Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

Treatment Outcome and Skin Complications in Tumor Bed Boost Radiotherapy Using Photons or Electrons in Breast Cancer Patients after Breast-Conserving Surgery

D. Fazilat-panah (MD)[1], A. Shabestani Monfared (MD)[1], M. H. Emranpour (MD)[1], F. Attarian (MSc)[2], M. S. Fatemi (MD)[1], S. A. Javadinia (MD)[*3]

1.Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran.
2.Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences, Torbat Heydariyeh, I.R.Iran.
3.Non-Communicable Diseases Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I.R.Iran.

***Corresponding Author: S. A. Javadinia (MD)**
Address: Non-Communicable Diseases Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, I.R.Iran.
Tel: +98 (51) 44665724. **E-mail:** Javadinia.alireza@gmail.com

Article Type
Research Paper

ABSTRACT

Background and Objective: In patients with breast cancer, the administration of an additional dose of radiotherapy to the tumor bed after breast treatment is associated with a decrease in local recurrence. Electron source is mainly used due to proper dose distribution and lack of skin irradiation. Nevertheless, access to electrons is not possible in all medical centers. Therefore, continuing treatment using smaller photon fields may be a reasonable option. The aim of this study is to investigate and compare the outcome of treatment and skin complications in tumor bed boost radiotherapy using photons or electrons in breast cancer patients after breast-conserving surgery.

Methods: In this retrospective cohort, 280 patients with non-metastatic breast cancer who underwent breast-conserving surgery and adjuvant radiotherapy were included in the study. After whole breast radiotherapy with conventional regimen (50 Gy in 25 sessions), the patients underwent tumor bed boost with electrons or photons (with a dose of 10 Gy in 5 sessions) (electron: 145 people, photon: 135 people). Survival values, cosmetic results (Harvard Harris criteria) and skin toxicity (5th edition of General Toxicity Criteria and Adverse Effects) were compared between the two groups during the follow-up of patients.

Findings: Recurrence-free survival in the same breast was not significantly different in two groups (recurrence-free survival in photon boost 95% (with a 95% confidence interval between 9% and 97%) and electron boost 93% (with a 95% confidence interval between 79% and 97) (p=0.69). There was no difference between radiotherapy-induced dermatitis and subcutaneous toxicity at the end of the treatment between the two treatment groups. However, one month after the end of the treatment, the cases of severe radiotherapy-induced dermatitis were higher in the photon treatment group (88% vs. 65.5%, p=0.007). However, the subcutaneous toxicity 2 months after the end of treatment was significantly higher in the electron boost group (0% vs. 7.5%, p<0.05). Mild pain in the same breast 6 months after the end of the treatment was higher in the photon treatment group (0% vs. 8.9%, p<0.001).

Conclusion: Based on the results of the present study, using an electron or photon source to boost the dose to the tumor bed following whole breast radiotherapy in breast cancer patients undergoing breast-conserving surgery is associated with similar treatment results in terms of recurrence in the same breast. Of course, the toxicity profile, especially the skin toxicity, is different between the two approaches.

Received: Apr 23rd 2023
Revised: Jun 21st 2023
Accepted: Jul 26th 2023

Keywords: *Breast Cancer, Tumor Bed Boost Radiotherapy, Adjuvant Radiotherapy, Photon, Electron*.

Cite this article: Fazilat-panah D, Shabestani Monfared A, Emranpour MH, Attarian F, Fatemi MS, Javadinia SA. Treatment Outcome and Skin Complications in Tumor Bed Boost Radiotherapy Using Photons or Electrons in Breast Cancer Patients after Breast-Conserving Surgery. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2024; 26: e16.

