- Angiosarcoma
- Liposarcoma
- Rhabdomyosarcoma
- Osteosarcoma
- Leiomyoma
- Leiomyosarcoma

2.3.3.2.5. Fibroepithelialis (bifázisos emlőtumorok)

Fibroadenoma (FA)

a/ pericanalicularis: a mirigyeket burjánzó stromális kötőszövet veszi körül.

b/ intracanalicularis: a stromális kötőszövet a mirigyeket résszerűvé nyomja össze.

Myxoid variáns: Carney syndroma részjelenségeként alakul ki.

Juvenilis FA. Fiatal korban változó, klinikailag eltűnhet, újra kifejlődhet.

Phylloid tumorok (Cystosarcoma phylloides)

a/ benignus

b/ borderline

c/ malignus – a sejtdús stromában számos, részben atypusos osztódó sejt > 10 osztódás 10 nagylátótérben.

Periductalis stromális sarcoma. A cysticusan tágult ductusokat burjánzó, sejtdús, megnyúlt sejtekből álló sarcomatosus szövet öleli körül.

Emlő hamartoma

Ritka, tumorszerű elváltozás, amelyben tokba zárva az emlő valamennyi szövetfélesége megtalálható.

Az emlőbimbó tumorai

Bimbó adenoma

Syringomatosus adenoma

Paget kór.

A bimbó és a bimbóudvar hámjában nagy világos cytoplasmájú atypusos sejtek, amelyek rendszerint a szomszédos ductusok carcinomájával társulnak. A tumorsejtek HER-2 pozitivitást mutatnak. A prognózis az intraductalis carcinoma kiterjedésével és differenciáltságával függ össze.

Az emlő elsődleges malignus lymphomája

Ritkaságuk miatt csak felsorolás

- Diffúz nagy B-sejtes lymphoma
- Burkitt lymphoma
- Extranodalis marginalis zona, B sejt MALT típusú lymphoma
- Follicularis lymphoma

Áttéti tumorok

Lymphoma és leukaemia után a melanoma malignum áttét a leggyakoribb, ezután a rhabdomyosarcoma, valamint a tüdő, ovarium, vesék, pajzsmirigy, cervix, gyomor és prostata daganatok képeznek áttétet emlőben.

2.3.3.2.6. Férfi emlő daganatai

Gynecomastia: nem daganatos elváltozás szövetileg a felszaporodott ductusokat cellularis myxoid stroma veszi körül, amely fibroblastokból, myofibroblastokból áll. Az elváltozás recidiválhat, és ritkán atípusos hyperplasia DCIS is kialakulhat.

Carcinoma ritka, az emlőrákok 1%-át teszi ki.

A női emlőrákokhoz hasonló szöveti szerkezet mellett ritkább a lobularis invasiv carcinoma típus. A prognózis is hasonló a női emlőrákok prognózisához.

2.3.3.2.7. Szokatlan klinikai megjelenésű emlőrákok

Ezek a klinikailag különleges formák rendszerint ductalis típusok, a gyermekkori eseteket kivéve általában rossz prognózisúak. Agresszív viselkedésük oka egyrészt a gyulladás következtében kialakult gyors szóródás (inflammatoricus carcinoma), valamint a proliferációt elősegítő hormonstimuláció, másodsorban pedig a késői felismerés.

- Carcinoma terhességben és lactatio alatt.
- Occult emlőrák axillaris nyirokcsomóáttétellel.
- Carcinoma ectopiás emlőmirigyben.
- Carcinoma gyerekekben.

2.3.3.2.8. Öröklődő vagy familiaris emlőcarcinoma

Az un. öröklődő, vagy familiaris emlőcarcinoma mutáns BRCA1 és BRCA2 szuppresszor génnel rendelkező nőkben alakul ki. A sporadikus emlőrákokkal összehasonlítva magas nucleáris „grade-del, proliferációs kinetikával rendelkezik. Rendszerint szteroid receptor negatív. Gyakoribb a medullaris, illetve lobularis szövettani típusú.

2.3.3.2.9. A DNS microarray vizsgálatokkal a gén expressziós profil alapján 5 szubtypust lehet elkülöníteni.

A gén expressziós mintázat különbözősége valószínűsíthetően a tumorok alapvetően eltérő sejt biológiáját tükrözi. Emellett a szubtypusoknál megfigyelhető molekuláris eltéréseket a klinikai viselkedés is követi.

A következő 5 csoportot különítették el

- **Luminális A** : (ER+ és/vagy PrR+, Her2 -)
- **Luminális B** : (ER+ és/vagy PrR+, Her2 +)
- **Her2+/ER-**: (ER-, PrR-, Her2+)
- **Basal-like**: (ER-, PrR-, Her2-, Ck5/6 +, és/vagy Her1 +)
- **Normal breast like**: csak a gén cluster alapján különül el, nincs külön immunfenotípus.

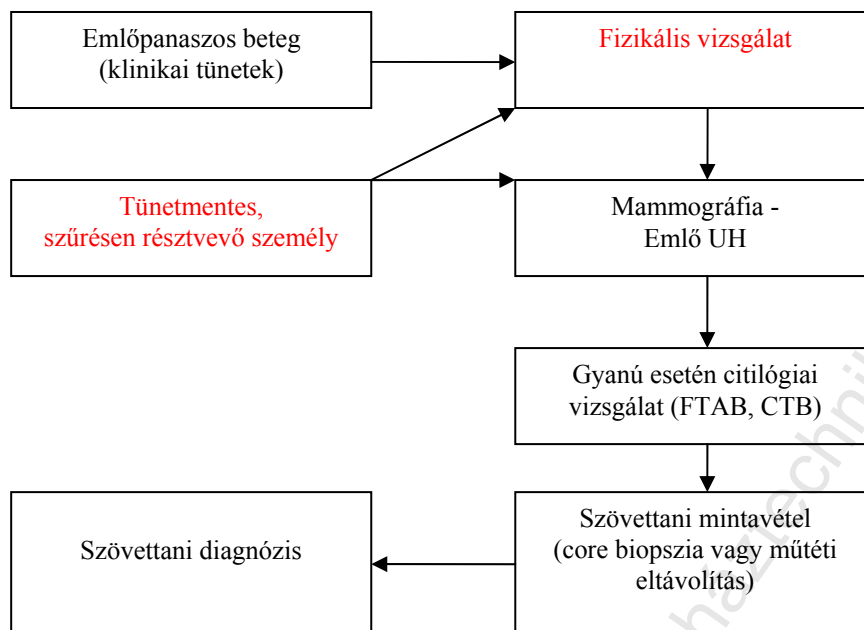
2.3.4. Egyéb vizsgálatok

Egyéb, a prognosztikus és prediktív faktorok szempontjából fontos vizsgálatok:

- **EGFR-; uPA/PAI, COX2 vizsgálat szövettani mintából**
- **IGF-meghatározás szérumból**
- **PTHrP meghatározás szérumból**

Kiegészítő diagnosztikai vizsgálatok, differenciál diagnosztika (felhasznált bizonyítékok, azok szintjei és forrásai)

2.3.5. Diagnosztikai algoritmusok



III. Kezelés

Az emlőrák korszerű **multidisziplináris kezelése** magas színvonalon csak akkor lehetséges, ha a beteg vizsgálatait és gyógykezelését végző valamennyi szakterület igényes művelésének és folyamatos, szoros együttműködésének személyi és tárgyi feltételei adottak. Ez legcélszerűbben **Onkológiai Központok** köré szerveződve valósítható meg. A terápiás javallatot **Onkológiai Bizottság** határozza meg, amelyben a radiológia, onkopathológia, speciális labordiagnosztika, sebészet, klinikai onkológia (kemo-, endokrin-, immun- és szupportív terápia), sugárterápia képviselője feltétlen vegyen részt. A bizottság a javallatot a diagnózis pontosításával együttesen, még a tervezhető beavatkozásokat megelőzően konzultálja, mert csak így van mód a legmegfelelőbb primer (sebészi vagy neoadjuvans) terápia meghatározására. Kíváncsú minél több emlőrákos beteg számára lehetővé tenni az ellenőrzött klinikai vizsgálatokban ("trial") való részvételt.

3.1. Sebészeti ellátás

3.1.1. Jóindulatú emlődaganatok sebészeti ellátása

Cisza

A többgócú mikrocisztás mastopathia nem tartozik a sebészi ellátás körébe, azonban nagyobb ciszták esetén, különösen ha azokban intracisztikus növedék is található a műtét szóba jön (proliferatív elváltozás a cisztában . papilloma → karcinóma veszélyt jelent).

Fibroadenoma:

A fibroadenomák eltávolítása növekedési készségük miatt minden életkorban ajánlatos, noha malignizálódási készsége gyakorlatilag elhanyagolható.

Intraductalis papilloma (váladékozó emlő)

Műtéti megoldása a műtőasztalon festékanyaggal végzett tejút feltöltés irányítása mellett az érintett emlőszövet eltávolítása.

3.1.2. Rosszindulatú emlődaganatok sebészeti kezelése

Hám eredetű, rosszindulatú daganat az emlőrák, amely az emlő mirigyacinusából, kivezető csöveiből, vagy ritkán az emlőbimbóból kiinduló malignus elváltozás /TNM . klinikai és patológiai beosztás/. Az I-II-IIIa- és operábilis IIIc stádiumú emlőrák sebészi kezelése csak a korrekt, több komponensű onkológiai kezelés részeként végezhető. A társszakmák tevékenysége szorosan összekapcsolódik. Olyan központokban kell végezni, ahol a komplex kezelés minden feltétele adott.

Hám és kötőszövet kevert daganata a *cystosarcoma phyllodes*, amely gyorsan, nagyra növekszik, recidívára hajlamos. Éppen történő eltávolítása gyakran csak emlő ablatioval lehetséges, axillaris blokk-dissectio nélkül. Kisméretű tumor esetén eltávolítása excisióval is elképzelhető az emlő megtartásával.

Az emlő **kötőszövetéből kiinduló rosszindulatú daganatok** (*sarcoma*, *haemangiopericytoma*) későn képeznek áttétet. A kedvezőbb kórlefolyást a korai felismerés teszi lehetővé. Nyirokúti terjedésük nem valószínű, ezért axillaris blokk-dissectio végzése szükségtelen, a szimplex ablatio a választandó műtét.

3.1.2.1. Műtét

- műtégi indikáció

abszolút - biztos praeoperatív malignitásra utaló lelet áll rendelkezésünkre (vastagtű-core biopszia pozitivitása esetén)

relatív - a malignitás kérdése nem biztos, de nem zárható ki, vagy a beteg kéri az emlőben lévő elváltozás eltávolítását

A műtét idejének megválasztásához nem kell tekintettel lenni a még hormonálisan aktív korban lévő beteg ciklusának idejére. (1,2,3) **(III szintű evidencia)**

Lehetőség szerint törekedni kell az egy lépésben végzett definitív műtetre.

A korai, nem tapintható emlődaganatok, melyeket szűréskor emelünk ki, kivétel nélkül praeoperatív jelölés után kerülnek műtetre. A műteti preparátumban, azaz „specimen”-ben mammographiával vagy ultrahanggal azonosítjuk az eltávolítandó terimét. Korszerű és biztonságos az izotóppal történő jelölés. Az eltávolított emlőrész szélekhez való viszonyát az operátor fonállal jelöli a megfelelő orientáláshoz.

Az intraoperatív fagyasztott metszet végzésének indikációja csak a váratlan műtét-, vagy bizonytalan kivizsgálási lelet esetére maradt meg, 1 cm-nél nagyobb tumor esetén..

