

III. Emlőrák Konszenzus Konferencia 2016. május 20., Kecskemét

Sugárterápiás irányelvek (Verzió – 2016.03.16.)

Polgár Csaba, Kahán Zsuzsanna, Csejtei András, Gábor Gabriella, Landherr László, Mangel László, Mayer Árpád, Fodor János

Bevezetés

A sugárterápia továbbra is lényeges része az emlőrák kombinált kezelésének. A II. Emlőrák Konszenzus Konferencia óta eltelt több mint 6 évben megjelent új eredmények a sugárterápiás klinikai gyakorlatot alapjaiban nem változtatták meg, de az új tudományos bizonyítékoknak megfelelően szükséges a sugárterápiás irányelvek módosítása, frissítése. A maradék emlő sugárkezelése DCIS esetén is indokolt, a besugárzás kb. 60%-kal csökkenti a lokális recidíva kockázatát. Korai invazív emlőrákban emlőmegtartó műtét után a besugárzás továbbra is standard eljárás, de idősebb (≥ 70 év) betegeknel, I. stádium és hormonreceptor pozitív daganat esetén az egyedüli hormonterápia és a sugárkezelés elhagyása – a beteg informált beleegyezésével – mérlegelhető kezelési alternatíva. Emlőmegtartó műtét után, válogatott esetekben nem szükséges a teljes emlő kezelése. Azt helyettesítheti a tumorágy és közvetlen környezetének besugárzása (ún. akcelerált parciális emlőbesugárzás). Mastectomia után, 1-3 (pN1a) vagy ≥ 4 (pN2a, pN3a) pozitív hónalji nyirokcsomó áttét esetén a besugárzás jelentősen csökkenti a lokoregionális recidíva kockázatát és a túlélést is javítja. A legújabb randomizált vizsgálatok (EORTC 22922/10925 és NCIC-CTG MA.20) szerint a regionális sugárkezelés szignifikánsan javítja a daganatmentes és távoli áttétmentes túlélést is, míg a teljes túlélést javító hatása ellentmondásos. Pozitív őrszem-nyirokcsomó esetén – a legfrissebb sebészeti stádiumok alapján – komplettáló hónalji disszekcióra válogatott esetekben nincs szükség, de mikrometasztázis áttét kivételével ilyenkor axilláris, vagy az egyéni rizikó alapján szükséges egyéb régiós nyirokcsomók besugárzása is javasolt. Neoadjuváns szisztémás kezelés és emlőmegtartó műtét után a maradék emlő sugárkezelése minden esetben indokolt, míg masztectómia után kezelés előtti III-IV. stádium és ypN1 státusz esetén indokolt a posztoperatív radioterápia. A betegek túlnyomó többségénél a sugárkezelés magasabb szintű evidenciákra alapozott. A jövőben a molekuláris és genetikai markerek klinikai validálása teheti egyénre szabottabbá a sugárkezelést.

A sugárterápiás ajánlási kategóriákat a kezelési irányelveket támogató evidenciák és a szakértői bizottság tagjai közötti egyetértés szintjei szerint adjuk meg:

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

Sugárterápiás alapelvek – besugárzás technikai feltételei, céltérfogatok, dozírozás

I. Teljes emlő besugárzása:

Céltérfogatok: A teljes maradék emlő. „Boost” kezeléseknél a klinikai céltérfogat (CTV) brachyterápiánál az eredeti tumornak megfelelő terület 2 cm-es biztonsági zónával (sugárterápiás biztonsági zóna = 20 mm – ép sebészi szél mm-ben) (*ajánlási kategória: 2B*)

(51). Brachyterápiánál további PTV-CTV kiterjesztés nem szükséges (PTV=CTV). Teleterápiánál a CTV-t frakciónkénti képvezérelt sugárkezelésnél további 0,5 cm-rel, képvezérlés nélkül 1 cm-rel javasolt kiterjeszteni a nagyobb a beállítási pontatlanság és a légzés okozta elmozdulás miatt (52). A PTV-CTV kiterjesztés mértéke a központokban alkalmazott betegrögzítési és minőségellenőrzési protokollok függvényében egyedi megfontolást igényel. Amennyiben a sebészi szél irányonkénti meghatározása nem biztosított, úgy a „boost” besugárzás CTV-je a tumorágy 15 mm-es kiterjesztéssel (*ajánlási kategória: 3*).

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Megavoltos besugárzás (4-10 MV foton), CT-re alapozott háromdimenziós konformális radioterápia (3D-KRT), tangenciális mezők használata. A tüdő és szív terhelését minimálisra kell csökkenteni (*ajánlási kategória: 1*) (16, 23-25, 33), aminek érdekében speciális besugárzási technikák (visszatartott mély belégzés melletti vagy légzéskapuzott besugárzás, intenzitásmodulált radioterápia; IMRT, vagy hason fekvő pozícióban végzett sugárkezelés) alkalmazására is szükség lehet az esetek egy részében (30, 32, 35-36). Egyszerű ellenőrzési lehetőségek a centrális tüdő távolság (<3 cm) és maximális szív távolság (<1 cm), még pontosabb a dózis-térfogat hisztogram (DVH) analízise. A céltérfogatban a homogén dóziseloszláshoz almezőket (szegmensek), illetve kompenzátorokat, ékszűrőket használhatunk, nagy volumenű emlő esetén IMRT javasolt (*ajánlási kategória: 2A*) (30). A tumorágyra a kiegészítő („boost”) dózist gyorsítóval (elektron, foton) vagy szövetközi brachyterápiával (tűzdelés) adjuk. Kis volumenű emlőben, felszínhez közel eső tumoroknál általában az elektron besugárzás a kedvezőbb; nagyméretű emlőben, mélyen fekvő daganatoknál brachyterápia vagy 3D konformális foton „boost” javasolt. „Boost” kezelésnél a céltérfogat tévesztés elkerülésének feltétele a tumorágy intraoperatív jelölése titán klippekkel (40-43, 51).

A sugárkezelést ideális esetben a sebgyógyulást követően, a műtétől számított 4-6 héttel – de maximum 12 héten belül – javasolt elkezdeni (*ajánlási kategória: 2A*). Előzetes adjuváns kemoterápia után a sugárkezelést az utolsó kemoterápiás ciklust követő 3 hét kezelési szünet közbeiktatása után kezdjük (*ajánlási kategória: 2B*). A percutan „boost” kezelést a teljesemlő besugárzást követően, szünet közbeiktatása nélkül végezzük – amennyiben a radiodermatitis a grade 2 fokozatot nem haladja meg (*ajánlási kategória: 2B*). Súlyos (grade 3) dermatitis esetén 1-3 hét irradiációs szünet közbeiktatása mérlegelhető. A brachyterápiás „boost” kezelést általában 1-3 hét szünet közbeiktatásával, a teljesemlő besugárzás után végezzük, de végezhető előrehozott (a teljesemlő besugárzást megelőző) perioperatív brachyterápiás „boost” kezelés is (*ajánlási kategória: 3*). A percutan „boost” kezelés IMRT-vel szimultán integrált „boost” kezelés (SIB) formájában is végezhető (*ajánlási kategória: 2B*).