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

پیامد درمان و عوارض پوستی در تشدید دوز رادیوتراپی بستر تومور با استفاده از فوتون یا الکترون در مبتلایان به سرطان پستان بعد از جراحی حفظ پستان

دانیال فضیلت پناه (MD)[۱]، علی شبستانی منفرد (MD)[۱]، محمدحسن عمران پور (MD)[۱]، فهیمه عطاریان (MSc)[۲]، مائده سادات فاطمی (MD)[۱]، سید علیرضا جوادی نیا (MD)[۳*]

۱. مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
۲. گروه اپیدمیولوژی و آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران
۳. مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

چکیده

سابقه و هدف: در بیماران مبتلا به سرطان پستان، تجویز دوز اضافه رادیوتراپی به بستر تومور بعد از درمان تمام پستان با کاهش عود موضعی همراه است. منبع الکترون عمدتاً به دلیل توزیع دوز مناسب و عدم پرتوگیری پوست استفاده می‌شود. هر چند که دسترسی به الکترون در تمامی مراکز امکان پذیر نمی‌باشد. لذا ادامه درمان با استفاده فیلدهای کوچک‌تر فوتون ممکن است یک گزینه منطقی باشد. هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه پیامد درمان و عوارض پوستی در تشدید دوز رادیوتراپی بستر تومور با استفاده از فوتون یا الکترون در مبتلایان به سرطان پستان بعد از جراحی حفظ پستان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این کوهورت گذشته نگر، ۲۸۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک که تحت جراحی حفظ پستان و رادیوتراپی ادجوانت قرار گرفته بودند، به صورت در دسترس به مطالعه وارد شدند. بیماران بعد از رادیوتراپی تمام پستان با رژیم کانونشنال (۵۰ گری در ۲۵ جلسه)، تحت تشدید دوز به بستر تومور با الکترون یا فوتون (با دوز ۱۰ گری طی ۵ جلسه) قرار گرفتند (الکترون: ۱۴۵ نفر، فوتون: ۱۳۵ نفر). مقادیر بقا، نتایج زیبایی (معیار هاروارد هریس) و سمیت پوستی (ویرایش ۵ معیارهای سمیت عمومی و عوارض جانبی) با پیگیری بیماران بین دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: بقای بدون عود در همان پستان در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (بقای بدون عود در بوست فوتون ۹۵٪ (با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۹٪ تا ۹۷٪) و بوست الکترون ۹۳٪ (با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۷۹٪ تا ۹۷٪) (p=۰/۶۹). درماتیت ناشی از رادیوتراپی و سمیت زیرجلدی در اتمام درمان بین دو گروه درمانی اختلافی نداشت. با این حال، یک ماه پس از اتمام درمان موارد درماتیت شدید ناشی از رادیوتراپی در گروه درمانی فوتون بیشتر بود (۸۸٪ در مقابل ۶۵/۵٪، p=۰/۰۰۷). اگرچه سمیت زیرجلدی ۲ ماه بعد از اتمام درمان در گروه بوست الکترون به طور معنی‌داری بیشتر بود (۰٪ در مقابل ۷/۵٪، p<۰/۰۵). درد خفیف همان پستان ۶ ماه بعد از اتمام درمان در گروه درمانی فوتون بیشتر بود (۰٪ در مقابل ۸/۹٪، p<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر، استفاده از منبع الکترون و یا فوتون جهت تشدید دوز بستر تومور به دنبال رادیوتراپی تمام پستان در بیماران مبتلا به سرطان پستان تحت جراحی حفظ پستان با نتایج درمانی مشابه از نظر عود در همان پستان همراهی دارد. البته پروفایل سمیت به خصوص سمیت پوستی در بین دو رویکرد متفاوت می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کانسر پستان، تشدید دوز بستر تومور، رادیوتراپی ادجوانت، فوتون، الکترون.

دریافت: ۱۴۰۲/۲/۳
اصلاح: ۱۴۰۲/۳/۳۱
پذیرش: ۱۴۰۲/۵/۴

استناد: دانیال فضیلت پناه، علی شبستانی منفرد، محمدحسن عمران پور، فهیمه عطاریان، مائده سادات فاطمی، سید علیرضا جوادی نیا. پیامد درمان و عوارض پوستی در تشدید دوز رادیوتراپی بستر تومور با استفاده از فوتون یا الکترون در مبتلایان به سرطان پستان بعد از جراحی حفظ پستان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۳؛ ۲۶: e۱۶.