3.1.2.2. A sebészi beavatkozások ajánlott típusai

3.1.2.2.1. Invazív tumor esetén:

a primer tumor eltávolítása az emlő ép állományának megőrzésével (emlőmegtartó műtét)+axillaris staging (blokk-dissectio vagy őrszem nyirokcsomó biopsia (SLNB))+sugarterápia, mastectomia (emlő ablatio+axillaris staging)

Nem invazív tumor esetén

emlőmegtartó műtét (esetleg sugárkezeléssel)
mastectomia (esetleg rekonstrukcióval)

Az emlőműtétek típusai:

Biopszia: incisionalis, excisionalis

Emlőmegtartó műtétek:

lumpectomia
szegmentreszekció
quadrantectomia
parciális reszekció

Emlőeltávolítás:

skin sparing
szimplex
módosított
radikális

A nyirokrégió műtétek

• **őrszem nyirokcsomó biopszia(SLNB):** 1-3 (Tc-izotóppal és/vagy Patent késsel kettősen jelzett) nyirokcsomó eltávolítása

• **alacsony axillaris dissectio:** legalább hat / de optimálisan tíz nyirokcsomó (a m.pect.minor laterális széléig) eltávolítása (csak alacsony malignitású, kis tumor esetén)

• **komplett axillaris dissectio:** 10-15 nyirokcsomó . (Berg szerinti I-es+II-es+III-as szint, a v.axilláristól caudalisan és a li.costo-clavicularistól laterálisan) eltávolítása

• **parasternalis (arteria mammaria interna) nyirokcsomó biopszia:** medialis negyed daganatainál (napjainkban nem végezzük)

3.1.2.2.2. A sebészi beavatkozások elvi alapjai

A sebészi kezelés az utóbbi évtizedekben a **csökkentett radikális eljárások** felé haladt. Megfelelő indikáció esetén ezekkel az eljárásokkal is az ablatív műtétekkel azonos túlélést lehet elérni.(I szintű evidencia) Az emlőmegtartást nem befolyásolja a tumor szövettani típusa. (III szintű evidencia).A helyi

kiújulás arányát csak némileg módosítja az emlőmegtartó műtét típusa. Általában az emlő, vagy egy részének eltávolítása mellett az axilláris status, mint prognosztikai faktor tisztázása elengedhetetlen. Az utóbbi évekig ezt az axilláris block-dissectio jelentette. A **sentinel (őrszem)-nyirokcsomó vizsgálata (SLNB)** tumor negatív esetben (60%) lehetővé teszi az axilláris block-dissectio elkerülését. **(I szintű evidencia)** Az eljárás találati biztonsága 90% feletti. A sentinel nyirokcsomó pozitívítása esetében az axilláris block-dissectio elvégzendő. Az eljárás T1–T2 tumoroknál 30 mm nagyságig, valamint preoperatív fizikális, és eszközös vizsgálatokkal negatív nyirokcsomó-státusz esetén ajánlott. A kezelést mindig kiegészíti a maradék emlő postoperatív besugárzása.

3.1.2.2.2.1. Emlőmegtartó műtét (BCS) és axilláris block-dissectio, vagy őrszem nyirokcsomó biopszia

Elve

Az emlő egy részének és a homolateralis axilláris nyirokcsomók eltávolítása. A vizsgálatra kerülő nyirokcsomók száma legalább 6 / de optimálisan 10 vagy több (15-20 nyirokcsomó, level I, II, esetleg III) nyirokcsomó eltávolítása és részletes feldolgozása kívánatos. A műtét típusa széles sectoralis excisio vagy quadrantectomia, esetleg külön metszésből végzett axilláris blokkal. Fontos, hogy a resectio síkja tumor mentes legyen.

Megjegyzések:

- nincs olyan alcsoport, ahol az irradiáció elhagyható lenne
- a kor, a centrális elhelyezkedés és a hisztológiai altípusok nem kizáró okok (8)
- BCS (emlő megtartó műtét) invazív lobularis karcinóma esetén is végezhető. A speciment orientálni kell a patológus számára, a tumor ágyat célszerű klippekkel jelölni a boost-irradiáció miatt. (14,15) **(I szintű evidencia)** A marginális zóna megítélhetősége céljából a tumorra nem szabad rávágni!

Feltétele

Csak akkor végezhető, ha a maradék emlő és a tumorágy besugárzása biztosított, és a visszahagyott emlő megfelelő térfogatú és kozmetikai értékű!

Indikáció

- T1 vagy T2 (perifériás elhelyezkedésű) tumor
- N0 vagy N1 axilláris nyirokcsomó status.
- N0 esetben, ha a feltételek adottak, őrszem nyirokcsomó vizsgálat javasolt
- Jó kozmetikai eredmény elérésére megfelelő emlő:tumor méretarány szükséges

Kontraindikáció

- Terhesség (besugárzás nem lehetséges).
- 40 mm-nél nagyobb tumor;
- Nagy tumor kis emlőben;
- A tumor subareolaris (centrális) elhelyezkedésű (relatív ellenjavallat);
- Tumorpozitív resectiók szél ismételt kimetszés után;
- Multicentrikus tumor;
- Diffúz mikrokalcifikáció, kiterjedt DCIS
- multicentricitás, multifokális
- mastitis carcinomatosa
- kollagén betegség: lupus, scleroderma (relatív kontraindikáció)

Előnye

- Aránylag jó loko-regionális tünetmentesség.
- A túlélés nem rosszabb, mint mastectomia után. [I.]
- A jó kozmetikai eredmény lelki előnye, pozitív kép a testről.

Az emlőmegtartó műtét (BCS) kiterjesztésének (reoperáció) indikációja:

Tumorosan érintett marginális zóna
keskeny marginális zóna high grade tumor esetén
extenzív intraduktális komponens (EIDC) jelenléte
a kontroll mammográfián mikrokalcifikáció
nyirokér invázió

Műtéti lehetőségek: tumorágy reexcisioja, szimplex emlőeltávolítás, skin sparing emlőeltávolítás és esetleg azonnali pótlás.

3.1.2.2.2.2. Mastectomia (ablatio) és axilláris block-dissectio, vagy SLNB

Elve

Az egész emlő és az axilláris nyirokcsomók egy blokkban történő eltávolítását jelenti, blokk helyett esetleg őrszem nyirokcsomó biopszia is elegendő. Metszésvezetés lehetőleg haránt irányú. Elvégzéséhez egyértelműen malignitást igazoló, lehetőleg szövettani diagnózis kell. Amennyiben a finomtű aspiráció eredménye kétséges, vastagtű-core biopsziát, esetleg intraop. fagyasztásos hisztológiai vizsgálatot kell végezni.

Előnye

A tumor jellemzőinek megfelelő radikalitás.

Indikáció

- Az emlőhöz viszonyított nagy tumor térfogat
- Kiterjedt axilláris nyirokcsomó-érintettség ?
- Multicentrikus primer tumor
- A primer tumor subareolaris, centrális elhelyezkedésű ?
- Az emlő nagy részét érintő in situ rák

Kontra indikáció

- Ritkán jelent kontra indikációt a beteg súlyos cardio-pulmonalis állapota (relatív)
- Kiterjedt tumoros állapot (III–IV. stádium)
- Gyulladásos emlőrák.

3.1.2.2.2.3. Lokoregionalisan előrehaladott emlőrák (III-stádium) esetén végzett ún. „palliatív” emlőablatio és axillaris blokk-dissectio

Elve

Loko-regionálisan előrehaladott (III stádium) emlőrákban előzetes szisztémás kemoterápia és sugárkezelés után, ha a tumorregresszió teljes, vagy csaknem teljes, és továbbra sincs gyanú távoli áttétre.

Előnye

- A szervezet daganatsejt-terhelése csökken.
- A receptorstátusz ismerete a későbbi kezelést elősegíti.
- Az életminőség javul.

• Non invazív hám eredetű daganatok: DCIS, LCIS kezelése

- nem tapintható elváltozásnál (csak mikrokalcifikáció) az első lépés a sztereotaxias biopszia (vastagtű szövethenger)

DCIS

- 3-10 év alatt a DCIS kb. 25-27%-ban lokálisan invazív rákká alakul
- 40-50%-ban a DCIS multicentrikus

Javasolt műtéti megoldás:

- ha a DCIS 4 cm-nél nagyobb, vagy diffúz megjelenésű, vagy multicentrikus ablatiot végzünk őrszem nyirokcsomó biopsziával [III.]
- ha a DCIS 2,5-4 cm közötti méretű, széles excisiót végzünk, ritkán emlőeltávolítást (a prognosztikai faktorok szerint), ilyen esetben az őrszem nyirokcsomó biopszia fakultatív [II.]
- ha a DCIS 2,5 cm-nél kisebb, széles excisio ép margóval. Őrszem nyirokcsomó biopszia nem szükséges

LCIS

általában véletlenül felfedezett elváltozás, amelyet a mammográfia nem mutat és tapintási leletet nem ad. Megnövekedett kockázatot jelent arra, hogy invazív rák alakul ki, de annak nem obligát prekursora. Excisio elégséges, ezt követően csak obszerváció szükséges.

3.1.2.2.2.4. Emlőrekonstrukció

A műtét időpontja szerint lehet:

- *primer* – a daganat eltávolításával egy időben,
- *halasztott primer* – a tumor eltávolítása után, külön műtétként, a részletes szövettani lelet ismeretében, esetleg a komplettáló műtét alkalmával,
- *halasztott műtét* – a definitív műtét és az adjuváns kezelések után 1–2 évvel.

Onkológiai szempontból a halasztott primer, illetve a halasztott rekonstrukció a megengedhető, lehetőleg a jó prognózisú és recidívára nem hajlamos daganatok esetében. Az onkológiai szabályokat be kell tartani. Az ún. skin sparing emlőeltávolítás a legtöbb esetben elvégezhető.

Azonnali helyreállítás végezhető:

A daganat nem invazív (DCIS, LCIS)

A daganat jó prognózisú

Lokális recidiva képződési hajlama kicsi
Nem szükséges posztoperatív irradiáció
Az emlőeltávolítás profilaktikus indikáció alapján történt.

A rekonstrukció módszerei:

- idegen anyag beültetése (protézis),
- értengelyű forgatott lebeny (TRAM),
- szabadon átültetett – microvascularis anastomosissal végzett – fascio-cutan lebeny,
- kombinált rekonstrukció – a fentiek kombinációjával.

3.1.2.3. A recidívák kezelése

3.1.2.3.1. Sebészeti kezelés

A partiális mastectomia után fellépő tumorágy-recidíva prognózisa kedvezőbb, mint a mastectomiát követő mellkasfalié.

3.1.2.3.1.1. Solitaer mellkasfali vagy hegrecidíva lehetőleg **sebészi** úton radikálisan távolítandó el. Mobilis axillaris recidíva, vagy szisztémás kezeléssel mobilissá váló szoliter recidíva szintén eltávolítandó. Emlőmegtartó műtét utáni tumorágy-recidíva eltávolítására emlőablatio javasolt.

Feltétele:

- nincs távoli metasztázis,
- a műtési terület ép szövetekkel határolt és fedhető.

3.1.2.3.1.2. Multiplex loko-regionális recidívák sebészi eltávolítására ritkán van lehetőség. A kezelésben elsőbbsége van a radio-, kemo- és hormonterápiának.

2.1.1.3. Recidíva DCIS esetén:

o magasabb malignitás esetén (comedo típus)

observált, nem irradiált excísiót követően emlőeltávolítás + irradiáció

excísió + irradiációt követően emlőeltávolítás

o alacsonyabb malignitás esetén . reexcísió + radioterápia

3.1.2.4. Távoli áttétek sebészi kezelése

Emlőrák esetén csak kivételes esetben indokolt.

Feltétele

A primer kezelés után eltelt - lehetőleg 2 év egyéb tumoros propagatio nélkül.

Szoliter áttét (áttét csak az operálandó szervben legyen).

a tumor helye recidívamentes legyen

az áttét technikailag eltávolítható legyen

a beteg legyen a műtetre alkalmas állapotban

egyéb effektív kezelési lehetőség nincs

Alacsony malignitású primer tumor.

Indikáció

- Ha a beteg testi vagy lelki állapotát jelentősen javítja.

- Ha jelentős állapotromlás ezúton megelőzhető.

- Ha életkilátását jelentősen javítja.

- Ha a kezelés fő célja a tünetek enyhítése (patológiás csonttörés elkerülése stabilizálással, izolált agyi, tüdő-, májáttét eltávolítása, gerincvelő kompressziójának megakadályozása stb.).

- Hormonreceptor-meghatározás lehetősége.

3.1.2.5. Profilaktikus emlőeltávolítás:

Genetikai vizsgálatokkal igazolt BRCA-1, vagy BRCA-2 pozitív betegeknél felmerül a profilaktikus emlőeltávolítás szükségessége. Az emlőkarcinóma kockázat 90% feletti és az utódoknál a manifesztáció egy-egy dekáddal előbb várható. [III.]

Fiatal beteg esetén a családtervezés mielőbbi lezárása után kétoldali emlőeltávolítás (nem subcutan) és azonnali helyreállítás javasolt. Magas rizikójú mastopathia esetén is indokolt lehet a profilaktikus emlőeltávolítás azonnali helyreállítással.