Dozírozás: Az alapdózis 45-50,4 Gy (1,8-2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal, 25-28 frakcióban) vagy 40-42,5 Gy (2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal, 15-16 frakcióban) (*ajánlási kategória: 2A*). Dózis az izocenterre megadva. Akcelerált, hipofrakcionált kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak és a dózishomogenitás fokozott figyelembe vételével végezhető, ami után a helyi daganatmentesség a standard frakcionálás eredményeivel megegyezik és a mellékhatások vonatkozásában is legalább egyenértékű a két frakcionálási séma (19, 21, 26, 38-39). A tumorágy kiegészítő („boost”) dózisa külső sugárkezeléssel 10-16 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), nagy dózisteljesítményű (HDR) brachyterápiával 1 x 10 Gy vagy 3 x 4-5 Gy. SIB IMRT esetén a teljes emlőre 50 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), a „boost” céltérfogatra pedig 60 Gy (2,4 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), vagy hipofrakcionált kezelés esetén 21 x 2,17 Gy a teljes emlőre + 21 x 2,66 Gy a „boost” céltérfogatra (összdózis a teljes emlőre: 45,6 Gy, a tumorágyra: 55,9 Gy), de számos más frakcionálási variáció is alkalmazható.

II. Akcelerált parciális emlő radioterápia (APERT):

Céltérfogat: Céltérfogat meghatározása tumorágy-jelölések (klippek) alapján (50-51). Tumorágy-jelölés hiányában a céltérfogat UH vagy CT segítségével határozható meg (*ajánlási kategória: 2B*). Klippek hiányában részleges emlőbesugárzás csak képalkotókkal megfelelően látható és identifikálható tumorágy („cavity visibility score”; $CVS \geq 3$) esetén végezhető (55). A klinikai céltérfogat (CTV) brachyterápiánál az eredeti tumornak megfelelő terület 2 cm-es biztonsági zónával (sugárterápiás biztonsági zóna = 20 mm – ép sebési szél mm-ben). (*ajánlási kategória: 2B*) (51). Brachyterápiánál további PTV-CTV kiterjesztés nem szükséges (PTV=CTV). Teleterápiánál a CTV-t frakciónkénti képvezérelt sugárkezelésnél további 0,5 cm-rel, képvezérlés nélkül 1 cm-rel javasolt kiterjeszteni a nagyobb beállítási pontatlanság és a légzés okozta elmozdulás miatt (52-53). A PTV-CTV kiterjesztés mértéke a központokban alkalmazott betegrögzítési és minőségellenőrzési protokollok függvényében egyedi megfontolást igényel. Teleterápiával végzett parciális emlőbesugárzás esetén frakciónkénti képvezérlés javasolt a céltérfogat kiterjesztésének csökkentése és a mellékhatások minimalizálása érdekében (*ajánlási kategória: 2B*).

Az optimális sugárterápia technikai feltételei: Az APERT-et kiszolgáltathatjuk szövetközi brachyterápiával, 3D-KRT-vel vagy IMRT-vel (46-49, 52-54, 56-57, 60-62). Egyszeri, nagy dózisú (1 x 20-21 Gy), intraoperatív elektron vagy alacsony energiájú (50 KV) röntgenterápiával végzett parciális emlőbesugárzás szignifikánsan emeli a helyi daganatkiújulás kockázatát, ezért alkalmazása nem javasolható a rutin betegellátás keretében (*ajánlási kategória: 2A*) (63-64). Akcelerált, hipofrakcionált kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak fokozott figyelembe vételével végezhető.

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

Dozírozás: Frakcionált HDR, ultrafrakcionált PDR vagy folyamatos LDR utántöltéses (after-loading) technika. LDR és PDR brachyterápiával a dózis 45-50 Gy, <1 Gy/óra dózisteljesítménnyel. Frakcionált HDR brachyterápiával 7 x 4,3 Gy, 8 x 4 Gy vagy 10 x 3,4 Gy, napi két kezeléssel (a frakciók között minimálisan 6 óra időközzel). Megfelelő dózishomogenitás (dózishomogenitási index; DHI >0,65) és legalább 90%-os céltérfogat lefedettség (coverage index; CI $\geq 0,9$), maximális bőrdózis < 70%. A dózis 3D-KRT-vel vagy IMRT-vel 9 x 4,1 Gy vagy 10 x 3,85 Gy, napi két kezeléssel. Dóziselőírás az ICRU pontra (izocentrum; 100%). PTV lefedettség: $V95_{PTV} = 100\%$ (a PTV-t a 95%-os izodózis felület lefedje).

III. Mellkasfal besugárzása:

Céltérfogat: Az operált mellkasfali terület a műtéti heggel és lebennyel, ha lehet a műtéti drain helye is.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei. Modern megavoltos készülék (nagyenergiájú foton-, elektronsugár) használata, CT-re alapozott besugárzás-tervezés, legalább 3D-KRT javasolt a tüdő és szív maximális kímélése érdekében. Tangenciális foton vagy direkt elektron mező(k) használata. Az egyenletes dóziseloszláshoz szükség esetén almezőket (szegmensek), kompenzátorokat (ékszűrők), illetve bolust vagy IMRT-t használhatunk.

A sugárkezelést ideális esetben a sebgyógyulást követően, a műtétől számított 4-6 héttel – de

maximum 12 héten belül – javasolt elkezdni (*ajánlási kategória: 2A*). Előzetes adjuváns kemoterápia után a sugárkezelést az utolsó kemoterápiás ciklust követő 3 hét kezelési szünet közbeiktatása után kezdjük (*ajánlási kategória: 2B*).

Dozírozás. Az alap dózis 45-50,4 Gy (1,8-2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), vagy 40-42,5 Gy (2,66-2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) (*ajánlási kategória: 2A*) (21, 26, 39). Akcelerált, hipofrakcionált kezelés a rizikószervek (szív, tüdő) dóziskorlátainak és a dózishomogenitás fokozott figyelembe vételével végezhető. Pozitív vagy közeli (<2 mm) sebési szél esetén a műtéti heggre adott „boost” dózis 10-16 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) lehet.

IV. Nyirokrégiók besugárzása:

A besugárzandó volumen definiálása függ az axilláris műtét típusától (örszem-nyirokcsomó biopszia vagy axilláris disszekció) és a hónalji nyirokcsomók patológiai státuszától. Az axilla 1-3. szintjeinek, a medialis supraclavicularis, és a parasternalis nyirokcsomó régiók kontúrozásához az anatómiai határokat kell követni (1-5). A legújabb európai ajánlás szerint a medialis supraclavicularis régió besugárzásánál ügyelni kell arra, hogy a nyaki ereket ne terheljük (4).

Céltérfogatok:

axilla 1. szint

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

axilla 3. szint

medialis supraclavicularis régió (axilla 4. szintnek is nevezik)

parasternalis régió

Konvencionális mezőelrendezések:

- *Elektív supraclavicularis mező:* supra- és infraclavicularis régió + az axilla csúcsa (axilla 3-4. szint),
- *Supraclavicularis-axillaris mező:* supra- és infraclavicularis régió + axilla (axilla 1-4. vagy 2-4. szint),
- *Parasternalis mező:* azonos oldali parasternalis terület minimálisan az első három bordaközzel.