▣ این مقاله مستخرج از طرح تحقیقاتی به شماره ۹۹۱۰۲۱۸ دانشگاه علوم پزشکی بابل می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر سید علیرضا جوادی نیا
آدرس: سبزوار، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر. تلفن: ۰۵۱-۴۴۶۶۵۷۲۴ رایانامه: Javadinia.alireza@gmail.com

مقدمه

کانسر پستان یک معضل عمده بهداشتی در سراسر دنیاست که از شیوع بالایی در ایران و جهان برخودار می‌باشد به طوری که به عنوان شایع‌ترین بدخیمی زنان طبقه بندی می‌شود (۱). درمان سرطان پستان یک موضوع چند رشته‌ای (Multidisciplinary) می‌باشد که ترکیبی از جراحی، رادیوتراپی، شیمی‌درمانی و هورمون درمانی را شامل می‌شود (۲). جراحی حفظ پستان و به دنبال آن رادیوتراپی تمام پستان چندین دهه است که جایگزین ماستکتومی در بیماران کانسر پستان موضعی (بدون متاستاز) شده و به عنوان درمان قطعی این بیماران مطرح می‌شود (۴و۳).

در زنان مبتلا به کانسر پستان که تحت عمل جراحی حفظ پستان قرار گرفته‌اند، فارغ از وجود و یا عدم وجود درگیری غدد لنفاوی رژیونال، رادیوتراپی تمام پستان با کاهش میزان عود لوکال و همچنین رفع نیاز به ماستکتومی همراهی دارد (۸–۵). در متاآنالیز صورت پذیرفته توسط گروه کارآزمایی بالینی سرطان پستان اولیه، نتایج نشان داده است که رادیوتراپی پستان بعد از عمل جراحی حفظ پستان با کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان پستان همراهی دارد (۹).

رادیوتراپی کانسر پستان که تحت عمل جراحی حفظ پستان قرار گرفته‌اند Gy ۶۶–۶۰ طی ۷/۵–۶ هفته می‌باشد که به طور معمول در دو بخش Gy ۵۰–۴۵ به کل پستان در ۲۵ جلسه، روزانه از Gy ۱/۸ تا ۲ طی پنج هفته و سپس با Gy ۱۶–۱۰ به بستر تومور تجویز می‌گردد (۵و۲). با توجه به اینکه بیشترین میزان عود در پستان مبتلا در اطراف بستر تومور رخ می‌دهد، تجویز دوز افزایش یافته به بستر تومور (Tumor Bed Boost) با کاهش قابل ملاحظه عود موضعی همراهی دارد. دوز تشدید یافته می‌تواند با استفاده از پرتوتابی خارجی (External Beam Irradiation)، براکی تراپی (Brachytherapy) و رادیوتراپی حین عمل (Intraoperative Radiation Therapy= IORT) تجویز گردد (۸) که روش مرسوم استفاده از پرتو درمانی خارجی بدین منظور می‌باشد (۱۳–۹). در هر کدام از این رویکردهای رادیوتراپی (خارجی و یا داخل حفره‌ای)، امکان استفاده از پرتوهای الکترونی و یا فوتونی با هدف تشدید دوز بستر تومور وجود داشته که با در نظر گرفتن عمق نسبتاً کم بستر تومور، سایز میدان مناسب، حفاظت بهتر ارگان‌های سالم و توزیع دوز مناسب، در اغلب موارد رادیوتراپی خارجی با استفاده از الکترون مبنای تشدید دوز بستر تومور می‌باشد (۹) و این امر (استفاده از فوتون به جای الکترون) در کشور ایران به علت در دسترس نبودن الکترون در تمام مراکز، بسیار حائز اهمیت می‌باشد که از دلایل اهمیت پرداختن به این موضوع مطالعه می‌باشد زیرا در برخی از مطالعات مانند مطالعه Kovacs و همکاران و Toscas و همکاران (۱۵و۱۴) و استفاده از فوتون نسبت به الکترون ارجح بوده و نتایج بهتری حاصل گردید. حال آنکه در برخی مطالعات دیگر، مانند مطالعات Rajan و همکاران و Verhoeven و همکاران هیچ تفاوتی برای بوست با الکترون یا فوتون قائل نشد (۱۶و۱۳).