3.1.2.6. Ritka előfordulású daganatok

Bilateralis emlődaganatok

Szinkron (egyidejű daganat esetén):

prae – perimenopausában: bilateralis emlőeltávolítás, hónalji nyirokcsomó dissectioval, vagy őrszem nyirokcsomó biopszia

postmenopausában: a tumor nagyságától függően lehet kétoldali emlőmegtartásos műtétet végezni

Metakron daganat esetén:

prae- perimenopausában: az ellenoldalon végzett műtéthez igazodó megoldás
postmenopausában: a tumor nagyságának megfelelő műtét

Gyulladásos emlőrák:

nem képezi sebészi ellátás indikációját. Amennyiben adjuvans kezeléssel (kemo-, radioterápia) kellő regresszió érhető el, emlőeltávolítás és hónalji nyirokcsomó dissectio végezhető.

Terhesség alatt, szoptatás idején megjelenő rák:

a graviditással és szoptatással együtt megjelenő rákok prognózisa kedvezőtlen.[III] A kezelési stratégiát a terhesség stádiuma, a rák kiterjedtsége és a beteg kívánsága szerint kell meghatározni. I-es II-es stádiumban műtétet végzünk a klasszikus emlőrák indikációk alapján. A szövettani típus és a prognosztikai faktorok alapján kell dönteni az esetleges további kezelésekről és a magzat sorsáról. Érett magzat esetén császármetszéssel, vagy előrehozott szüléssel kell a terhességet lezárni, majd mielőbbi ablaktáció után a szükséges kezeléseket megindítani.

Előrehaladott emlőrákban csak az anyai szempontokat vegyük figyelembe és a kemo-, radioterápiát tekintet nélkül a magzatra mielőbb meg kell kezdeni. Ilyen esetben a magzat elhalhat, vagy a terhesség megszakítható.

Szoptatás idején felfedezett emlőrákot mielőbbi ablaktáció után a stádiumnak megfelelően kezeljük.

Occult emlőrák hónalji nyirokcsomó áttétellel:

amennyiben a hónaljárból blokkszerűen eltávolított emlőrák metasztázis hordozó nyirokcsomót(kat) találunk és az azonos oldali emlőben semmilyen képalkotó vizsgálattal tumort nem tudunk igazolni két lehetőség között van módunk választani:

- Axillaris blockdissectiot végzünk, majd kemo-, hormon-, radioterápia és observatio következik. Az esetek 20-30%-ban a tumor véglegesen rejtett marad. A későbbiekben mégis detektálható emlő tumort, - esetleg az emlővel együtt eltávolítjuk.
- Axillaris blockdissectio + emlőeltávolítás és adjuvans kezelés.

Férfiak emlőrákja:

a férfiak emlőrákjának kezelése semmiben nem különbözik a női emlőrák kezelésétől. A sebészeti ellátásban csak az emlőeltávolítás és axillaris blockdissectio, vagy őrszem nyirokcsomó biopszia jelenti az egyedüli megoldást.

Paget karcinóma

- invazív komponens nélküli emlőbimbó érintettség esetén mamillectomia javasolt kúp excisioval (a mögöttes tejutak széles excisioja)
- invazív komponenssel társulva ablatio és axillaris blockdissectio, vagy őrszem nyirokcsomó biopszia javasolt

Szövődmények:

A leggyakoribb sebészeti szövődmények igényelhetnek kezelést: az utóvérzés, bőr nekrozis és az elhúzódó szeróma képződés. A hónalji nyirokcsomó dissectio során a nervus thoracodorsalis és a nervus thoracalis longus sérülése léphet fel, amelyek felső végtagi mozgáskorlátozottságot okozhatnak, és ez gyógytorna kezelést igényelhet. A felső végtagon jelentkező lymphoedema kezelését lympho-therapeutára kell bízni.

Postoperatív kezelés, utókezelés, gondozás:

Az emlőrák miatt operált betegek posztoperatív adjuvans kezelése és a kontroll vizsgálatok végzése onkológiai szakorvosi feladat.

Hol végezzenek emlőrák műtétet? (javaslat)

A diagnosztikus lehetőségek a műtétet végző osztállyal egy intézetben vannak (pl.: jelölés esetén specimen mammográfia)

Megfelelő patológiai háttér van (fagyasztás, tübiopszia, prognosztikai faktorok és receptor meghatározás)

Az emlőműtétek száma évente legalább 75 (a heti 1 műtétet meghaladó).

Lehetőség van őrszem nyirokcsomó meghatározásra és vizsgálatra(minimumfeltétel?)

Ideális, ha a műtétet végző intézetben működik az Onkológiai Bizottság (onko-team), amely meg tudja határozni az adekvát adjuvans kezelést, ezekkel a lehetőségekkel az intézet rendelkezik, és a beteg követése is ott történik.

A műtétet olyan ellátó helyen lehet csak végezni, amely rendelkezik az emlőrák valamennyi műtéti típusához szükséges személyi és tárgyi feltétellel (sebészi képzettség, gyakorlat és a sebészeti munkahely működési engedélyzéséhez szükséges szakmai feltételekkel).

3.2. Gyógyszeres kezelés

3.2.1. Szisztémás kezelés: kemo-, hormon- és immunterápia

A szisztémás kezelést a stádiumok szerint tárgyaljuk.

3.2.1.1. Non-invazív emlőrák

(St. 0, Tis. N0 M0) esetén szisztémás kezelés nem szükséges. Prevencióként 5 éves adjuváns tamoxifen kezelés (20 mg/nap) mérlegelendő.

3.2.1.2. Korai invazív emlőrák

(St. I–II.) a szisztémás adjuváns kezelés javallatáról a daganat endokrin érzékenysége (3.1.1.2.2. sz. táblázat) és a prognosztikai faktorok (nyirokcsomóáttét, hormon- és HER-2 receptor státusz, életkor, a primer tumor nagysága, nukleáris és hisztológiai grading peritumorális vasculáris invázió /3.1.1.2.1. sz. táblázat/) alapján kell dönteni.

Nyirokcsomóáttét hiányában a szisztémás kezeléstől el lehet tekinteni, ha a daganat $\leq 0,5$ cm, illetve mikroinvazív, ha kedvező szövettani típusú (tubuláris, kolloid, medulláris vagy adenoid cysticus) és < 1 cm, továbbá ha ductális vagy lobuláris típusú, 0,6–1,0 cm méretű és nincs egyetlen kedvezőtlen kockázati tényező sem. Hormon receptor pozitív daganat esetén az endokrin terápia általában mérlegelendő és javasolható.

Ductális vagy lobuláris szövettani típus esetén 0,6–1,0 cm-es méretnél az adjuváns szisztémás terápia mérlegelendő, ha a szövettani leletben legalább egy kedvezőtlen kockázati tényező szerepel. 1,0 cm-nél nagyobb ductális vagy lobuláris invazív primer tumornál az adjuváns szisztémás kezelés kötelező. Ez hormonreceptor negatív esetben egyértelműen kemoterápia. Hormonreceptor pozitív esetben a kezelést a kockázati csoportok figyelembe vételével választjuk meg. (3.1.1.2.1. táblázat)

3.2.1.2.1. sz. táblázat

A korai emlőrák kockázati besorolása

(RO műtét után, nem az endokrin érzékenység szerint)

Kis	node negatív, $pT \leq 2$ cm, Grade 1 (HG/NG), HER-2 negatív, életkor ≥ 35 év NINCS peritumorális vasculáris invázió	ÉS ÉS ÉS ÉS ÉS
Közepes	node negatív, $pT > 2$ cm, Grade 2-3, (HG/NG), peritumorális vasculáris invázió, HER-2 pozitív, életkor < 35 év, node pozitív (1-3), HER-2 negatív	ÉS ÉS/VAGY ÉS/VAGY ÉS/VAGY ÉS/VAGY VAGY ÉS
Nagy	node pozitív (1-3), HER-2 pozitív, node pozitív (≥ 4)	ÉS VAGY

3.2.1.2.2. sz. táblázat

Az emlőrák endokrin (hormon) érzékenységének kategóriái

Endokrin (hormon) érzékeny

HR pozitív (≥ 10 IHC vagy biokémiai meghatározás)
endokrin kezelés hatásos lehet (hosszabb DFS vagy OS)
önmagában vagy kemoterápiával, (immunterápiával) kombináltan

Endokrin (hormon) rezisztens

HR-negatív (0 IHC vagy fmol/l)
endokrin kezelés hatástalan/káros, kemoterápia (immunterápia) szükséges

Bizonytalan endokrin (hormon) érzékenység

HR 1-9 (% vagy fmol/l)
PgR 0 (% vagy fmol/l, függetlenül az ER megjelenésétől)
egyes endokrin kezelésekkal szemben rezisztenciára utaló adatok:

HER-2 pozitívítás (tamoxifen)
sok áttétes hónalji nyirokcsomó
emelkedett uPA és/vagy PAI értékek
fokozott proliferáció

Endokrin és kemo(immun)terápia szükséges

A 2005-ös St. Gallen-i konszenzuskonferencia a korai invazív emlőrákot a primer tumor mérete, a nodális státusz, a nukleáris (NG) és hisztológiai (HG) grade, a HER-2 receptor státusz, a peritumorális vasculáris invázió, valamint az életkor alapján három **kockázati csoportba** sorolta. (3.1.1.2.1. sz. táblázat) A kis kockázati csoportba tartozáshoz valamennyi kritérium együttes megléte szükséges. A korai invazív emlőrák adjuváns szisztémás kezelésének javallata az endokrin érzékenység (3.1.1.2.2. táblázat) és a kockázati csoportok szerint a 3.1.1.2.3-as táblázat foglalja össze.

Kis kockázat esetén (≤ 2 cm-es, NG I, HG I. daganat 35 évesnél nem fiatalabb, HER-2 negatív, node negatív betegnél) általában hormonterápia ajánlható (ha nincs ellenjavallata). Ha hormonkezelés nem adható, vagy a beteg nem fogadja el, szisztémás kezelés nélkül obszerváció ajánlható.

Közepes kockázat fennálltakor (3.1.1.2.1. táblázat), ha a tumor endokrin rezisztens, kemoterápia ($\pm$ immunterápia) szükséges. Bizonytalan endokrin érzékenység esetén hormonterápiát és endokrin kezelést kell adni, endokrin érzékeny esetben elegendő lehet a hormonkezelés önmagában is.

Nagy kockázat esetén (≥ 4 nyirokcsomóban áttét, vagy 1-3 nyirokcsomó áttét és HER-2 pozitivitás) kemoterápia feltétlen javasolt, (kivéve 70 éves életkor felett, amikor hormonreceptor negatív esetben individualizált terápia ajánlható). A kemoterápiát endokrin érzékeny és bizonytalan endokrin érzékenységű esetekben hormonterápiával kell kiegészíteni (postmenopauzában tamoxifen vagy aromatázgátló 5 éven át, vagy 2-3 év tamoxifent követő 3-2 év aromatázgátló, premenopauzában tamoxifen goserelinnel vagy anélkül). Nagy kockázat esetén az 5 év tamoxifen kezelést követően adott letrozol terápia további túlélési előnyt biztosít. (3.1.1.2.3. sz. táblázat)

A kemoterápia javallata 70 év feletti életkorban individualizált. Premenopauzában az endokrin érzékeny és a bizonytalan endokrin érzékenységű csoportban az ovarium ablatio mérlegelendő. Ennek kíméletes, reverzibilis lehetősége a GnRH analóg kezelés (goserelin legalább 2 éven át), de egyedi esetekben a hagyományos módok (műtét, esetleg besugárzás) is alkalmazhatók.

A kemoterápiában az antraciklin alapú kombinációkat részesítjük előnyben (AC/EC, FAC/FEC, CAF/CEF). Ha a kiújulás kockázata nagy, a dózis denzitás fokozható, szekvenciális adagolás is mérlegelendő és a taxánokat is ajánlott adni (pl.: $4 \times AC \rightarrow 4 \times$ paclitaxel, vagy $6 \times$ Taxotere – A-C). Node pozitív emlőrák adjuváns kezelésére mindkét taxán (paclitaxel és docetaxel) törzskönyvezték.