Az optimális sugárterápia technikai feltételei:

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

Parasternalis régió: A parasternalis nyirokcsomók helyzetét az arteria mammaria interna lefutása jelzi. Mély tangenciális mezők alkalmazása kerülendő, mivel a kritikus szervek (szív, tüdő) sugárterhelése elkerülhetetlen. Szív és tüdő sugárterhelésének csökkentésére 3D-KRT vagy IMRT elengedhetetlen.

Dozírozás: 45-50,4 Gy (1,8-2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal), vagy 40 Gy (2,67 Gy/frakció, heti 5 alkalommal) (*ajánlási kategória: 2A*) (21, 26, 39)..

V. Lokoregionálisan előrehaladott emlőrák sugárkezelése:

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

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

Dozírozás. A céltérfogatok alap dózisa 50 Gy (2 Gy/frakció, heti 5 alkalommal). A maradék tumorokra további 10-26 Gy kiegészítő („boost”) besugárzás ajánlott.

Sugárterápiás kezelési irányelvek

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

I./1. *In situ lobularis carcinoma*

Sugárkezelés nem szükséges (*ajánlási kategória: 2A*).

I./2. *In situ ductalis carcinoma (DCIS)*

I./2./a. Emlőmegtartó műtét után a besugárzás általában ajánlott, mert 50 Gy a maradék emlőre minden rizikócsoporthoz 50-60%-kal csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát (*ajánlási kategória: 1*) (6-11, 14-15). Alacsony rizikójú betegeknél (jól differenciált elváltozás, necrosis nélkül vagy csekély mértékű necrosissal, legalább 10 mm-es biztonsági zóna, >60 éves kor) a sugárkezelés egyedi elbírálás alapján mellőzhető (*ajánlási kategória: 3*). A „boost” dózis jelentőségét még vizsgálják. Fiatal (≤ 45 év) betegeknél a kiemelt dózis megfontolandó (*ajánlási kategória: 2A*) (12-13). Parciális emlőbesugárzás DCIS esetén csak prospektív klinikai vizsgálat keretében végezhető (*ajánlási kategória: 3*) (58).

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

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

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

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

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

Emlőmegtartó kezelés kontraindikációi:

- előzetes sugárkezelés az emlőre vagy mellkasfalra,
- terhesség – amennyiben a posztoperatív sugárkezelést a terhesség alatt kellene adni,
- diffúz (malignitásra gyanús) mikrokalcifikáció,
- ismételt kimetszés (reexcízió) után is pozitív sebészi szél,
- kötőszöveti megbetegedés: scleroderma, lupus (relatív kontraindikáció),
- premenopauza ismert BRCA 1-2 mutációval (relatív kontraindikáció), mert nagy a lokális recidíva (második primer tumor) kockázata.

II./1./a. A maradék emlő besugárzása minden korcsoportban negyedére csökkenti a helyi daganatkiújulás kockázatát (*ajánlási kategória: 1*) (17-18, 28, 31, 34, 37). A sugárkezelés a 15-éves emlőrák-specifikus túlélést is jelentősen javítja – nyirokcsomó negatív betegeknél 5%-kal, nyirokcsomó pozitív betegeknél pedig 7%-kal (17). A gyorsított (akcelerált, hipofrakcionált) teljes emlő besugárzás (15 x 2,67 Gy) a konvencionális frakcionálás (50 Gy/5 hét) egyenértékű alternatívája, azonos lokális daganatmentességet biztosít, és nem emeli a késői mellékhatások gyakoriságát és súlyosságát (*ajánlási kategória: 1*) (21, 26, 38-39). Fiatal betegeknél, kemoterápia után és egyidejű regionális sugárkezelés és „boost” besugárzás adása esetén is alkalmazható (*ajánlási kategória: 2B*) (19, 21, 26, 30, 39). Idősebb (≥ 70 év), jó

prognózisú (I. stádium, negatív sebészi szél, hormonreceptor pozitív daganat) betegeknél a sugárkezelés elhagyása és egyedüli endokrin kezelés – a beteg informált beleegyezése mellett – mérlegelhető, mivel a sugárkezelés nem javítja a 10 éves teljes túlélést, de a helyi daganatkiújulás jelentősen magasabb arányáról (10 évnél RT nélkül 10% versus RT-vel 2%) és azok következményeiről a betegeket tájékoztatni kell (*ajánlási kategória: 2A*) (22, 27).

II./1./b. A tumorágy kezelése megemelt („boost”) dózissal nagy kockázatú betegeknél javítja a lokális tumor kontrollt (*ajánlási kategória: 1*) (40, 42, 44-45).

A kiegészítő dózis („boost”) indikációi (40-45):

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

- mikroszkóposan pozitív sebészi szél (ha reexcisio nem történt)
- közeli kimetszés (ép sebészi szél <2 mm)
- kiterjedt intraduktális komponens (EIC)
- ≤50 éves kor

Relatív indikáció (*ajánlási kategória: 2A*):

- ép sebészi szél ≥2 mm, de <5 mm
- nyirokérbetörés
- rosszul differenciált (grade 3) daganat
- mitotikus aktivitás index (MAI) > 10 (/10 NNL)
- pT≥3 cm

II./1./c. Akcelerált parciális emlő radioterápia (APERT) klinikai vizsgálaton kívül is választható alternatívája a teljes emlő besugárzásnak válogatott, alacsony kockázatú esetekben (58). Megfelelő technikával végzett szövetségi brachyterápiával a helyi daganatmentesség nem rosszabb, mint teljes emlő besugárzással és a késői mellékhatások aránya sem magasabb (*ajánlási kategória: 2A*) (46, 48, 56-57, 59, 61-62). A 3D-KRT-val vagy IMRT-vel végzett APERT-et választó betegeket a külső sugárkezelés lehetséges előnyeiről és kockázatairól informálni kell, figyelembe véve a kozmetikai eredmények és késői mellékhatások vonatkozásában teleterápiával végzett APERT-tel közölt ellentmondásos eredményeket (*ajánlási kategória: 2B*) (47, 49, 52-54, 57, 60).

Az APERT indikációi:

Alacsony kockázatú betegek, akiknél az APERT klinikai vizsgálaton kívül is választható kezelés (*ajánlási kategória: 2A*) (58):

- >50 éves kor és
- egygócú (unicentrikus és unifokális) invazív karcinóma és
- pT1-2 (≤30 mm) tumor méret és
- negatív sebészi szél és
- pN0 axillaris státusz (őrszem-nyirokcsomó biopsziával vagy axillaris disszekcióval) és
- EIC negatív tumor és
- nyirokér-betörés nincs

Megjegyzés: valamennyi feltétel egyidejű teljesülése szükséges.

Közepes kockázatú betegek, akiknél az APERT csak prospektív klinikai vizsgálat keretében vagy informált beleegyezést követően végezhető. Klinikai vizsgálaton kívüli alkalmazás esetén a betegeket tájékoztatni kell a hosszú távú eredmények hiányáról és ennek esetleges kockázatairól (*ajánlási kategória: 3*) (58):

- >40-50 éves kor
- unicentrikus, de multifokális (a primer tumortól 2 cm-en belüli) daganat
- DCIS
- pN1mi (mikrometasztázis)

Megjegyzés: egyetlen feltétel teljesülése elegendő.