البته جهت بهره مندی از این پرتوهای الکترونی نیاز به شتاب دهنده با انرژی بالا می‌باشد که با توجه به هزینه‌های قابل ملاحظه این دستگاه‌ها، دسترسی وسیع به آن‌ها برای تمامی بیماران وجود ندارد. لذا ادامه درمان با استفاده از فوتون با فیلدهایی محدود یک گزینه منطقی می‌باشد. این در حالی است که شواهدی در خصوص استفاده از فیلد فوتون به جای تک فیلد الکترون وجود ندارد. بنابراین منبع الکترون عمدتاً به دلیل توزیع دوز مناسب و عدم پرتوگیری پوست به طور روتین استفاده می‌شود. هر چند به دلیل عدم دسترسی به الکترون در تمامی مراکز ایران، استفاده از الکترون امکان‌پذیر نمی‌باشد. لذا ادامه درمان با استفاده از فیلدهای کوچک‌تر فوتون ممکن است یک گزینه منطقی باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی و مقایسه پیامد درمان و سمیت در تشدید دوز رادیوتراپی بستر تومور با استفاده از فوتون یا الکترون در مبتلایان به سرطان پستان بعد از جراحی حفظ پستان می‌باشد.

مواد و روش ها

در این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد IR.MUBABOL.REC.1399.234، ۲۸۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک، تحت جراحی حفظ پستان و رادیوتراپی ادجوانت مراجعه کننده به بیمارستان شهید رجایی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بابل، طی سال ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰ که حداقل یک سال از اتمام رادیوتراپی آن‌ها گذشته بود، به صورت در دسترس به مطالعه وارد شدند. بیماران بعد از رادیوتراپی تمام پستان با رژیم کانونشنال (۵۰ گری در ۲۵ جلسه)، تحت تشدید دوز به بستر تومور با الکترون یا فوتون (با دوز۱۰ گری طی ۵ جلسه) قرار گرفتند (گروه دریافت کننده الکترون: ۱۴۵ نفر، گروه دریافت کننده فوتون: ۱۳۵ نفر). مقادیر بقا، نتایج زیبایی (معیار هاروارد هریس) و سمیت پوستی (ویرایش ۵ معیارهای سمیت عمومی و عوارض جانبی) با پیگیری بیماران بین دو گروه مقایسه شد. بیماران دریافت کننده الکترون، بعد از دریافت ۲۵ جلسه رادیوتراپی، جهت دریافت Boost به سایر مراکز دارای الکترون از جمله مراکز مختلف تهران یا ساری ارجاع شدند و به روش توصیه شده در منابع انکولوژی در RTOG به طور یکسان درمان شدند و در پرونده انکولوژی بیماران، مشاهدات ثبت شد. بیماران از نظر نوع تشدید دوز بستر تومور بعد از رادیوتراپی تمام پستان ارزیابی شدند. بیماران تحت تشدید دوز به بستر تومور با الکترون و یا فوتون بعد از رادیوتراپی تمام پستان با دوز ۱۰ گری (طی ۵ جلسه) قرار گرفتند و از نظر عود در

کوآدرانت درگیر، عود در پستان مقابل و یا عود در سایر نواحی (شامل متاستاز دور دست) در کنار سمیت دیررس پوستی و بافت پستان، نتایج زیبایی و سمیت دیررس پوستی نیز به ترتیب با استفاده از معیارهای تغییر یافته زیبایی هاروارد هریس (Harvard Harris Cosmetic Scale) (۱۷) و ویرایش ۵ معیارهای سمیت عمومی و عوارض جانبی (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v.5) (۱۸) توسط متخصص رادیوانکولوژی ارزیابی و در پرونده انکولوژی بیماران ثبت و پیگیری شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل رضایت به شرکت در مطالعه، سن زیر۷۰ سال، انجام جراحی حفظ پستان، دریافت کلیه مراحل درمان رادیوتراپی ادجوانت به صورت خارجی و دریافت رادیوتراپی ادجوانت با دوز روزانه کانونشنال (دو گری) بودند. معیارهای عدم ورود به مطالعه شامل سابقه دریافت رادیوتراپی پیش از ابتلا به بدخیمی، انجام رادیوتراپی داخل حفره ای حین جراحی (با هدف تشدید دوز بستر جراحی و یا درمان قطعی)، داشتن بیماری‌های خود ایمنی با درگیری پوست (بیماری لوپوس اریتماتو و یا اسکلرودرمی) و دریافت دوزی بیشتر از ۱۰ گری برای مرحله بوست بودند.