HER-2 receptor fokozott megjelenése a tumorsejtek felszínén a betegek mintegy 25%-ában fordul elő, és a rosszabb prognózis jele. Ezért ilyenkor antracyclin és taxán alapú kemoterápia adása ajánlott, dózis denz terápia választása is mérlegelendő. A HER-2 ellenes monoklonális antitest (trastuzumab, Herceptin) adjuváns adagolásának javallata a közepes és nagy kockázatú HER-2 receptor overexpressziót mutató esetekben négy nagy klinikai vizsgálatban is kedvező eredményt mutatott. Ennek megfelelően javallata I. szintű evidencián alapul.

Az adjuváns kezelés során a kezelési módok ajánlott sorrendje általában kemoterápia $\rightarrow$ sugárkezelés és hormonterápia, bár ettől eltérés is lehetséges (pl. premenopauzában a kemoterápia és a goserelinkezelés egyidejűleg is alkalmazható). A tamoxifent vagy aromatáz gátlókat a kemoterápiát követően kell alkalmazni, egyszerre adásuk nem ajánlott.

Endokrin érzékeny és bizonytalan endokrin érzékenységű emlőrákban a hormonkezelés során az újabb klinikai vizsgálatok eredményei alapján a betegnek aromatázgátló (AI) tablettás kezelésben is ajánlatos részesülnie. Ennek lehetőségei: öt év AI, vagy két-három év tamoxifen után két-három év AI, vagy öt év tamoxifent követően további AI kezelés. A nem szteroid (anastrozol és letrozol) és szteroid (examesthan) AI-kat az adjuváns kezelésben egyaránt sikerrel lehet alkalmazni.

3.2.1.2.3. sz. táblázat

A korai emlőrák belgyógyászati-onkológiai kezelésének irányelvei

Kockázati csoport	Endokrin érzékeny	Bizonytalan endokrin érzékenység	Endokrin rezisztens
Kis	ET $\emptyset$	ET $\emptyset$	NA
Közepes	ET, vagy KT $\rightarrow$ ET (KT + ET) trastuzumab*	KT $\rightarrow$ ET (KT + ET) trasuzumab*	KT
Nagy	KT $\rightarrow$ ET (KT + ET)	KT $\rightarrow$ ET (KT + ET)	KT

* HER2 pozitív daganat esetén

3.2.1.3. Loko-regionálisan előrehaladott emlőrák (St. III.)

Az elsődleges kezelés III. B stádiumban és a III. A stádium inoperábilis eseteiben mindenképpen a neoadjuváns (preoperatív) kemoterápia. A III. A stádium operábilis eseteiben is választható neoadjuváns kemoterápia elsődleges kezelésként, amennyiben primer terápiaként nem a műtét mellett döntünk. Neoadjuváns kemoterápiaként antraciklin alapú kombinációt célszerű választani (FAC/FEC, CAF/CEF), a kockázat mértékétől függően akár dózis denz vagy szekvenciális változatban. A legjobb tumorválasz taxán alapú neoadjuváns kemoterápiával érhető el. A docetaxelt és a paclitaxelt helyileg előrehaladott emlőrák kezelésére is törzskönyvezték. Alkalmazásuk antraciklin származékkal vagy platina készítménnyel kombinációban a leghatásosabb. HER-2 pozitív tumor esetén valószínűleg érdemes a neoadjuváns kezelést Herceptinnel is kiegészíteni, taxán ($\pm$ platina) kombinációval. Hormonreceptor pozitivitás esetén az adjuváns kemoterápiát hormonkezeléssel egészítjük ki. A primer neoadjuváns preoperatív kemoterápia hormonreceptor pozitivitás esetén hormonterápiával is kiegészíthető. A neoadjuváns kezelés bizonyítottan legalább olyan hatásos, mint a csak műtét után adott adjuváns terápia. További előnye, hogy csökkenti a kemorezisztencia kialakulását és a posztoperatív regenerációs proliferációnak a veszélyét, in vivo kemoszenzitivitási tesztként szolgál, és a primer tumor, sőt a hónalji nyirokcsomóáttétek visszafejlesztése (ún. down-staging) révén eredetileg inoperábilis tumorokat műthetővé tehet, illetve ablatio helyett emlőmegtartást tehet lehetővé. A klinikailag komplett remisszió túlmenően a leghatékonyabb kombinációkkal akár 20% körüli patológiai teljes remisszió is elérhető. Ha a neoadjuváns kemoterápia segítségével az eredetileg inoperábilis tumor műthetővé vált, vagy a műthető tumort az eredetileg lehetségesnél kisebb radikalitással el lehetett távolítani, a kezelést a műtét után feltétlenül adjuváns szisztémás terápiával kell folytatni. Adjuváns kemoterápiaként általában a műtét előtt sikeresen alkalmazott kombinációkat: antraciklin-taxán ($\pm$ Herceptin) érdemes adni. Hazánkban a docetaxel és a paclitaxel helyileg előrehaladott emlőrák első és második választású kezelésére törzskönyvezték és alkalmazható. Amennyiben az inoperábilis III. stádiumú emlőrák neoadjuváns kemoterápiával ($\pm$ hormonterápiával) sem tehető műthetővé, a további kezelés már csak individualizált (sugár-, kemo-, hormonterápia) lehet.

3.2.1.4. Helyileg kiújult emlőrák

A helyileg kiújult emlőrák szisztémás kezelése (kemoterápia és/vagy hormonterápia) akkor mérlegelendő, ha a műtéti és/vagy sugárterápiát követően az újabb recidíva kockázata nagy.

3.2.1.5. Távoli áttétes emlőrák (St. IV.)

Kezelésében a palliatív szisztémás terápiáé a főszerep.

Agyi, agyhártya-, gerincvelő-kompresszió, pleuralis-, pericardialis, epeút- vagy ureter obstrukció, patológias (vagy fenyegető patológias) törés, lokalizált fájdalmas csont- vagy lágyrész áttét esetén palliatív sebészi, sugár- vagy regionális kemoterápia mérlegelendő.

A szisztémás terápia szempontjából az áttétes emlőrákos betegek mérsékelt- vagy nagy kockázatú csoportba sorolhatók (3.3.5. táblázat).

Fájdalmas, disszeminált csontmetasztázis palliatív kezelése intravénás radioaktív izotóp (89-Stroncium chlorid, 90-Yttrium EDTMP, 153-Samarium, stb.) alkalmazásával, ha

- más lokalizációjú távoli áttét nincs
- patológias fractura veszélye nem áll fenn
- a nem kábító fájdalomcsillapítók hatástalanok
- várható élettartam >3 hónap
- kielégítő vesefunkció és vérkép

3.2.1.5.1. sz. táblázat

IV. stádiumú emlőrák kezelése

Mérsékelt kockázat

Késői kiújulás
HR+ HER-2-
Csont, bőr, lágyrész
Kevés szerv érintett
Kezelés: Hormonterápia,
Szekvenciálisan
AI, tam., Faslodex (fulvestant)
Progesztagének
Praemenopausa: ovarium ablatio

Nagy kockázat

Korai kiújulás
HR- HER-2+
Viszcerális
Több szerv érintett
Kezelés: Kemo-terápia,
immun-terápia

1. vonal:

FAC/FEC, CAF/CEF
Taxán+antraciklin

Taxán+Xeloda (Taxotere)
 Taxol+Gemzár, Taxotere+Gemzár
 Taxán+vinorelbin
 Herceptin, Avastin

2. stb. vonal:

ami még nem volt!

A mérsékelt kockázatú csoportba az ER- és/vagy PgR-receptor pozitív, HER-2 negatív csak csont- és lágyszöveti, hosszú betegségmentes időszakot mutató betegek tartoznak. Ilyen esetekben a választandó kezelés a **hormonterápia**. Menopauzában első választásként tamoxifent vagy AI-t, hormonérzékenység esetén második választásként tamoxifen után korszerű aromatáz gátlót (anastrozol, letrozol vagy exemestane), elsőként választott harmadik generációs AI után tamoxifent vagy fulvestant (Faslodex), harmadik választásként előzetes tamoxifen és AI után tiszta antiösztrogént (fulvestant), vagy progesztágent, androgént vagy ösztrogént választhatunk. Hormonérzékeltenség esetén vagy hormonrezisztencia kialakulásakor kemoterápiát kell megkísérelni (első, majd második, esetleg harmadik, stb. választásként. Premenopauzában az első választású hormonterápia tamoxifen vagy ovarium ablatio (goserelin, esetleg hagyományos módszer) vagy mindkettő. Második választású hormonterápiaként antiösztrogén után ovarium ablatio, ovarium ablatio után pedig antiösztrogén ajánlott. Harmadik választásként progesztint, negyedik választásként pedig androgéneket adhatunk.

A nagy kockázatú csoportba tartozó távoli áttétes betegek (ER és PgR negatív, HER-2 pozitív és/vagy tüneteket okozó viszcerális áttét[ek], és/vagy rövid betegségmentes időszak) palliatív szisztémás kezelése általában a **kemoterápia**, mely hormonreceptor pozitivitás esetén esetenként hormonterápiával is kiegészíthető. HER-2 pozitív daganat esetén kemoterápia (elsősorban taxán alapú) és Herceptin adása szükséges.

Első választású kemoterápiaként antraciklin-taxán kombinációt szokás adni. Antraciklin helyett a taxánok gemcitabinnel (Gemzar-paclitaxel vagy Gemzar-docetaxel, Xeloda-docetaxel) vagy platina készítményekkel is kombinálhatók.

A taxánok (kombinálva vagy monoterápiában) a távoli áttétes emlőrák **második választású** kemoterápiájában is fontos szerepet játszanak. További alkalmazható citotoxikus szerek a vinorelbin és a fluoropirimidinek, kombináltan vagy monoterápiában akár harmadik, negyedik választásként is.

HER-2 receptor **overexpressziót** mutató nagy kockázatú távoli áttétes betegek kezelésére HER-2 receptor-ellenes humanizált monoklonális antitesttel (trastuzumab, Herceptin) végzett immunterápiát is kell adnunk taxánkezeléssel kombinálva vagy monoterápiaként. A trastuzumabot paclitaxellel vagy docetaxellel szokásos kombinálni. Egyéb kombinációk is lehetségesek.

Ha a beteg általános állapota még megengedi (ECOG 0, 1, 2 stádium), **harmadik, stb. választású** kemoterápia is mérlegelhető. A harmadik választású kemoterápia után kielégítő általános állapot esetén ma már negyedik, sőt többedik vonalbeli kemoterápiával is próbálkozhatunk. A kemoterápia és az immunterápia fejlődésével a IV. stádiumú emlőrák egyre inkább krónikus betegséggé alakítható.

A **szupportív kezelés** során különös figyelmet érdemel csontáttétek esetén a **biszfoszfonát terápia**. Biszfoszfonátok (pamidronat, clodronat, zolendronat, ibandronat) adagolása lyticus vagy vegyes **csontáttétek** fennállásakor javasolt, ha a várható élettartam nem rövidebb 3 hónapnál és a vesefunkciók elfogadhatók. Hypercalcaemia esetén a biszfoszfonát terápiát intravénásan kell folytatni, mert így gyorsabban hat.

Megemlíthető a szupportív kezelések sorában a dexrazoxan (ICRF-187). Kelátképző vegyület, mely megakadályozza a Fe³⁺-doxorubicin komplex szívizomsejtekre kifejtett toxikus hatását, így az anthracyclinek okozta cardiomyopathia megelőzésére adható, meghatározott kritériumok betartása mellett. A kemoterápia által kiváltott anaemiát erythropoetin (EPO) kezeléssel szükséges korrigálni.