Magas kockázatú betegek, akiknél az APERT ellenjavallt (*ajánlási kategória: 1*) (58):

- ≤40 éves kor,
- pT2 (>30 mm), pT3, pT4 tumor méret,
- pozitív sebészi szél,
- multicentrikus vagy multifokális (a primer tumortól 2 cm-en túl terjedő) daganat,
- EIC pozitív tumor,
- nyirokérbetörés pozitív,
- pNx (ismeretlen) vagy pN1a-2a-3a (1 vagy több makroszkópikus />2 mm/ pozitív nyirokcsomó) axillaris státusz,
- előzetes neoadjuváns kemoterápia után végzett emlőmegtartó műtét.

Megjegyzés: egyetlen feltétel teljesülése elegendő.

II./2. Mastectomia után a mellkasfal besugárzása

II./2./a. *pT1-2 pN0-1mi*: besugárzás nem szükséges, ha a tumor eltávolítása ép sebészi széllel történt (*ajánlási kategória: 1*). A mellkasfali besugárzás ugyan a lokális recidíva 5 éves arányát kismértékben (1,9%-ról 1,2%-ra) csökkenti, de az emlőrák-specifikus túlélést nem javítja (65).

II./2./b. *pT3 pN0*: mellkasfali besugárzás javasolt (*ajánlási kategória: 2A*) (66).

II./2./c. *pT1-2 pN1a-2a-3a*: lokoregionális sugárkezelés javasolt (*ajánlási kategória: 1*). A sugárkezelés a lokális recidívák 5 éves arányát ~15%-kal (1-3 pozitív nyirokcsomó esetén 17%-ról 3%-ra, 4 vagy több pozitív nyirokcsomó esetén 26%-ról 11%-ra) csökkenti és a 20-éves emlőrák-specifikus túlélést is 8-10%-kal javítja (65).

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

II./2./e. *Mastectomia után azonnali emlő helyreállítás*: a rekonstruált emlőt és mellkasfalat a fentiek szerint kezeljük.

II./3. Őrszem-nyirokcsomó biopszia után az axillaris-supraclavicularis régió besugárzása

II./3./1. *pN0-1mi(sn)*: Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó negativitása vagy mikrometasztázis esetén besugárzás nem szükséges (*ajánlási kategória: 2A*).

II./3./2. *pN1a(sn)*: Makrometasztatikus pozitív (>2 mm) őrszem nyirokcsomó esetén, amennyiben axillaris disszekció történik, a supraclavium (4. szint) és az axilla csúcsának (3. szint) sugárkezelése javasolt, az 1-2. szint besugárzása nem szükséges (*ajánlási kategória: 2A*). Amennyiben axillaris disszekció nem történik (ACOSOG Z011 feltételek szerint), úgy az axillaris, vagy az egyéni rizikó alapján egyéb régiós nyirokcsomók besugárzása is szükséges, mivel az el nem távolított nem-sentinel nyirokcsomókban az áttétes nyirokcsomók

előfordulási gyakorisága 27-38% (ajánlási kategória: 2B) (75, 80, 85). Az axillaris disszekció helyett végzett sugárkezelés regionális daganatmentesség és teljes túlélés tekintetében a műtéttel egyenértékű (ajánlási kategória: 1) (77, 82).

II./4. Axillaris lymphadenectomia után az axillaris-supraclavicularis régió besugárzása

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

II./4./b. *pN1a, 2a, 3a, pN3c* (azonos oldali supraclavicularis nyirokcsomó áttét): A supraclavium és az axilla csúcsának sugárkezelése javasolt (ajánlási kategória: 2A) (74, 79, 84). Megfelelő axillaris dissectio (≥ 6 eltávolított nyirokcsomó) esetén elektív supraclavicularis mező használata elégséges, az 1-2. szint besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2A).

II./4./c. *pNx* vagy *pN0*, de < 6 vizsgált nyirokcsomó (kivéve, ha őrszem nyirokcsomó biopszia történt): Elégtelen lymphadenectomia (< 6 feldolgozott nyirokcsomó) után a supraclavicularis-axillaris régió (2-3. szint) sugárkezelése egyedi megfontolás alapján ajánlott, de az 1. axillaris szint célzott besugárzása nem szükséges (ajánlási kategória: 2B).

II./5. Arteria mammaria interna menti nyirokcsomók sugárkezelése

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

II./5./b. *pN1a, pN2a, pN3a*: Négy vagy több pozitív axillaris nyirokcsomó esetén a parasternalis régió sugárkezelése javasolt, 1-3 pozitív nyirokcsomó esetén a rizikószervek terhelésének és parasternalis nyirokcsomó áttét kockázatának egyedi mérlegelése alapján megfontolható (ajánlási kategória: 2B) (74, 79, 81). A parasternalis nyirokcsomók elektív besugárzásának értéke még nem teljesen tisztázott, és a szív közelsége is óvatosságra inti a sugárterapeutákat. A klinikailag manifesztálódó parasternalis nyirokcsomó recidíva igen ritka ($< 1\%$) és az eddig közölt tanulmányok alapján a parasternalis nyirokcsomók besugárzásának teljes túlélést javító hatása ellentmondásos, ezért a régió rutinszerű elektív sugárkezelése még ellentmondásos (ajánlási kategória: 3) (74, 79, 81).

II./5./c. *pN1b, pN1c, pN2b, pN3b*: Szövettanilag igazolt mammaria interna őrszem-nyirokcsomó vagy klinikailag egyértelmű (CT, UH, MRI) parasternalis nyirokcsomó áttét esetén besugárzás javasolt negatív axillaris státusz esetén is (ajánlási kategória: 2A).

III. Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelés után

III./1. *Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelést követő emlőmegtartó műtét után*: Sugárkezelés a maradék emlőre minden esetben javasolt (ajánlási kategória: 1) (92, 101). Az 50 Gy alapdózist követően 10-16 Gy tumorágy „boost” is mérlegelendő (ajánlási kategória: 3). A kiegészítő dózissra határozott ajánlás nem adható, dönteni az alábbiakban felsorolt rizikótényezők alapján lehet: Az NSABP B-18 és B-27 vizsgálatokban emlőmegtartó műtétben és besugárzásban részesült betegek körében a helyi kiújulás aránya 10% körül volt (101). A kiújulás prediktora a nyirokcsomó pozitivitáson és a pCR hiányán kívül a fiatal (< 50 éves) életkor volt. Az MD Anderson Cancer Center hasonló betegcsoportjában az előrehaladott kiindulási stádium mellett a grade 3, hormon receptor negatív tumor, a nyirokér-betörés jelenléte, és a multifokális reziduális karcinóma, illetve közeli sebészi szél voltak prediktorai a helyi daganat kiújulásnak (92).

III./2. Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelést követő masztektómia után:

III./2./a. A mellkasfal sugárkezelése:

Kiindulási stádium II: Negatív sebési szél (és ypN0 axilláris státusz) esetén a sugárkezelés elhagyható (*ajánlási kategória: 2B*) (91-92, 94-100, 102). Pozitív sebési szél esetén 50-60 Gy (2Gy/nap) mellkasfali besugárzás javasolt (*ajánlási kategória: 2A*).