رادیوتراپی در مطالعه حاضر با تکنیک رادیوتراپی سه بعدی کانفورمال (3D Conformal Radiotherapy/3DCRT) و مبتنی بر اطلاعات سی تی اسکن انجام پذیرفت. برای بیماران، قبل از رادیوتراپی، سیمولاسیون با CT Scan در وضعیت سوپاین و بر روی تخت مخصوص جهت رادیوتراپی پستان انجام شد. در طی سی تی اسکن، بازوی سمت پستان درگیر به بالای سر قرار گرفته به طوری که شانه در زاویه۹۰ تا ۱۲۰ درجه قرار گرفت (دست بیمار در وضعیت Abduction و External Rotation قرار گرفت. برای بیمار از ایجاد چین‌های پوستی در ناحیه سوپراکلاو جلوگیری کرده و ۱۰ تا ۱۵ درجه به تخت زاویه داده تا ناحیه دیواره قفسه سینه با تخت موازی شود. در بیماران کاندید درمان رادیوتراپی غدد لنفاوی سوپراکلاویکولار و سطح سه آگزیلا، صورت بیمار به سمت مقابل چرخانده شد تا مندیبل و نخاع از فیلد سوپراکلاویکولار خارج گردد. محدوده پستان جهت رادیوتراپی تمام پستان با استفاده از راهنمای بالینی RTOG مشخص گردید (۱۱). بستر تومور برای تجویز تشدید دوز آن با استفاده از کلیپس قرار داده شده در حفره جراحی طی جراحی حفظ پستان و یا با کمک اطلاعات حاصل از تصویربرداری‌های قبل از جراحی (سونوگرافی پستان و ماموگرافی) برای آن دسته از بیمارانی که فاقد کلیپس بودند، مشخص شد.

رادیوتراپی تمام پستان در تمام بیماران با استفاده از دستگاه شتاب دهنده فوتون MV ۶ (دستگاه Compact ساخت شرکت Elekta، سوئد) با کمک دو فیلد تانژانت مقابل انجام پذیرفت. جهت تجویز تشدید دوز بستر تومور، در بیماران تحت درمان با فوتون درمان با استفاده از دو فیلد تانژانت محدود مقابل و در بیماران تحت درمان با الکترون درمان با تک فیلد قدام (که انرژی الکترون بر اساس عمق و سایز توده تعیین شده) تجویز شد. دوز درمان جهت رادیوتراپی تمام پستان، ۵۰ گری بود که با دوز روزانه ۲ گری طی پنج هفته تجویز گردید. تشدید دوز به میزان ۱۰ گری به بستر تومور با استفاده از فوتون و یا الکترون تجویز شد.

عود در کوآدرانت درگیر، عود در پستان مقابل و یا عود در سایر نواحی (شامل متاستاز دور دست) به ترتیب به مفهوم کشف شواهد بازگشت بیماری در مناطق مذکور که با استفاده از بررسی آسیب شناسی به تایید رسیده باشد (به جز متاستاز متعدد دور دست که تایید تصویربرداری کفایت می‌کند) در نظر گرفته شد. نتایج زیبایی و سمیت دیررس پوستی نیز به ترتیب با استفاده از معیارهای تغییر یافته زیبایی هاروارد هریس (Harvard Harris Cosmetic Scale) و ویرایش ۵ معیارهای سمیت عمومی و عوارض جانبی (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v.5) ارزیابی شدند (۱۲).