3.2.1.6. Kemoterápiás kezelési módok

3.2.1.6.1. CMF

Cyclophosphamid	100 mg/m ²	1–14. nap p. os
Methotrexat	40 mg/m ²	1. és 8. nap iv.
5-Fluorouracil	600 mg/m ²	1. és 8. nap iv.
28 naponként ismétlődő		

3.2.1.6.2. CAF

Cyclophosphamid	500 mg/m ²	1., 8. nap iv.
Doxorubicin	50 mg/m ²	1. nap iv.
5-Fluorouracil	500 mg/m ²	1., 8. nap iv.
28 naponként ismétlődő		

3.2.1.6.3. AC

Doxorubicin	60 mg/m ²	1. nap iv.
Cyclophosphamid	600 mg/m ²	1. nap iv.
21 naponként ismétlendő		

3.2.1.6.4. AV

Doxorubicin	80 mg/m ²	1. nap iv.
Vincristin	1,5 mg/m ²	1. nap iv.
28 naponként ismétlendő		

3.2.1.6.5. 3M

Mitoxantron	8 mg/m ²	1. nap iv.
Mitomycin	8 mg/m ²	1. nap iv.
Methotrexat	30 mg/m ²	1. nap iv.
28 naponként ismétlendő		

3.2.1.6.6. Taxán kezelések

3.2.1.6.6.1. Taxol (paclitaxel) kombinációban

epi-ADM	75 mg/m ²	1.	nap	iv.
vagy Doxorubicin	60 mg/m ²	1. nap iv.		
Taxol	175 mg/m ²	az antraciklon után 24 órával iv.		
21 naponként ismétlendő				

Carboplatin	Calvert formula szerint	1.	nap	iv.
vagy Cisplatin	70–100 mg/m ²	1. nap iv.		AUC=4–5
Taxol	175 mg/m ²	1. nap iv.		
21 naponként ismétlendő				

3.2.1.6.6.2. Taxol (paclitaxel) monoterápiában

Taxol	175–200 mg/m ²	1. nap iv.
21 naponként ismétlendő		

3.2.1.6.6.3. Taxotere (docetaxel) kombinációban

epi-ADM	75 mg/m ²	1.	nap	iv.
vagy Doxorubicin	60 mg/m ²	1. nap iv.		
Taxotere	75 mg/m ²	1. nap iv.		
21 naponként ismétlendő				

Carboplatin	Calvert formula szerint	1.	nap	iv.
vagy Cisplatin	70–100 mg/m ²	1. nap iv.		AUC=4
Taxotere	100 mg/m ²	1. nap iv.		
21 naponként ismétlendő				

3.2.1.6.6.4. Taxotere (docetaxel) monoterápiában

Taxotere	100 mg/m ²	1. nap iv.
21 naponként ismétlendő		

3.2.1.6.6.5. Xeloda monoterápia

Xeloda 1250mg/m² napi 2-szer, 2 héten át, majd 1 hét szünet

3.2.1.6.6.6 Xeloda-Taxotere terápia

Xeloda: 1000mg/m² napi 2-szer, 2 héten át, majd 1 hét szünet

Taxotere: 75 mg/m² az első napon, a ciklus 3 hetente ismétlendő

3.2.1.6.6.7. Gemzar-paclitaxel terápia

Gemzar: 1000 mg/m² 4 hetes ciklus első 3 hetében 1-1 napon (D1,8,15) majd 1 hét szünet

Paclitaxel: 175 mg/m² 3 hetente, vagy heti kezelés formájában 80 mg/m² heti dózisban (D1,8,15 napon) majd 1 hét szünet

A taxánok hetenként is adagolhatók (dózis-denz kezelés):

paclitaxel. 80 mg/hét

Docetaxel: 30-40 mg/hét

3.3. Sugárterápia

3.3.1. Sugárterápiás 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, illetve kevés tapasztalati evidencia

3.3.1.1. Korai (stádium 0-I-II) emlőrák

3.3.1.1.1. Mastectomia után: a mellkasfal besugárzása

Céltérfogat. Az operált mellkasfali terület a műtési heggel.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei. Modern megavoltos készülék (nagyenergiájú foton, elektronsugár, kobalt-60-teleterápia), a mezőfelhelyezés naponkénti pontos reprodukálhatósága, homogén dózis a céltérfogatban, minimális dózis a tüdőben és a szívben. Tangenciális mezők használatánál CT-re alapozott besugárzástervezés.

Dozírozás. Az alapdózis 46–50 Gy, 1,8–2 Gy naponta. 5×2 Gy boost a műtési hegre mérlegelendő.

Indikáció pT, pN szerint

pTis, pT1-2 pN0-1mi

pT1-2 pN1a (1-3 + nycs.)

Besugárzás nem szükséges, ha a sebészi szél daganat mentes. [2A]

Besugárzás vagy annak mellőzése egyedi mérlegelés alapján a lokális recidíva rizikófaktorainak (pozitív vagy bizonytalan sebészi szél, rosszul differenciált tumor, nyirokérbetörés, premenopausa) figyelembevételével.

A besugárzás túlélést javító hatásának pontosabb megítélésére prospektív randomizált vizsgálatok végzése szükséges. [3]

pT1-2 pN2a (≥ 4 + nycs.)

Besugárzás javasolt. [1]

pT1-2 pN3a (≥ 10 + nycs.)

Besugárzás javasolt. [1]

pT3-4 bármely N

Besugárzás javasolt. [2A]

Bizonytalan pN

Besugárzás megfontolandó. [2A]

(< 6 eltávolított nycs.)

3.3.1.1.2. Parciális mastectomia után: a maradék emlő besugárzása

Standard kezelés: a maradék emlő teleterápiája. [1]

Céltérfogatok: A teljes maradék emlő. Boost kezeléseknél a tumorágy + 1-2 cm-es biztonsági zóna.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: CT-re alapozott besugárzástervezés, tangenciális mezők használata – szükség esetén ékszírókkal. A tumorágyra a kiegészítő (boost) dózist gyorsítóval (elektron) vagy szövetszövetközi brachyterápiával (tűzdelés) adjuk. Kis volumenű emlőben, felszínhez közel eső tumoroknál általában az elektron besugárzás a kedvezőbb; nagy méretű emlőben, mélyen fekvő daganatoknál brachyterápia javasolt.

Dozírozás: Az alapdózis 46-50 Gy, 1,8-2 Gy naponta. Dózis az izocenterre megadva. A tumorágy kiegészítő (boost) dózisa általában 10-16 Gy.

A kiegészítő dózis (boost) indikációi:

Abszolút indikáció: [1]

- mikroszkóposan pozitív sebészi szél (ha reexcisio nem történt)
- közeli kimetszés (ép szél < 2 mm)
- kiterjedt intraduktális komponens (EIC)
- ≤ 40 éves kor

Relatív indikáció: [2B]

- ép szél ≥ 2 mm, de < 5 mm
- nyirokérbetörés
- rosszul differenciált (grade 3) daganat
- 40-50 év közötti kor

A tumorágy egyedüli brachyterápiája (akcelerált parciális emlő-besugárzás): [2B]

Megfelelő minőségbiztosítás mellett, válogatott betegcsoportban ígéretes kezelési módszer. Az akcelerált parciális emlő-besugárzás értéke a folyamatban lévő randomizált vizsgálatok (NSABP/RTOG, GEC-ESTRO, OOI) eredményeinek függvényében lesz megítélhető. Végzése általában kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatban javasolt. Klinikai vizsgálaton kívül egyedi mérlegelés alapján végezhető válogatott betegcsoportban (lásd klinikai feltételek) a következő esetekben:

- Nagy méretű emlő, melynek külső besugárzása esetén a várható súlyos mellékhatások kockázata fokozott.
- A beteg az 5-7 hetes külső sugárkezelést vállalni nem tudja, kezelése sem napi bejárással, sem fekvőbetegként nem oldható meg.

Céltérfogat: A tumorágy 1-2 cm-es biztonsági zónával.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Frakcionált HDR, PDR vagy LDR after-loading technika. LDR brachyterápia esetén < 1 Gy/óra dózisteljesítmény. Megfelelő dózishomogenitás (dózishomogenitási index > 0,65). Céltérfogat meghatározása tumorágy-jelölések (klippek) alapján. Tumorágyjelölés hiányában a céltérfogat meghatározásához UH vagy CT használata. Számítógépes (ideális esetben CT-alapú 3D) besugárzástervezés.

Az egyedüli brachyterápia klinikai feltételei: [2B]

- preoperatív mammográfián egygócú daganat
- > 40 éves kor
- mikroszkóposan ép sebési szél ≥ 2 mm
- primer tumor mérete ≤ 3 cm
- EIC negativitás
- nem lobularis carcinoma
- pN0-1mi (mikrometasztázis) vagy pN0(sn) (negatív őrszem nyirokcsomó) axillaris státusz
- emlőtűzdelésre alkalmas anatómiai viszonyok
- DCIS (pTis) esetén egyedüli tumorágy-besugárzás nem javasolt!

LDR vagy PDR technikával 45-50 Gy, HDR besugárzással ezzel biológiai azonos dózis (pl. 7 x 4,3-5,2 Gy, 8 x 4 Gy, 10 x 3,4 Gy)

Indikáció pT szerint:

pTis Besugárzás általában ajánlott, minden rizikócsoportban csökkenti a helyi daganatküijulás arányát. [1] Alacsony rizikójú betegeknél (jól differenciált elváltozás, necrosis nélkül vagy csekély mértékű necrosis, legalább 10 mm-es biztonsági zóna, > 60 éves kor) sugárkezelés egyedi elbírálás alapján mellőzhető. [3]

pT1-3 Sugárkezelés javasolt, [1] 70 éves kor felett is. [2B]

3.3.1.1.3. Axillaris dissectio után: az axillaris-supraclavicularis régió besugárzása.

Céltérfogatok:

- *Elektív supraclavicularis mező:* supra- és infraclavicularis régió + az axilla csúcsa
- *Supraclavicularis-axillaris mező:* supra- és infraclavicularis régió + axilla

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Megavoltos besugárzás (4-9 MV foton, kobalt-60-teleterápia), direkt AP mező, 10-15 fokkal kifelé döntve, sugárbelépési kapu fel-helyezése szimulátor segítségével. Szükség esetén hátsó axillaris mező használata.

Dozírozás: 46-50 Gy, 1,8-2 Gy naponta. Elektív supraclavicularis mezőnél gócmélység 3-5 cm, vagy CT-alapú besugárzástervezés alapján individuálisan meghatározva. Hátsó axillaris mező használatakor dózis a középső axillaris vonalra specifikálva.

Indikáció pN szerint:

pN0-1mi Besugárzás nem szükséges. [1]

pN1a (1-3 + nycs.) Magas rizikójú esetekben (premenopausa, grade 3 daganat, nyirokér-betörés) besugárzás egyedi mérlegelés alapján megfontolandó.

A sugárkezelés értékének megítélésére kontrollált, randomizált vizsgálatok szükségesek. Megfelelő axillaris dissectio esetén ($\geq 6-10$ eltávolított nycs.) elektív supraclavicularis mező használata elegendő. [2B]

pN2a (≥ 4 + nycs.) Besugárzás javasolt supraclavicularis-axillaris mezőből [2A].

pN3a (≥ 10 + nycs.) Besugárzás javasolt supraclavicularis-axillaris mezőből. [2A]

pN3c Supraclavicularis metasztázis esetén besugárzás javasolt supraclavicularis-axillaris mezőből. [2A]

Bizonytalan pN Elégtelen lymphadenectomia (< 6 eltávolított nyirokcsomó) után besugárzás egyedi megfontolás alapján ajánlott supraclavicularis-axillaris mezőből. [2B]

3.3.1.1.4. Őrszem-nyirokcsomó biopszia után: az axillaris-supraclavicularis régió besugárzása.

pN0(sn) Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó negativitása esetén besugárzás nem szükséges. [2A]

pN1(sn) Pozitív őrszem nyirokcsomó mellett axillaris disszekció javasolt (standard kezelés). [2B]
Amennyiben axillaris disszekció nem történik,
regionális sugárkezelés szükséges supraclavicularis-axillaris mezőből.
Az axillaris disszekció helyett végzett sugárkezelés értékét még vizsgálják (EORTC-AMAROS, OOI). [2B]

3.3.1.1.5. Arteria mammaria interna menti nyirokcsomók sugárkezelése.

Céltérfogat: Az azonos oldali parasternalis terület minimálisan az első három bordaközzel.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: A nyirokcsomók mélységének megfelelő energiájú elektron vagy elektron-foton besugárzás direkt parasternalis mezőből. Mély tangenciális mezők alkalmazásakor a kritikus szervek (szív, tüdő) sugárterhelése elkerülhetetlen. Szív és tüdő sugárterhelésének csökkentésére 3D, konformális besugárzástervezés javasolt.

Dozirozás: 46-50 Gy, 1,8-2 Gy naponta. Esetleges maradék tumorra 10 Gy boost mérlegelendő.