Kiindulási stádium III-IV: Neoadjuváns szisztémás kezelés, módosított radikális mastectómia és axillaris disszekció után 50-60 Gy (2Gy/nap) posztoperatív (adjuváns) mellkasfali sugárkezelés minden esetben javasolt (*ajánlási kategória: 2A*) (91-92, 94-100, 102). Mastitis carcinomatosa esetén széles biztonsági zónát kell alkalmazni.

III./2./b. A nyirokrégiók besugárzása:

az axilla kiindulási, neoadjuváns kezelést követő és műtéti (patológiai) státusza alapján határozható meg (*ajánlási kategória: 2B*) (91-92, 94-100, 102):

Kiindulási státusz	Neoadjuváns kezelés utáni státusz	Műtéti (patológiai) státusz	RT indikációja
cN0	cN0	ypN0 (sn)	RT nincs
cN0	cN0	ypN1 (sn)	ABD±RT vagy RT
cN1	cN0	ypN0	RT nincs
cN1	cN1	ypN1-2-3	RT

A neoadjuváns kezelést követő őrszemnyirokcsomó-biopsziával igazolt nyirokcsomó státusz esetén a követendő gyakorlat egyelőre vita tárgya. Általános felfogás, hogy amennyiben a kiindulási nyirokcsomó státusz klinikailag negatív, akkor a neoadjuváns kezelést követő sentinel nyirokcsomó negativitás megbízható adat, és a régiók besugárzására nincs szükség (*ajánlási kategória: 3*).

III./3. *Neoadjuváns kemoterápia után sem rezekálható daganat:* Lokoregionális sugárkezelés (50 Gy + 10-25 Gy „boost” a reziduális tumorokra) és további szisztémás kezelés, majd a radikális műtét elvégezhetőségének ismételt mérlegelése javasolt (*ajánlási kategória: 2A*) (86-90).

IV. Sugárkezelés emlőrekonstrukció után

IV./1. *Rekonstrukció szilikon implantátummal:* besugárzás végezhető, a dózisviszonyok lényegesen nem változnak. A capsularis contractura kockázata fokozott. Óvatos frakcionálással és mérsékelt dózissal (45-50,4 Gy, 1,8 Gy/frakció), bolus és kiegészítő dózis mellőzésével a kozmetikai eredmények jók (*ajánlási kategória: 2B*) (103-104). A hipofrakcionált kezelési sémák alkalmazása nem javasolt.

IV./2. *Rekonstrukció saját szövettel:* sugárkezelés a kozmetikai eredményt lényegesen nem rontja. A szilikon implantátumra vonatkozó megszorítások nem érvényesek (*ajánlási kategória: 2B*) (103-104). A hipofrakcionált kezelési sémák alkalmazása nem javasolt.

V. Besugárzás és szisztémás kezelés

V./1. Sugárkezelést a kemoterápia után adjuk (*ajánlási kategória: 2B*), de a műtét után a sugárkezelést 7 hónapon belül javasolt elvégezni (105, 109).

V./2. Herceptin kezelés a besugárzás alatt folytatható (*ajánlási kategória: 2B*) (105, 108).

V./3. Aromatáz inhibitorok a sugárkezeléssel együtt adhatóak (*ajánlási kategória: 2B*) (105-107, 109). A tamoxifen és a sugárkezelés együttes adása emelheti a grade 1 tüdő és emlő fibrózis arányát, de ennek klinikai relevanciája nem bizonyított, ezért együttes adásuk egyedi megfontolás tárgyát képezi (*ajánlási kategória: 3*) (105-107, 109).

VI. Ritka kórképek sugárkezelése.

VI./1. Okkult emlőrák (T0 N1-2 M0)

Okkult emlőrák (axillaris nyirokcsomó áttét kimutatható primer tumor nélkül) esetén az axillaris nyirokcsomókat el kell távolítani. Mastectomia után az axillaris-supraclavicularis régiót, megtartott emlőnél az emlőt és az axillaris-supraclavicularis régiót is besugarazzuk (*ajánlási kategória: 2B*) (114). A dózis 50 Gy, kiterjedt axillaris áttétnél erre a régióra még 10 Gy „boost” adható.

VI./2. Malignus phylloid tumor

A malignus phylloid tumort gyors lokális növekedés és nagy recidívakészség jellemzi. Az axillaris áttét gyakorisága alacsony (1,5%). A posztoperatív sugárkezelés értékéről kevés adat található, szükségességét illetően a vélemények megoszlanak (*ajánlási kategória: 2B*) (112). Mastectomia után pozitív vagy kérdéses sebészi szél esetén, illetve excízió után a maradék emlő 50 Gy dózisú besugárzása javasolt. Emlőmegtartó műtét esetén az alapdózis után 10-16 Gy „boost” is mérlegelendő (*ajánlási kategória: 3*) (112). Borderline tumoroknál egyedi mérlegelés szükséges.

VI./3. Primer emlősarcomák

Emlőmegtartó műtét után a maradék emlő 50 Gy-ig, a tumorágy 60-66 Gy-ig történő besugárzása javasolt (*ajánlási kategória: 2B*) (113). Carcinosarcoma esetén – pozitív axillaris nyirokcsomók mellett – a nyirokrégiók sugárkezelése is javasolt.

VI./4. Secunder sarcoma (angiosarcoma) a megtartott emlőben

Mastectomia után egyedi mérlegeléssel reirradiáció hiperfracionált sugárkezeléssel adható a mellkasfalra: napi kétszer 1,5 Gy (napi 2 frakció, közöttük legalább 6 órás intervallum) maximum 60 Gy összdózissal (*ajánlási kategória: 3*) (110-111).

VI./5. Emlő fibromatosis

Kezelése elsősorban sebészi. Amennyiben az elváltozás radikálisan nem távolítható el (R1 vagy R2 resectio) posztoperatív vagy definitív sugárkezelés végezhető 50-60 Gy dózisban (*ajánlási kategória: 2B*) (115).

VII. Lokoregionális recidívák sugárkezelése

VII./1. Azonos oldali emlő recidíva

VII./1./a. *Ún. „salvage” mastectomia (standard kezelés) után* – amennyiben előzetes sugárkezelés nem volt – posztoperatív sugárkezelés a primer kezelésben leírt ajánlások (II./2. pont) szerint (*ajánlási kategória: 2A*) (116). Előzetes teljes dózisú sugárkezelés után ismételt besugárzás maximum 40 Gy dózissal végezhető (*ajánlási kategória: 2B*).

VII./1./b. *Második emlőmegtartó műtét után* – amennyiben előzetes sugárkezelés nem volt – posztoperatív sugárkezelés a primer kezelésben leírt ajánlások (lásd II./1/a-b. pont) szerint (*ajánlási kategória: 2A*). Előzetes teljes dózisú sugárkezelés után ismételt sugárkezelés perioperatív, szövetközi brachyterápiával csökkentheti a második lokális recidíva kialakulásának kockázatát (*ajánlási kategória: 3*) (117-118, 120-122). A dózis HDR brachyterápiával 22-36 Gy (5-10 frakcióban), PDR brachyterápiával 45-50 Gy, LDR brachyterápiával 30-45 Gy.

VII./2. Mellkasfali recidíva

VII./2./a. *Ha az első műtét után adjuváns besugárzás nem volt:* az egész azonos oldali mellkasfalat sugarazzuk (*ajánlási kategória: 2B*) (116). Kis mezők használata nem ajánlatos, mert újabb recidívák esetén mezőillesztési gondokat okoz és a túldozírozás elkerülhetetlen.