داده‌ها به نرم افزار STATA 14 وارد شدند. ضمن ارائه آمار توصیفی با استفاده از میانگین، انحراف معیار، فراوانی و درصد، آنالیز تحلیلی با استفاده از آزمون تی مستقل (جهت مقایسه داده‌های کمی) و آزمون دقیق فیشر (جهت مقایسه داده‌های کیفی) انجام شد. آنالیز بقا با استفاده از آزمون لاگ رنک و ارائه منحنی‌های کاپلان مایر انجام پذیرفت و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۲۸۰ بیمار واجد شرایط وارد شدند. میانگین سنی بیماران ۱۱/۱±۴۷/۵ سال (حداقل ۲۶ و حداکثر ۶۹ سال) بود. میانگین سن در گروه فوتون ۱/۰۲±۴۷/۵۴ و در گروه الکترون ۰/۹۱±۴۷/۷۲ سال بود و میانگین اندازه تومور در گروه فوتون ۰/۰۸±۲/۵۸ و در گروه الکترون۰/۱۱±۲/۵۸ بود. در طول مطالعه ۹۵۹۴ بیمار تحت پیگیری بودند، ۹ بیمار (۳/۲۱٪) از کل بیماران تحت مطالعه در طول پیگیری دچار متاستاز دور دست شدند. میانه زمان پیگیری مطالعه ۳۵ ماه (حداقل ۵ و حداکثر ۴۲ ماه) بود و بقای عاری از بیماری در بوست فوتون ۰/۹۷ (با فاصه اطمینان ۹۵٪ بین ۹۳٪ تا ۹۷٪) و در بوست الکترون ۰/۹۶ (با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۹۱٪ تا ۹۸٪) بود. در کل زمان پیگیری بیماران در این مطالعه (حداقل ۷ و حداکثر ۴۲ ماه پیگیری) به میانه بقای عاری از بیماری (بقای عاری از بیماری به ۵۰٪ برسد) نرسیدیم. میانه زمان پیگیری بقای کلی بیماران ۳۵ ماه (حداقل ۹ و حداکثر ۴۲ ماه پیگیری) بود و در طول مطالعه همه ۹ بیمار دارای متاستاز دور دست، فوت نمودند، که همگی آن‌ها در گروه درمان بوست الکترون بودند. بقای کلی بیماران بوست الکترون در طول مطالعه ۰/۹۳ با

فاصله اطمینان ۹۵٪ (۸۸٪ تا ۹۶٪) و در بوست فوتون ۱۰۰٪ بود (p=۰/۰۰۳). در طول این مطالعه همچنین به میانه زمان بقا کلی بیماران نرسیدیم. جدول ۱ مقایسه مشخصه‌های فردی بالینی و تومور شناسی بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک برحسب نوع بوست (فوتون، الکترون) را نشان می‌دهد.

جدول ۱. مقایسه مشخصه‌های فردی، بالینی و تومور شناسی بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک برحسب نوع بوست