Indikáció pN szerint: A parasternalis (arteria mammaria interna menti) nyirokcsomók besugárzásának értéke vitatott, és a szív közelsége is óvatosságra inti a sugárterapeutákat. Az eddig közölt tanulmányok többségében a parasternalis nyirokcsomók besugárzása sem a teljes túlélést, sem a regionális kontrollt nem javította. A parasternalis régió sugárkezelésének értékét még vizsgálják (EORTC).

pN0-N1mi Besugárzás nem szükséges [2A]

pN1a, pN2a, pN3a Pozitív axillaris nyirokcsomók mellett, medialis-centralis tumor esetén a parasternalis régió sugárkezelése egyedi mérlegelés alapján megfontolandó. [3]

pN1b, pN1c, pN2b, pN3b Szövettanilag igazolt (őrszem nycs. biopszia) vagy klinikailag egyértelmű parasternalis nyirokcsomó metasztázis esetén besugárzás javasolt. [2A]

3.3.1.2. Lokoregionálisan előrehaladott emlőrák

Céltérfogatok: Emlő vagy mellkasfal, összes unilaterális nyirokrégió.

Az optimális sugártervezés feltételei. Mint 3.2.1.4-ben.

Dozirozás: A céltérfogatok alap dózisa 50 Gy, 2Gy naponta. A maradék tumorokra további 10-25 Gy kiegészítő besugárzás javasolt.

3.3.1.3. Sugárkezelés emlőrekonstrukció után

Rekonstrukció szilikon implantátummal: besugárzás végezhető, a dózisviszonyok lényegesen nem változnak. A capsularis contractura kockázata fokozott. Mérsékelt dózissal (46 Gy), bolus és kiegészítő dózis mellőzésével a kozmetikai eredmények jók. [2B]

Rekonstrukció saját szövettel: sugárkezelés a kozmetikai eredményt lényegesen nem rontja. A szilikon implantátumra vonatkozó megszorítások nem érvényesek. [2B]

3.3.1.4. A relapsus kezelése

3.3.1.4.1. Mellkasfal

- *Ha a műtét után adjuváns besugárzás nem volt:* az egész azonos oldali mellkasfalat sugarazzuk. Kis mezők használata nem ajánlatos, mert újabb recidívák esetén mezőillesztési gondokat okoz, és a túldozálás elkerülhetetlen. Az összdózis 50–55 Gy, a szokásos fracionálás mellett. Excisio után a hegre még további 5×2 Gy-t adhatunk. Kiterjedt, egymással összefolyó recidíváknál a besugárzás palliatív jellegű. (2B)

- *A műtétet követő adjuváns besugárzás után* az ismételt besugárzás lehetőségei erősen korlátozottak, mert a túldozálás következménye necrosis, radiogén ulcus kialakulása lehet. Palliáció kis dózissal (30 Gy általában), kis mezőkből szoros illesztés nélkül. (2B)

Javasolt még:

Intravénás radioaktív izotóp terápia a fájdalmas, disszeminált csontáttét kezelésére (ld. fent) (2B)

3.3.1.4.2. Axilláris recidíva

- *Ha előzetes besugárzás nem volt:* dózis 50–60 Gy, a szokásos fracionálás mellett. (2B)

- *Előzetes besugárzás után:* kis mezőből palliatív céllal 30 Gy. (2B)

3.3.1.4.3. Supraclaviculáris áttét (recidíva)

- *Ha előzetes besugárzás nem volt:* az egész régiót sugarazzuk 50 Gy-ig (25×2 Gy), a reziduális tumorra további 5×2 Gy. (2B)

- *Előzetes besugárzás után:* palliatív céllal maximálisan 30 Gy-t adhatunk. (2B)

3.3.1.5. A távoli áttétek besugárzása

3.3.1.5.1. Csont

- *Szoliter áttét:* 10×3 Gy, 2 hét alatt. [2A]

- *Multiplex áttét:* besugárzás célja a fájdalom csillapítása és a mozgás javítása, a kezelési idő legyen rövid (1×8

Gy, 2×4 Gy, 5×3 Gy stb., nyílt mezős besugárzás a folyamat kiterjedésétől, illetve a mező nagyságától függően). [2A]

3.3.1.5.2. Mediastinum

Oesophaguskompresszió, vena cava superior szindróma besugárzással megszüntethető, a dózis 10×3 Gy, két opponáló mezőből. [2B]

3.3.1.5.3. Orbita

Azonos oldali temporalis mező, a dózis 10×3 Gy. [2B]

3.3.1.5.4. Agy

A góc lokalizálása CT-vel, 20×2Gy az egész agyra, 5×2 Gy boost az érintett területre. A tünetek csökkentésére 20–30 Gy is elegendő. Adott feltételek mellett (1–2 kisebb góc, megfelelő általános állapot) sztereotaxiás besugárzás is mérlegelendő. [2B]

3.3.1.5.5. Bőr

Besugárzás a folyamat kiterjedése, a gócok száma és nagysága szerint. [2B]

IV. Rehabilitáció

4.1. A rehabilitáció szükségességének paraméterei

4.2. A megfelelő rehabilitációs ellátás szintje

4.3. Általános intézkedések

4.4. Speciális rehabilitációs teendők

Egyéb terápia (pszichoterápia, gyógyfoglalkoztatás stb.)

A komplex onkoterápia fejlődésének következtében a daganatos betegek túlélési esélyei növekszenek, ezért a megfelelő életminőség biztosítása központi jelentőségű a kivizsgálástól kezdve a tartós tünetmentességig, illetve a palliatív gondozás folyamán a végstádiumban is. Figyelmet kell fordítani a szomatikus (gyógytornász) pszichés (onkopszichológus), szociális és társadalmi rehabilitációra.

V. Gondozás

5.1. Primér és szekunder prevenció feladatai

Primer:

- profilaktikus kétoldali mastectomia (BRCA-1-2 pozitívitas fiatal korban, magas rizikójú mastopathia esetén)
- A dohányzás, és alkoholfogyasztás visszaszorítása
- szteroidszerű anyagok szedésének, antioestrogenek preventív alkalmazásának visszaszorítása;

Szekunder:

- szervezett mammográfiás emlőrák szűrések

5.2. Kezelés várható időtartama / Prognózis

Az aktív kezelési szakasz a kezelési modalitástól függően 4-6 héttől (műtét, irradiatio) 5-10 évig (hormonterápia) terjed. A kontrollvizsgálatok élethossziglan terjed..

5.3. Ellenőrzés

Az ellenőrzés gyakorisága a műtét után:

- 5 évig 3 havonta,
- 5 és 10 év között félévente,
- 10 év után évente.

5.3.1. Fizikális vizsgálat

Önvizsgálat folyamatosan. Minden ellenőrzésen.

5.3.2. Képalkotói diagnosztikai vizsgálatok

5.3.2.1. Emlők megítélése

Emlőmegtartó, vagy rekonstrukciós /nem protézissel/ műtét után az operált emlő komplex képalkotói /mammográfia, UH/ vizsgálata a műtét után 6 hónappal (baseline), majd 2-3 éven át 6 havonta, utána évente javasolt. Operált és sugárzott emlő esetében a sugárterápia befejezése után mammográfiát 6 hónappal végzünk, további követése a műtét utánival megegyezik. Az ellenoldali emlő komplex vizsgálata évente történik.

Protézissel rekonstruált tumor műtét után - elsőként UH-vizsgálattal tájékozódunk vagy speciális, ún. „Eklund” mammográfiás felvételt készítünk, ha van reziduális mirigyállomány vagy zsírszövet. MR vizsgálat csak speciális esetekben indokolt (multifokális tumor, familiáris emlőrák, implantátum mögötti recidiva

gyanúja). Bármilyen gyanús, látható vagy tapintható eltérést a nem operált emlőnek megfelelő protokollal kell kivizsgálni, azaz célzott mintavétel végzendő.

Recidíva klinikai gyanújakor, ha a mammográfiával és az UH-vizsgálattal nem jutunk előre, MR mammográfia vagy PET végzendő. Körülírt eltéréseket a nem operált emlőnek megfelelő protokollal kell kivizsgálni.

Chemoterápia monitorozására legérzékenyebb módszernek a PET tartható, de a tumorméret változása mammographiával és emlő ultrahanggal is követhető. MR vizsgálattal a méret, a vascularisatio, és a terápiás válasz egyaránt megítélhető.

5.3.2.2. Nyirokrégiók felmérése /a tumorstádium és a klinikai kép szerint/

UH, szükség- és lehetőség szerint CT. Az MR az axillaris nyirokrégiók megítélésére nem alkalmas, a mamma interna láncra igen.

5.3.2.3. Mellkas tisztázása /a tumorstádium és a klinikai kép szerint/

Röntgen felvétel, CT/ MR St.III, IV emlőrák tünetmentes eseteiben is kötelező a mellkas követése képalkotókkal.

5.3.2.4. Has tisztázása /a tumorstádium és a klinikai kép szerint/

UH, CT/ MRI. St. III, IV emlőrák tünetmentes eseteiben is kötelező a hasi ultrahang/CT vizsgálat elvégzése, sz.sz. MRI-vel kiegészítve.

5.3.2.5. Csont status tisztázása /tumorstádium és klinikai kép szerint/

Izotóp vizsgálat, azzal korreláló röntgenfelvétel, kérdéses esetben MRI/CT.

In situ (St. 0) és a korai invazív (St. I, II) emlőrák esetekben a csont scan nem kötelező vizsgálat.

5.3.2.6. Koponya, gerincvelő vizsgálata

Metasztázis vizsgálatára elsődleges az MR szerepe.

5.3.2.7. Teljes test információ

Amennyiben a fenti módszerek nem eléggé informatívak, főleg ha teljes test információra van szükség, PET/CT javasolt, agyi metastázis gyanújakor MR-rel kiegészítve.

Rutinszerű csontszcintigráfia javasolt:

◆ csontmetasztázis klinikai gyanújakor

◆ tünetmentesen

-St. III, IV eseteiben,

-négy-nél több hónalj nyirokcsomó metastázis előfordulásakor

◆ ha a „baseline” csontszcintigráfia kétséges volt,

◆ csontmetastasis kezelése esetén a terápia hatékonyságának felmérésére.

5.3.3. Laboratóriumi vizsgálatok

Recidíva vagy metastázis gyanúja esetén.

6. Az ellátás megfelelőségének indikátorai

A szakmai protokoll alapján végzett tevékenység(ek) eredményességének általános mutatóiként (folyamat, eredmény indikátorok), az Egészségügyi Közlöny LIII. Évfolyam 13. számában (2003. V. 29.) megjelent „Az egészségügyi intézmények belső minőségirányítási rendszerének fejlesztéséhez javasolt szakmai indikátorok” című közleményben foglaltakat célszerű alkalmazni.

A komprehenzív onkológiai ellátás speciális kritériumainak – mint a rák-probléma globális szemlélete, a multidiszciplináris diagnosztika, megelőzés, kezelés és követéses gondozás – lehetséges indikátorai közül az alábbiak országos és helyi használata szükséges, a daganatok összessége és lokalizációs megoszlásai tekintetében:

- a primer megelőzés céljából orvosi tanácsadásban részesült személyek lakossági aránya;
- a szűrő jellegű (szervezett és eseti) vizsgálatban részesült személyek lakossági aránya;
- a szervezett szűrő vizsgálatokra invitált/megjelent lakosok és az így felfedezett betegek aránya;
- az adott évben felfedezett (regisztrált) új betegek (incidencia) és a multidiszciplináris onkológiai team döntése alapján ellátottak aránya;
- a műtéttel, kemoterápiával, sugárterápiával, biológiai válasz-módosító terápiával gyógykezelt betegek számának modalitások szerinti aránya;
- az egyes terápiás modalitásokon belül alkalmazott eljárások evidencia szintek szerinti megoszlása;
- a terápiás modalitások komplex alkalmazásával kezelt betegek számának aránya;
- a transzlációs klinikai kutatások körébe tartozó legújabb eljárások alkalmazásának aránya;
- a korábban és az adott évben felfedezett összes élő beteg számának (prevalencia) és a rehabilitációs (rekonstrukciós műtéti, protetikai, pszichés, mozgásszervi, táplálkozási) ellátásban részesültek aránya;
- a terciér megelőzés céljából követett (gondozott) betegek számának aránya;
- a hospice ellátásban részesült betegek számának aránya;
- az adott év daganatos mortalitásának és morbiditásának (incidencia, prevalencia) aránya;

- az adott évben elhalálozott daganatos betegek átlagos túlélési ideje a diagnózis felállítása és a halál bekövetkezése között.