Az összdózis 50–54 Gy, szokásos frakcionálás (2 Gy/nap) mellett. Excisio után a hegre még további 5×2 Gy „boost”-ot adhatunk. Kiterjedt, egymással összefolyó recidíváknál a besugárzás palliatív jellegű.

VII./2./b. *Ha az első műtét után adjuváns besugárzás volt:* az ismételt besugárzás lehetőségei erősen korlátozottak, mert a túldozírozás következménye necrosis, radiogén ulcus kialakulása lehet. Reirradiáció palliatív céllal, az előzetes sugárkezelés dózisától függő egyedi dozírozással (általában 30-40 Gy), kis mezőkből szoros illesztés nélkül végezhető (*ajánlási kategória: 3*) (116). Reirradiáció CORT (Combined Operative and Radiotherapeutic Treatment) technikával, HDR brachyterápiával is végezhető, melynek maximális dózisa 30 Gy, napi 2 Gy frakciódózissal (*ajánlási kategória: 3*) (119).

VII./3. Axilláris recidíva

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

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

VII./4. Supraclaviculáris áttét (recidíva)

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

VII./4./b. *Előzetes besugárzás után:* palliatív céllal maximálisan 30 Gy adható (*ajánlási*

kategória: 3).

VIII. Távoli áttétek sugárkezelése (IV. stádium)

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

Várhatóan kedvezőbb kórlefolyású extracraniális soliter- vagy oligo-metasztázisok (pl. mellékvese, csont, esetleg máj áttétek) esetén az extracraniális sztereotaxiás sugárkezelés bizonyos esetekben a műtéti ellátás (metastatectomia) alternatívája lehet.

VIII./1. Csont áttétek

VIII./1./a. *Szoliter áttét:* általában 10×3 Gy vagy 5×4 Gy, 1-2 hét alatt, esetleg 1×8 Gy (*ajánlási kategória: 2A*) (123).

VIII./1./b. *Multiplex áttét:* besugárzás célja a fájdalom csillapítása és a mozgás javítása, a kezelési idő legyen rövid ($1 \times 6-8$ Gy, $2 \times 4-5$ Gy, $5 \times 3-4$ Gy stb., nyílt mezős besugárzás a folyamat kiterjedésétől, illetve a mező nagyságától függően) (*ajánlási kategória: 2A*) (123). A multiplex csont áttétek palliatív kezelése nyitott radioaktív izotópokkal (Stroncium-89 klorid, Yttrium-90 EDTMP stb.) is végezhető (*ajánlási kategória: 2A*).

VIII./2. Agyi áttétek

Szoliter agyi áttét vagy oligometasztázis (2-4 góc) esetén egyedüli sztereotaxiás sugárkezelés javasolt 15-20 Gy dózisban, teljes agykoponya besugárzása nélkül (*ajánlási kategória: 2A*), mivel a teljes agykoponya besugárzás a túlélést nem javítja, de a kognitív funkciókat és az életminőséget rontja (124). Későbbiekben jelentkező soliter agyi kiújulások esetén a sztereotaxiás sugárkezelés megismételhető az előzetes céltérfogatok és dózisok figyelembe vételével. Multiplex (>4) vagy sztereotaxiás kezelésre nem alkalmas agyi áttét(ek) esetén teljes agykoponya besugárzás javasolt. A tünetek csökkentésére 10×3 Gy elegendő (*ajánlási kategória: 2A*). Jobb prognózisú esetekben és jó általános állapotú betegeknél 20×2 Gy az egész agyra, majd CT-alapú 3D konformális besugárzástervezéssel 5×2 Gy „boost” az érintett területre (*ajánlási kategória: 2A*) (123).

VIII./3. Mediastinalis áttét

Nyelőcső kompresszió, vena cava superior szindróma besugárzással megszüntethető, a dózis általában 10×3 Gy, két opponáló mezőből (*ajánlási kategória: 2B*) (123).

VIII./4. Bőr áttétek

Besugárzás a folyamat kiterjedése, a gócok száma és nagysága szerint (*ajánlási kategória: 2B*) (123).

VIII./5. Intraocularis és orbita áttét

CT alapú (lehetőség szerint 3-D konformális) besugárzástervezés, a dózis 10×3 Gy (*ajánlási kategória: 2B*) (123).

Bázisirodalom – Sugárterápiás evidenciák:

Céltérfogat meghatározás háromdimenziós konformális sugárkezeléshez:

1. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C és mtsai.: ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, version 1.1. *Radiother Oncol*. 2016 Jan 18. pii: S0167-8140(16)00009-8. doi:10.1016/j.radonc.2015.12.027.
2. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C és mtsai.: ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2015;114:3-10.
3. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN és mtsai.: Danish Breast Cancer Cooperative Group Radiotherapy Committee. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: national guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2013;52:703-10.
4. Verhoeven K, Weltens C, Remouchamps V és mtsai.: Vessel based delineation guidelines for the elective lymph node regions in breast cancer radiation therapy - PROCAB guidelines. *Radiother Oncol* 2015;114:11-6.
5. Li XA, Tai A, Arthur DW és mtsai.: Radiation Therapy Oncology Group Multi-Institutional and Multiobserver Study. Variability of target and normal structure delineation for breast cancer radiotherapy: an RTOG Multi-Institutional and Multiobserver Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:944-951.

Besugárzás emlőmegettartó műtét után:

DCIS sugárkezelése:

6. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL és mtsai.: 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.
7. Cutulli B, Bernier J, Poortmans P: Radiotherapy in DCIS, an underestimated benefit? *Radiother Oncol* 2014;112:1-8.
8. Cuzick J, Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-29.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Overview of randomised trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2010;41:162-177.
10. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A és mtsai.: 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.
11. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E és mtsai.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of protocol B-17. *Cancer* 1999;86:429-438.
12. Meattini I, Livi L, Franceschini D és mtsai.: Role of radiotherapy boost in women with ductal carcinoma in situ: A single-center experience in a series of 389 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:613-618.

13. Omlin A, Amichetti M, Azria D és mtsai.: Boost radiotherapy in young women with ductal carcinoma in situ: a multicentre, retrospective study of the Rare Cancer Network. *Lancet Oncol* 2006;7:652-656.
14. Polgár C, Kahán Z, Orosz Z és mtsai.: The role of radiotherapy in the conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Pathol Oncol Res* 2008;14:179-192.
15. Stuart KE, Houssami N, Taylor R és mtsai.: Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer* 2015;15:890.