متغیر	نوع بوست: فوتون (n=۱۳۵) تعداد(درصد)	نوع بوست: الکترون (n=۱٤٥) تعداد(درصد)	p-value
T استیج بیماری			
۱	۵۴(۴۰/۰)	۷۰(۴۸/۲۸)	
۲	۸۱(۶۰/۰)	۶۹(۴۷/۵۹)	۰/۰۰۹[a]
۳	۰(۰)	۶(۴/۱۴)	
درگیری گره‌های لنفاوی			
۰	۸۴(۶۲/۲۲)	۷۴(۵۱/۰۳)	
۱	۳۹(۲۸/۸۹)	۴۹(۳۳/۷۹)	۰/۲۲[b]
۲	۶(۴/۴۴)	۱۰(۶/۹۰)	
۳	۶(۴/۴۴)	۱۲(۸/۲۸)	
استیج بیماری			
۱	۳۳(۲۴/۴۴)	۴۵(۳۱/۰۳)	
۲	۹۰(۶۶/۶۷)	۷(۵۳/۷۹)	۰/۰۷[b]
۳	۱۲(۸/۸۹)	۲۲(۱۵/۱۷)	
گرید بیماری			
۱	۱۵(۱۱/۱۱)	۳۲(۲۲/۰۷)	
۲	۸۷(۶۴/۴۴)	۸۹(۶۱/۳۸)	۰/۰۲۷[b]
۳	۳۳(۲۴/۴۴)	۲۴(۱۶/۵۵)	
بروز گیرنده استروژن			
دارد	۱۰۵(۷۷/۷۸)	۱۱۹(۸۲/۰۷)	۰/۳۷۰[b]
ندارد	۳۰(۲۲/۲۲)	۲۶(۱۷/۹۳)	
بروز گیرنده پروژسترون			
دارد	۱۰۵(۷۷/۷۸)	۱۱۶(۸۰/۰)	۰/۶۴[b]
ندارد	۳۰(۲۲/۲۲)	۲۹(۲۰/۰)	
بروز گیرنده هورمونی			
دارد	۱۰۵(۷۷/۷۸)	۱۲۲(۸۴/۱۴)	۰/۱۷۵[b]
ندارد	۳۰(۲۲/۲۲)	۲۳(۱۵/۸۶)	
زیر گروه مولکولی			
A	۷۲(۵۳/۳۳)	۷۳(۵۰/۳۴)	
B	۲۴(۱۷/۷۸)	۳۶(۲۴/۸۳)	۰/۴۱۸[b]
Her	۲۱(۱۵/۵۶)	۱۶(۱۱/۰۳)	
TNBC	۱۸(۱۳/۳۳)	۲۰(۱۳/۷۹)	
محل تومور در پستان			
خارجی فوقانی	۹۳(۶۸/۸۹)	۱۰۳(۷۱/۰۳)	
خارجی تحتانی	۱۵(۱۱/۱۱)	۵(۳/۴۵)	
داخلی فوقانی	۱۵(۱۱/۱۱)	۲۲(۱۵/۱۷)	۰/۱۳۴[a]
داخلی تحتانی	۳(۲/۲۲)	۳(۲/۰۷)	
مرکزی	۹(۶/۶۷)	۱۲(۸/۲۸۸)	
سمت درگیر			
راست	۶۳(۴۶/۶۷)	۷۱(۴۸/۹۷)	۰/۷۰[b]
چپ	۷۲(۵۳/۳۳)	۷۴(۵۱/۰۳)	

[a]Fisher Exact Test, [b]Pearson Chi^2

ویژگی‌های فردی بالینی و تومورشناسی بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک بر حسب دو گروه درمان نوع بوست (فوتون، الکترون) از نظر آماری یکسان بوده است. تنها از نظر متغیر T استیج بیماری در گروه درمان با الکترون ۴/۱۴٪ بیماران در استیج ۳ بیماری قرار داشتند در حالی که در گروه درمان با فوتون همه بیماران استیج ۱ و ۲ بودند (p=۰/۰۰۹) (جدول ۱).

مقایسه نتایج درمان برحسب نوع بوست نشان می‌دهد نوع بوست بر میزان عود در بستر توموری و عود در همان پستان در بیماران دو گروه اختلافی ایجاد نکرده، اگرچه بیمارانی که نوع بوست آنها فوتون بود، عاری از متاستاز دور دست بودند. در حالی که ۶/۲۱٪ بیماران با بوست الکترون دچار متاستاز دور دست شدند (p=۰/۰۰۲).