7. A protokoll bevezetésének feltételei

Tárgyi feltételek; Személyi feltételek; Szakmai/képzési feltételek; Egyéb feltételek

Az ellátás tárgyi, személyi, szakmai/képzési és egyéb feltételei szempontjából a címben foglalt daganatok ellátásában kompetens szakterületek intézményi egységeinél az Egészségügyi Minisztérium és az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat – mindenkor hatályos – rendelkezéseibe foglalt szakmai (tárgyi és személyi) minimumkövetelményeknek, beutalási elveknek és az orvos-, szakorvos-képzés, valamint a kötelező továbbképzések (kreditáció) követelmény rendszerének történő megfelelés határozza meg a protokoll bevezethetőségét, alkalmazhatóságát. A helyi eljárásrendek tartalmát – a jelen ajánlások felhasználásával – az adott intézmény készülsége alapján kell kialakítani a progresszív ellátórendszerben elfoglalt helyének megfelelő intézményi kapcsolatok (együttműködési megállapodások, szerződések) figyelembe vételével.

A komprehenzív onkológiai ellátást szolgáló protokoll bevezetésének különleges feltétele a címben szereplő daganat ellátásában résztvevő, orvosi szakterületek (diagnosztikai és terápiás) képviselőiből álló – a diagnózis pontosítása (staging) alapján az adott beteg „terápiás tervét” elkészítő és ezt a betegről szóló orvosi dokumentációban rögzítő - multidiszciplináris onkológiai team szervezeti feltételeinek és folyamatos működtetésének biztosítása. A további ellátás feltétele a beteg tájékozott beleegyezése (informed consent), melynek elősegítéséhez – többféle alternatíva vagy az onkoteamen belüli nézetkülönbség esetén - biztosítani kell a második szakértői vélemény (second opinion) kérésének lehetőségét is.

A protokoll bevezethetőségének alapvető feltétele a benne foglalt gyógyászati eszközök, gyógyszerek, diagnosztikai és terápiás modalitások, valamint a hozzátett szellemi érték méltányos és a sokszakmási tevékenység részeire nézve is arányos finanszírozása.

VI. Irodalomjegyzék

1. Szakirodalom

Belgyógyászati-onkológiai evidenciák

Adjuváns szisztémás kezelés

1. Tamoxifen for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351:1451-1467. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;352:930-942. NCCN practice guidelines for breast cancer, version 1.2003, National Comprehensive Cancer Network, 2003. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al: Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001;19:3817-3827. Goldhirsch A, Wood WC, Geller RD, et al: Meeting highlights: Updated International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. J Clin Oncol 2003;21:3357-3365. The Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Breast Cancer Disease Site Group: Adjuvant systemic therapy for node-negative breast cancer (www.ccopecbc.ca/guidelines/bre/cpg1_8.html, 2002). National Institutes of Health Consensus Development Panel: National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001;93:979-989. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001;93:979-989.
9. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. Lancet 365(9472):1687-1717, 2005.
10. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst 1997;89:1673-1682. International Breast Cancer Study Group (IBCSG): Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. J Natl Cancer Inst 2002;94:1054-1065. Fisher B, Jeong JH, Bryant J, et al: Findings from two decades of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials involving breast cancer patients with negative axillary nodes (abstract 16). Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):S32. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide^R, methotrexate, and fluorouracil^R in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. J Clin Oncol 1990;8:1483-1496. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, et al: Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001;19:931-942. Ravdin PM. Is Her2 of value in

- identifying patients who particularly benefit from anthracyclines during adjuvant therapy? A qualified yes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;80.
16. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al: Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al: Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: Preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002;8:1073-1079.
 18. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B et al: Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 23(16):3686-3696, 2005.
 19. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J et al: Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer (BC) patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:36a, 2002. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al: Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 354(8):809-820, 2006.
 21. Martin M, Pienkowski T, Mackey J et al: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 352(22):2302-2313, 2005.
 22. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. TAC improves disease-free survival and overall survival over FAC in node-positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82[Suppl 1] (abst43).
 23. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al: Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node-positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:1253-1259.
 24. Bonadonna G, Valagussa P. Dose-response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. *N Engl J Med* 1981;304:10
 25. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity trial of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:1253.
 26. Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1727-1733. Norton L, Simon R: The Norton-Simon hypothesis revisited. *Cancer Treat Rep* 1986;70:163-169.
 28. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: A randomized trial of dose dense vs. conventionally scheduled and sequential vs. concurrent combination chemotherapy as post-operative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup C9741-CALGB 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439.
 29. Green MC, Buzdar AU, Smith T et al: Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 23:5983-5992, 2005.
 30. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, et al: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-1878. Menard S, Valagussa P, Pilotti S, et al: Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol* 2001;19:329-335. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E, et al: Real-world performance of HER2 testing: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:852-854. Roche PC, Suman VJ, Jenkins RB, et al: Concordance between local and central laboratory HER2 testing in the breast intergroup trial N9831. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:855-857. National Cancer Institute, National Institutes of Health: Herceptin combined with chemotherapy improves disease-free survival for patients with early-stage breast cancer. *NCI Bulletin*, October 24, 2005. National Cancer Institute, National Institutes of Health: "Stunning" results of breast cancer clinical trials published. *NCI Cancer Bulletin*, Volume 2, No. 41, October 25, 2005. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B et al for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16):1659-1672, 2005. Romond EH, Perez EA, Bryant J et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353(16):1673-1684, 2005
 38. Osborne CK, Zhao H, Fuqua SA. Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J Clin Oncol* 2000;18:3172. PubMed
 39. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351.9114:1451.
 40. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1474.

41. Bardou V J, Arpino G, Elledge RM, Osborne CK, Clark GM. Progesterone receptor status significantly improves outcome prediction over estrogen receptor status alone for adjuvant endocrine therapy in two large breast cancer databases. *J Clin Oncol* 2003;21:1973.
42. Osborne CK: Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-1618.
43. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al: American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: Status report 2002. *J Clin Oncol* 2002;20:3313-
44. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: The Scottish Trial. Report from the Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. *Lancet* 1987;2:171-175. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-484.
46. Fisher B, Dignam J, Bryant J, et al: Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: Updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-690. Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest APM: Scottish adjuvant tamoxifen trial: A randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:456-462.
48. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343
49. Emens LA, Davidson NE: Adjuvant hormonal therapy for premenopausal women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:486S-494S. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al: Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002;20:4628-4635
51. Goss PE, Strasser K. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:881.
52. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431. PubMed
53. Ravdin P: Aromatase inhibitors for the endocrine adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet* 2002;359:2126-2127. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353:2747-2757, 2005.
55. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al: Anastrozole[®] alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-1810.
56. The ATAC Trialists Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131.
57. Dowsett SI. Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:56.
58. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081.
59. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793.
60. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment working group update: use of aromatase inhibitors in the adjuvant setting. *J Clin Oncol* 2003;21:2597.

Metasztatikus emlőrák

1. Taylor SG, Gelman RS, Falkson G, et al. Combination chemotherapy compared to tamoxifen as initial therapy for stage IV breast cancer in elderly women. *Ann Intern Med* 1986;104:455.
2. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. The Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group, Clinical Oncological Society of Australia. *J Clin Oncol* 1986;4:186.
3. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women [see comments]. *J Clin Oncol* 1998;16:3439.
4. Buzdar AU, Blumenschein GR, Montague ED, et al. Combined modality approach in breast cancer with isolated or multiple metastases. *Am J Clin Oncol* 1984;7:45. PubMed
5. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial

- (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-592. Hortobagyi G: Can we cure limited metastatic breast cancer? *J Clin Oncol* 2002;20:620-623. Tomiak E, Piccart M, Mignolet F, et al: Characterisation of complete responders to combination chemotherapy for advanced breast cancer: A retrospective EORTC Breast Group study. *Eur J Cancer* 1996;32A:1876-1887. Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, et al: Ten-year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1995;13:1453-1458. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588.
10. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812.
 11. Rivera E, Holmes FA, Frye D, et al: Phase II study of paclitaxel in patients with metastatic breast carcinoma refractory to standard chemotherapy. *Cancer* 2000;89:2195-2201. Valero V, Jones SE, Von Hoff DD, et al: A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3362-3368. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al: Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer: The 303 Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-2354. Bishop JF, Dewar J, Toner GC, et al: Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2355-2364.
 15. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P, et al: Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: A European organization for research and treatment of cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 2000;18:724. Burstein HJ, Manola J, Younger J, et al: Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1212-1219. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, et al: Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4216-4223. Blum JL, Dieras V, LoRusso PM, et al: Multicenter, phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;92:1759-1768. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al: Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-2823. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al: Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3114-3121. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al: Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 23(24):5542-5551, 2005.
 22. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al: Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968-975.
 23. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-726.
 24. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783.
 25. Pegram M, Hsu S, Lewis G, et al: Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999;18:2241. PubMed
 26. Winer EP, Burstein HJ. New combinations with Herceptin in metastatic breast cancer. *Oncology* 2001;61[Suppl 2]:50.
 27. Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al: Pharmacokinetics, safety, and efficacy of Trastuzumab administered every three weeks in combination with Paclitaxel. *J Clin Oncol* 2003;21:3965.
 28. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al: Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-1221. Seidman AD, Fornier M, Esteva F, et al: Final report: Weekly (W) herceptin (H) and taxol (T) for metastatic breast cancer (MBC). Analysis of efficacy by HER2 immunophenotype [immunohistochemistry (IHC)] and gene amplification [fluorescent in-situ hybridization (FISH)] (abstract 319). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:83a
 31. Lønning PE, Bajetta E, Murray R, et al: Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234.
 32. Robertson JFR, Howell A, Abram WP, et al: Fulvestrant versus tamoxifen for first-line treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol* 2002;13:46(abst).
 33. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, et al: Metabolic flare: Indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2797-2803.
 34. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized

trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-3767. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al: Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000;18:3748-3757. Mouridsen M, Gershanovich M, Sun Y, et al: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596-2606. Jones S, Vogel C, Arkhipov A, et al: Multicenter, phase II trial of exemestane as third-line hormonal therapy of postmenopausal women with metastatic breast cancer: Aromasin Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3418-3425. Lønning PE, Bajetta E, Murray R, et al: Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: A phase II trial. *J Clin Oncol* 2000;18:2234-2244. Geisler J, Haynes B, Anker G, et al: Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study. *J Clin Oncol* 2002;20:751-757. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al: Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:2247-2258. Buzdar AU: Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:876-878. Howell A, Osborne CK, Morris C, et al: ICI 182,780 (Faslodex): Development of a novel, "pure" antiestrogen. *Cancer* 2000;89:817-825. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al: Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-3395 **Műtéti evidenciák - irodalom**

1. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M, et al.: Menstrual cycle and timing of breast surgery in premenopausal node-positive breast cancer: results of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) Trial VI. *Ann Oncol* 8 (8):751-6, 1997.
2. Veronesi U, Luini A, Mariani L, et al.: Effect of menstrual phase on surgical treatment of breast cancer. *Lancet* 343 (8912):1545-7, 1994.
3. Senie RT, Rosen PP, Rhodes P, et al.: Timing of breast cancer excision during the menstrual cycle influences duration of disease-free survival. *Ann Intern Med* 115 (5): 337-42, 1991.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 347 (16): 1233-41, 2002.
5. van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al.: Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 92 (14):1143-50, 2000.
6. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al.: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 31A (10): 1574-9, 1995.
7. 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 (16): 1227-32, 2002.
8. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, et al.: Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 (5): 941-7, 1992.
9. Barth RJ Jr, Danforth DN, Venzon DJ, et al.: Level of axillary involvement by lymph node metastases from breast cancer is not an independent predictor of survival. *Arch Surg* 126 (5): 574-7, 1991.
10. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, et al.: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 276 (22):1818-22, 1996.
11. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al.: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 349 (9069): 1864-7, 1997.
12. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al.: A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 349 (6): 546-53, 2003.
13. 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 (9): 599-609, 2006.
14. 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 (3): 963-4, 1997.
15. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al.: Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 345 (19):1378-87, 2001.
16. Jardines L, Fowble B, Schultz D, et al.: Factors associated with a positive reexcision after excisional biopsy for invasive breast cancer. *Surgery* 118 (5): 803-9, 1995.
17. Silverstein MJ, Lagios MD, Craigh PH, et al.: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 77 (11):2267-74, 1996.