Teljesemlő besugárzás:

16. Darby SC, Ewertz M, McGale P és mtsai.: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *New Engl J Med* 2013;368:987-988.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-1716.
18. Fisher B, Anderson S, Bryant J és mtsai.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *New Engl J Med* 2002;347:1233-1241.
19. Guenzi M, Blandino G, Vidili MG és mtsai.: Hypofractionated irradiation of infra-supraclavicular lymph nodes after axillary dissection in patients with breast cancer post-conservative surgery: impact on late toxicity. *Radiat Oncol* 2015;10:177
20. Haffty BG, Whelan T, Poortmans PM: Radiation of the internal mammary lymph nodes: Is there a benefit? *J Clin Oncol* November 30, 2015 DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6456
21. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA és mtsai.: The UK standardisation of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14:1086-1094.
22. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR és mtsai.: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31:2382-2387.
23. Kahán Z, Csenki M, Varga Z és mtsai.: The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:673-681.
24. Kahán Z, Varga Z, Csenki M és mtsai.: Törekvés a sugárterápia individualizálására emlőrákban: egyéni rizikóbecslés és egyénileg alkalmazott technikák. *Orv Hetil* 2007;148:833-841.
25. Kahán Zs., Jánváry L.: Az emlőrák sugárkezelése: a normális szövetek károsodásának kockázata. In: Magyar Sugárterápiás Társaság Technikai Fejlesztés és Klinikai Gyakorlat Szakbizottsága – A normális szövetek károsodása sugárkezelés alatt: tolerancia és kockázatsökkentés – Tudományos bizonyítékokra alapozott irányelvek (szerk.: Kahán Zs.) 2007;pp.16-26.
26. Koulis TA, Phan T, Olivetto IA: Hypofractionated whole breast radiotherapy: current perspectives. *Breast Cancer Targets and Therapy* 2015;7:363-370.
27. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL és mtsai.: Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266-273.
28. Litière S, Werutsky G, Fentiman IS és mtsai.: Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:412-419.

29. Mukesh MB, Barnett GC, Wilkinson JS és mtsai: Randomized controlled trial of intensity-modulated radiotherapy for early breast cancer: 5-year results confirm superior overall cosmesis. *J Clin Oncol* 2013;31:4488-4495.
30. Mulliez T, Veldeman L, van Greveling A és mtsai: Hypofractionated whole breast irradiation for patients with large breasts: A randomised trial comparing prone and supine positions. *Radiother Oncol* 2013;108:203-208.
31. NCCN Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer 2015. www.nccn.org
32. Nissen HD, Appelt AE: Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breast hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol* 2013;106:28-32.
33. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E és mtsai: Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: A systematic review of heart doses published during 2003 to 2013. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:845-853.
34. Polgár Cs, Major T, Fodor J: Korszerű sugárkezelés emlőmegtartó műtét után. *Orv Hetil* 2012;153:45-55.
35. Varga Z, Cserháti A, Rárosi F és mtsai: Individualized positioning for maximum heart protection during breast irradiation. *Acta Oncol* 2014;53:58-64.
36. Varga Z, Hideghéty K, Mezo T és mtsai.: Individual positioning: a comparative study of adjuvant breast radiotherapy in the prone versus supine position. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:94-100.
37. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L és mtsai.: 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.
38. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN és mtsai.: Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *New Engl J Med* 2010;513-520.
39. Yarnold J, Somaiah N, Bliss JM: Hypofractionated radiotherapy in early breast cancer: Clinical, dosimetric and radiogenomic issues. *Breast* 2015;24:S108-S113.

Tumorágy „boost” besugárzás:

40. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P és mtsai.: Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:47-56.
41. Polgár C, Fodor J, Major T és mtsai.: The role of boost irradiation in the conservative treatment of stage I-II breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2001;7:241-250.
42. Polgár C, Fodor J, Orosz Z és mtsai.: 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.
43. Polgár C, Jánváry L, Major T és mtsai: The role of high-dose-rate brachytherapy boost in breast-conserving therapy: Long-term results of the Hungarian National Institute of Oncology. *Rep Pract Oncol Radiother* 2010;15:1-7.
44. Polgár C, Major T: Current status and perspective of brachytherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2009;14:7-24.
45. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C és mtsai.: 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.

Akcelerált parciális emlőbesugárzás:

46. Arthur DW, Winter K, Kuske RR és mtsai: A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: Tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:467-473.

47. Formenti SC, Hsu H, Fenton-Kerimian M és mtsai: Prone accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery: Five-year results of 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:606-611.
48. Kamrava M, Kuske RR, Anderson B és mtsai: Outcomes of breast cancer patients treated with accelerated partial breast irradiation via multicatheter interstitial brachytherapy: The pooled registry of multicatheter interstitial sites (PROMIS) experience. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl. 3): 404-411.
49. Livi L, Meattini I, Marrazzo L és mtsai: Accelerated partial breast irradiation using intensitymodulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2015;51:451-463.
50. Major T, Gutiérrez C, Guix B és mtsai: Interobserver variations of target volume delineation in multi-catheter partial breast brachytherapy after open cavity surgery. *Brachytherapy* 2015;14:925-932.
51. Major T, Gutiérrez C, Guix B és mtsai: Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (II): Target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving open cavity surgery. *Radiother Oncol* 2016
<http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.006>
52. Mészáros N, Major T, Stelczer G és mtsai: Gyorsított, részleges külső emlőbesugárzás képvezérelt, intenzitásmodulált radioterápiával emlőmegtartó műtét után – Fázis II klinikai vizsgálat előzetes eredményei. *Magy Onkol* 2015;59:111-118.
53. Mózsai E, Mészáros N, Major T, és mtsai: Accelerated partial breast irradiation with external beam three-dimensional conformal radiotherapy: 5-year results of a prospective phase II clinical study. *Strahlenther Onkol* 2014;190:444-450 .
54. Olivetto IA, Whelan TJ, Parpia S és mtsai: Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013;31:4038-4045.
55. Petersen RP, Truong PT, Kader HA és mtsai: Target volume delineation for partial breast radiotherapy planning: clinical characteristics associated with low interobserver concordance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:41-48.
56. Polgár C, Fodor J, Major T és mtsai: Breast-conserving therapy with partial or whole breast irradiation: Ten-year results of the Budapest randomized trial. *Radiother Oncol* 2013;108:197-202.
57. Polgár Cs, Major T, Fodor J: Gyorsított részleges emlőbesugárzás helye a korai emlőrák kezelésében. *Onkológia* 2014;3:143-152.
58. Polgár C, van Limbergen E, Pötter R és mtsai.: Patient selection for accelerated partial breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery: Recommendations of the Groupe Européen de Curiothérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2009;94:264-273.
59. Shah C, Antonucci JV, Wilkinson JB és mtsai: Twelve-year clinical outcomes and patterns of failure with accelerated partial breast irradiation versus whole-breast irradiation: Results of a matched-pair analysis. *Radiother Oncol* 2011;100:210-214.
60. Shah C, Wilkinson JB, Lanni T és mtsai: Five-year outcomes and toxicities using 3-dimensional conformal external beam radiation therapy to deliver accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 2013;13:206-211.
61. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R és mtsai: Accelerated partial breast irradiation: 5-year results of the German-Austrian multicenter phase II trial using interstitial multicatheter brachytherapy alone after breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:17-24.

62. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, és mtsai: Accelerated partial breast irradiation (APBI) using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole breast irradiation with boost after breast conserving surgery for low risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:229-238.
63. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M és mtsai: Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet* 2014;383:603-613.
64. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P és mtsai: Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269-1277.

Besugárzás mastectomia után:

65. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;383:2127-2135.
66. Fodor J, Major T, Polgár Cs: Sugárkezelés mastectomia után: Evidenciák és nyitott kérdések. *Onkológia* 2014;2:35-39.
67. Fodor J, Polgár C, Major T és mtsai.: 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.
68. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C és mtsai.: 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.
69. Overgaard M., Hansen P.S., Overgaard J és mtsai.: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *New Engl J Med* 1997;337:949-955.
70. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J és mtsai.: 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.
71. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J: Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-253.
72. Poortmans P: Postmastectomy radiation in patients with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet* 2014;383:2104-2105.
73. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ és mtsai.: 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.

Regionális sugárkezelés:

74. Budach W, Bölke E, Kammers K és mtsai.: Adjuvant radiation therapy of regional lymph nodes in breast cancer – a meta-analysis of randomized trials – an update. *Radiat Oncol* 2015;10:258.
75. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME és mtsai: Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a

randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-1310.

76. Fodor J, Major T, Tóth J és mtsai.: 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.
77. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B és mtsai.: 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.
78. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M és mtsai.: 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.
79. Poortmans P, Collette S, Kirkove C és mtsai.: Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *New Engl J Med* 2015;373:317-327.
80. Sávolt Á, Musonda P, Mátrai Z és mtsai.: Az axilla optimális kezelése pozitív őrszemnyirokcsomó esetén korai invazív emlőrákban: Az OTOASOR vizsgálat előzetes eredményei. *Orv Hetil* 2013;154:1934-1942.
81. Thorsen LBJ, Offersen BV, Dano H és mtsai.: DBCG-IMN: A population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* November 23, 2015 DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6456
82. Veronesi U, Orecchia R, Zurrida S és mtsai.: Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:383-388.
83. 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.
84. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR és mtsai.: Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *New Engl J Med* 2015;373:307-316.
85. Zhu L, Jin L, Li S és mtsai.: Which nomogram is best for predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients? A meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:783-795.

Lokoregionálisan előrehaladott emlőrák sugárkezelése:

86. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA és mtsai.: Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:474-484.
87. Brito RA, Valero VV, Buzdar AU és mtsai.: Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001;19:628-633.
88. Chia S, Swain SM, Byrd DR és mtsai.: Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:786-790.
89. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N és mtsai.: Factors that predict early treatment failure for patients with locally advanced (T4) breast cancer. *Br J Cancer* 2008;98:1745-1752.
90. Woodward WA, Buchholz TA: The role of locoregional therapy in inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 2008;35:78-86.

Sugárkezelés neoadjuváns szisztémás kezelés után:

91. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L és mtsai: Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002;20:17-23.
92. Chapman CH, Jagsi R: Postmastectomy Radiotherapy After Neoadjuvant Chemotherapy: A Review of the Evidence. *Oncology (Williston Park)*. 2015; 29:657-666.
93. Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK és mtsai: Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004;22:2303-2312.
94. Cortazar P, Zhang L, Untch M és mtsa: Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.
95. Fowble BL, Einck JP, Kim DN és mtsa: Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II-III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:494-503.
96. Garg AK, Buchholz TA: Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1434-1440.
97. Garg AK, Strom EA, McNeese MD és mtsai: T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:138-145.
98. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A brief summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)* 2015;10:124-130.
99. Huang EH, Tucker SL, Strom EA és mtsai: Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-4699.
100. Huang EH, Tucker SL, Strom EA és mtsai: Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:351-357.
101. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ és mtsa: Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2012;30:3960-3966.
102. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH és mtsai: Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-1009.

Sugárkezelés emlőrekonstrukció után:

103. Fodor J, Gulyás G, Polgár Cs és mtsai.: Sugárterápia és halasztott emlőhelyreállító műtét implantátummal: az összeférhetőség vizsgálata. *Magy Onkol* 2002;46:323-326.
104. Fodor J, Gulyás G, Polgár Cs és mtsai.: Sugárterápia és emlőhelyreállító műtét: az összeférhetőség kérdése. *Orv Hetil* 2003;144:549-555.

Besugárzás és szisztémás kezelés együttes adása:

105. Adamovicz K, Marczevska M, Jassem J: Combining systemic therapies with radiation in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2009;35:409-416.
106. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ és mtsai.: Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 2004;91:1251-1260.

107. Cecchini MJ, Yu E, Potvin K és mtsai: Concurrent or sequential hormonal and radiation therapy in breast cancer: A literature review. *Cureus* 2015;7(10): e364. DOI 10.7759/cureus.364
108. Marinko T, Dolenc J, Biban-Jakopin C: Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. *Radiol Oncol* 2014;48:105-112.
109. Varga Z, Cserhádi A, Kelemen G és mtsai: Role of systemic therapy in the development of lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1109-1116.

Ritka kórképek sugárkezelése:

110. Depla AL, Scharloo-Karels CH, de Jong MA és mtsai.: Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2014;50:1779-1788.
111. Fodor J, Orosz Z, Szabó É és mtsai.: Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: Our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:499-504.
112. Guillot E, Couturaud B, Reyat F és mtsai.: Management of phyllodes breast tumors. *Breast J* 2011;17:129-137.
113. Lahat G, Lev D, Gerstenhaber F és mtsai.: Sarcoma of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12:1045-1051.
114. Masinghe SP, Faluyi OO, Kerr GR és mtsai.: Breast radiotherapy for occult breast cancer with axillary nodal metastases – does it reduce the local recurrence rate and increase overall survival? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:95-100.
115. Shickman R, Leibman AJ, Handa P és mtsai.: Mesenchymal breast lesions. *Clin Radiol* 2015;70:567-575.

Lokoregionális recidívák sugárkezelése:

116. Fodor J, Major T, Polgár C és mtsai.: Prognosis of patients with local recurrence after mastectomy or conservative surgery for early-stage invasive breast cancer. *The Breast* 2008;17:302-308.
117. Hannoun-Levi JM, Resch A, Kauer-Dorner D, és mtsai: Accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy as second conservative treatment for ipsilateral breast tumour recurrence: Multicentric study of the GEC-ESTRO Breast Cancer Working Group. *Radiother Oncol* 2013;108:226-231.
118. Kuerer HM, Arthur DW, Haffty BG. Repeat breast-conserving surgery for in-breast local breast carcinoma recurrence: the potential role of partial breast irradiation. *Cancer* 2004; 100: 2269-2280.
119. Mayer Á, Naszály A, Patyánik M és mtsai.: Perioperative brachytherapy for pretreated chest wall recurrence of breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2002;178:633-636.
120. Polgár Cs, Major T, Sulyok Z és mtsai: Második emlőmegtartó műtét és ismételt besugárzás szövetközi nagy dózisteljesítményű brachyterápiával az emlőrák lokális kiújulásának kezelésére – 5 éves eredmények. *Magy Onkol* 2012;56:68-74.
121. Polgár C, Sulyok Z, Major T és mtsai.: Reexcision and perioperative high-dose-rate brachytherapy in the treatment of local relapse after breast conservation: an alternative to salvage mastectomy. *J Contemp Brachyther* 2009;3:131-136.
122. Resch A, Fellner C, Mock U és mtsai.: Locally recurrent breast cancer: pulsed dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy – a second chance to preserve the breast. *Radiology* 2002;225:713-718.

Távoli áttétek besugárzása:

- 123.** Polgár Cs: A palliatív sugárkezelés indikációi. LAM 2003;13:373-378.
- 124.** Sahgal A, Aoyama A, Kocher M és mtsai: Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;91:710-717.