18. 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 (19):1455-61, 1999.
19. Guinee VF, Olsson H, Möller T, et al.: Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 343 (8913):1587-9, 1994.
20. Petrek JA, Dukoff R, Rogatko A: Prognosis of pregnancy-associated breast cancer. *Cancer* 67 (4):869-72, 1991.
21. Gallenberg MM, Loprinzi CL: Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol* 16 (5):369-76, 1989.
22. Frank Ts, Manley SA, Olopade OI, et al.: Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation on mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 16 (7):2417-25, 1998.
23. Cancer risks in BRCA2 mutations carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 91 (15):1310-6, 1999.

Besugárzás mastectomia után (1-2B):

1. Recht A, Gray R, Davidson NE et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569.
2. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
3. Fodor J, Polgár Cs, Németh Gy. Az operábilis emlőrák bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: a 90-es évek eredményeinek elemzése. *Orv Hetil* 2000;141:1551-1555.
4. Gebiski V, Lagleva M et al: Survival effects of postmastectomy adjuvant radiation therapy using biologically equivalent doses: a clinical perspective. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jan 4;98(1):26-38. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jun 21;98(12):876.
5. Taghian AG, Jeong JH et al: Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3927-32.
6. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:116-126.
7. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol*. 2006;24:2268-2275.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
11. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E.: A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-545.
12. Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J, et al.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *New Engl J Med* 1997;337:949-955.
13. 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* 1999;353:1641-1648.
14. Fodor J., Polgár Cs., 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 tumour size. *Strahlenther Onkol*, 2003;179:197-202.

Besugárzás emlőmegettartó műtét után:

DCIS (St. 0) sugárkezelése (I):

1. 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* 2006;24:1-8.
2. UKCCCR DCIS Working Party: 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* 2003;362:95-102.
3. 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* 2006;45:536-543.
4. 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. *Cancer* 1999;86:429-438.

5. Boyages J, Delaney G, Taylor R.: Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ – a meta-analysis. *Cancer* 1999;85:616-628.
6. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al.: A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-2674.

Teljes emlő teletérápia (1):

1. Fodor J, Polgár Cs, Németh Gy. Az operábilis emlőrak bizonyítékokon alapuló sugárkezelése: a 90-es évek eredményeinek elemzése. *Orv Hetil* 2000;141:1551-1555.
2. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
3. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:115-121.
4. Fisher B, Anderson S, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1233-1241.
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347:1227-1232.
6. Whelan TJ, Julian J et al: Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(6):1220-9.
7. Carlson RW, Brown E et al: NCCN Task Force Report: Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2006 Mar;4 Suppl 1:S1-26. Review.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.
9. Rutqvist LE, Rose C, Cavallin-Stahl E.: A systematic overview of radiation therapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2003;42:532-545.
10. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al.: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *New Engl J Med* 2004;351:971-977.

Tumoragy boost besugárzás (1):

1. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387.
2. Polgár Cs., Fodor J., Orosz Zs., Major T., Takácsi-Nagy Z., Mangel L., Sulyok Z., Somogyi A., Kásler M., Németh Gy.: Electron and high dose rate brachytherapy boost in the conservative treatment of stage I-II breast cancer: First results of the randomized Budapest boost trial. *Strahlenther Onkol*, 2002;178:615-623. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, et al.: Role of a 10-Gy boost in conservative treatment of early breast cancer: Results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol* 1997;15:963-968.
3. Polgár Cs, Fodor J, Orosz Zs és mtsai. A tumoragy kiegészítő besugárzásának hatása a lokális daganatmentességre emlőmegtartó műtét után: az Országos Onkológiai Intézet 2boost vizsgálatának első eredményei. *Magy Onkol* 2001;45:377-383.

Regionális sugárkezelés (2B):

1. Fodor J, Polgár Cs., Péley G., et al.: Az axilla kezelése emlőrakban: evidenciák és vitatott kérdések. *Orv Hetil* 2001;142:1941-1950.
2. Fodor J., Major T., Tóth J., et al.: Incidence and time of occurrence of regional recurrence in stage I-II breast cancer: value of adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999;44:281-287.
3. Vicini FA, Horwitz EM, Lacerna MD, et al.: The role of regional nodal irradiation in the management of patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1069-1076.
4. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, et al.: Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: Regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56_658-670.
5. 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* 2005;16:383-388.
6. 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* 2004;22:97-101.
7. Stemmer SM, Rizel S, Hardan I, et al.: The role of irradiation of the internal mammary lymph nodes in high-risk Stage II to IIIA breast cancer patients after high-dose chemotherapy: A prospective sequential nonrandomized study. *J Clin Oncol* 2003;21:2713-2718.
8. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, et al.: Internal mammary node irradiation neither decreases distant metastases nor improves survival in Stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:883-894.

9. 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*. 2006;98:599-609.

Akcelerált parciális emlő besugárzás (2B):

1. Morrow M. Rational local therapy for breast cancer. *New Engl J Med* 2002;347:1270-1271.
2. Polgar C, Strnad V, Major T: Brachytherapy for partial breast irradiation: the European experience. *Semin Radiat Oncol*. 2005 Apr;15(2):116-22. Review.
3. Polgár C, Major T, Fodor J, et al. High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1173-1181.
4. Chen PY, Vicini FA, Benitez P, et al. Long-term cosmetic results and toxicity after accelerated partial-breast irradiation. A method of radiation delivery by interstitial brachytherapy for the treatment of early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:991-999.
5. King TA, Bolton JS, Kuske RR, et al. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for Tis,1,2 breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:299-304.
6. Vicini FA, Arthur DW. Breast brachytherapy: North American experience. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:108-115.
7. Vicini FA, Baglan KL, Kestin LL, et al. Accelerated treatment of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1993-2001.
8. Vicini FA, Kestin L, Chen P, et al. Limited-field radiation therapy in the management of early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1205-1211.

Távoli áttétek besugárzása (2A-2B):

Polgár Cs.: A palliatív sugárkezelés indikációi. *LAM* 2003;13:373-378

2. Kapcsolódó internetes oldalak

<http://www.oncol.hu>
<http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN/database.htm>
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f-guidelines.asp
[http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute \(NCI\)](http://www.cancer.gov/cancer_information/pdq/National Cancer Institute (NCI))
<http://www.agreecollaboration.org/>

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. december 31.

VII. Melléklet

1. A protokollfejlesztés módszerei

A szakmai protokoll kéziratát (draft) a kiadásért felelős és a témában érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai részéről felkért, prominens szakemberekből álló multidiszciplináris munkacsoport - a továbbiakban: Szakértői Panel - állította össze. A Szakértői Panel munkáját az Országos Onkológiai Intézet által felkért szakértő koordinálta.

1.1. Az irodalomkeresés és kiválasztás módszerei

1.2. A felhasznált nemzetközi irányelvek adaptálásának módszerei

Az irodalomkeresés és kiválasztás, valamint a nemzetközi szakirodalomban közzétett irányelvek adaptálása a Szakértői Panel (multidiszciplináris munkacsoport) tagjainak egyetértésével (konszenzusával) történt - az adott témában publikált nemzeti/nemzetközi szakmai irányelvek (guideline-ok), metaanalízisek és egyéb szakértői álláspontok (expert opinion) szakirodalmi vizsgálata-feldolgozása és összegző eljárása során, a feldolgozott forrásművek közlésével és szövegek közötti jelölésével.

1.3. Érintett társszakmákkal való véleményezés és konszenzus

A Szakértői Panel munkájában való közreműködésre irányuló felkérés elsődleges szempontja értelemszerűen a protokoll témája szerint érintett társszakmák álláspontjainak kölcsönös kifejtése, képviselete és a protokoll kiadásához szükséges konszenzus létrehozása volt. Az így összeállított és az érintett társszakmák Szakmai Kollégiumai által konszenzussal jóváhagyott dokumentum az Egészségügyi Minisztérium honlapján kapott széleskörű szakmai nyilvánosságot, majd az ennek során érkező észrevételek feldolgozását is a Szakértői Panel végezte el.

1.4. A bizonyíték és ajánlás szintek meghatározása, magyarázata:

Az ajánlások feltüntetik azon orvosi eljárások hasznosságára vonatkozó bizonyítékok (evidenciák) „erősségének” besorolását (szintjét/kategóriáját), amelyeknél ennek explicit megjelölése az EBM követelményinek megfelelő, multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitikus tanulmányok eredményeivel jellemezhető.

„I szintű / A kategóriájú” ajánlás Olyan alapelvek, amelyeknek a beteg számára hasznos voltáról egyértelmű adatok állnak rendelkezésre, ezért alkalmazásuk ajánlása nem képezi vita tárgyát.

„II szintű / B kategóriájú” ajánlás Olyan irányelvek, amelyeknek hatékonyságáról meggyőző irodalmi adatok állnak rendelkezésre ahhoz, hogy egyetértés legyen az alkalmazásuk fontosságának hangsúlyozásában, de egyes részletkérdéseik nem kellően tisztázottak vagy bizonyítottak.

„III szintű / C kategóriájú” ajánlás Olyan szakirodalomban közölt ajánlások, amelyek alkalmazását nem minden tekintetben bizonyító erejű orvosi kutatások eredményei alapján javasolják, így megítélésükben nincs teljes körű egyetértés a magasabb szintű evidenciaként való besoroláshoz.

„IV szintű / D kategóriájú” ajánlás A rosszindulatú daganatos betegek komplex ellátásában – a tudomány mindenkori állásának megfelelő gyakorlat kötelezettsége alapján - alkalmazandó eljárások sokaságát tekintve távolról sem teljes körű a multicentrikus, prospectív, randomizált trial/ek, illetve metaanalitikus tanulmányok kivitelezése. Az evidenciák explicit megjelölhetőségét így nélkülöző ajánlások a szakma szabályait is képező, az orvos-, szakorvos-képzés és kötelező továbbképzés tananyagait alkotó, valamint a hazai és nemzetközi szakirodalomban fellelhető azon ismeretekre és szakértői álláspontokra (expert opinion) épülnek, amelyek megegyeznek a protokoll fejlesztésében közreműködő Szakértői Panel és Szakmai Kollégiumok álláspontjával.

2. Az ajánlások alkalmazását támogató segédanyagok, betegtájékoztatók

A Magyar Rákellenes Liga támogatásával és a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium egyetértésével megjelentetett SpringMed Betegtájékoztató füzetek – ONKOLÓGIA sorozat

Diétás tanácsok rákbetegeknek,
Vérszegénység és fáradékonyság a daganatos betegségekben,
Amit a daganatos betegek fájdalomcsillapításáról tudni kell,
A rákról röviden – veszélyeztető tényezők – korai felismerés

3. A protokollfejlesztést támogató szervezetek, szponzorok

A szakmai protokoll kifejlesztése az Országos Onkológiai Intézet részéről felkért szakértők által 1994-ben kidolgozott és 2001-ben megújított irányelvek - a társ-Kollégiumok képviselőivel együttesen 2007-ben elvégzett - átdolgozásával történt, az Egészségügyi Minisztérium 23/2006 (V.18.) EüM számú rendelete alapján meghatározott szerkezeti formában.

A dokumentum elkészítésének technikai feltételeit a Szakértői Panel tagjainak munkahelyei biztosították. Az anyagok összeállításának módszertani támogatását és facilitálását, valamint a társ-Kollégiumok közti egyeztetést az Országos Onkológiai Intézet, a kézirat értékelő véleményezését az Egészségügyi Minisztérium által e feladatra felkért TUDOR Munkacsoportja végezte.

A szakmai protokoll szponzoráló anyagi hozzájárulás nélkül készült.

4. Egyéb megjegyzések

A szakmai protokoll érvényessége: a megjelentetéstől számított 3 év, illetve ezen belül a jelen ajánlásoktól lényeges kérdésben eltérő új tudományos eredmény megjelenése. A 3 évenkénti rendszeres és a soron kívüli frissítésekre a fentiekben leírt fejlesztési módszerek az irányadók. A frissítések előterjesztéséről az Országos Onkológiai Intézet, megjelentetéséről Egészségügyi Minisztérium gondoskodik.

A szakmai protokoll „Egészségügyi Minisztérium által”-i kiadása, ílymódon a szakma szabályai közé történő beépítése és az erre vonatkozó kiadási jog nem korlátozza a dokumentum tartalmi elemeinek kidolgozásában közreműködő szakértők szellemi produktumához fűződő szerzői jogát, azaz nem zárja ki e tartalmi elemek más formátumú tudományos publikációként való megjelentetését.