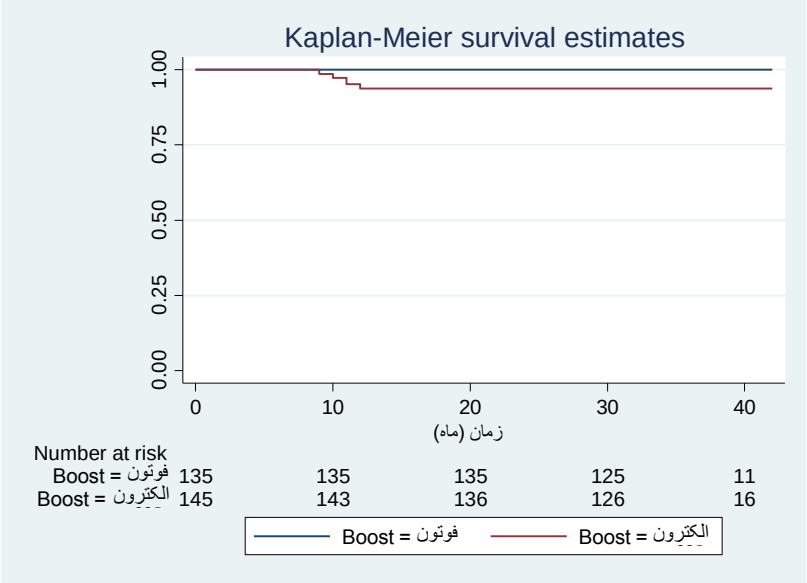
مقایسه عوارض در اتمام درمان نشان داد نوع بوست در درماتیت ناشی از رادیوتراپی و سمیت زیرجلدی در دو گروه درمانی اختلافی ایجاد نمی‌کند. با این حال، یک ماه پس از اتمام درمان موارد درماتیت شدید ناشی از رادیوتراپی در گروه درمانی بوست فوتون بیشتر بود (p=۰/۰۰۷). اگرچه سمیت زیرجلدی ۲ ماه بعد از اتمام درمان در گروه درمانی بوست الکترون به طور معنی‌داری بیشتر از فوتون بود (p<۰/۰۵) و درد همان پستان۶ ماه بعد از اتمام درمان در گروه درمانی فوتون خفیف بود (p<۰/۰۰۱) (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه نتایج و عوارض درمان برحسب نوع بوست در بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک

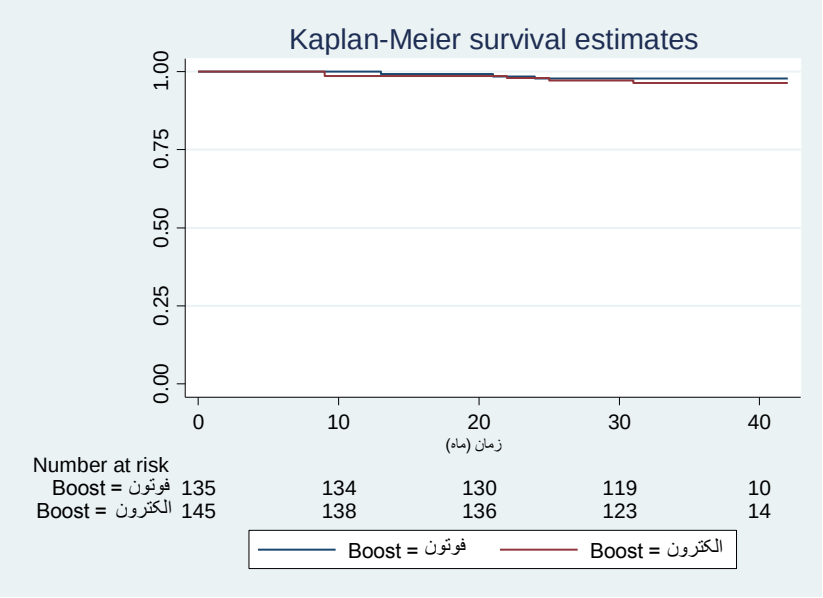
متغیر	نوع بوست فوتون (n=۱۳۵) تعداد(درصد)	نوع بوست الکترون (n=۱٤٥) تعداد(درصد)	p-value
بقای کلی بیماران در میانه زمان پیگیری مطالعه (۳۵ ماه) (CI ٪۹۵)	٪۱۰۰	۰/۹۳ (۰/۸۸–۰/۹۶)	۰/۰۰۳[a]
متاستاز دور دست			
ندارد	۱۳۵(۱۰۰)	۱۳۶(۹۳/۷۹)	۰/۰۰۲[b]
دارد	۰(۰)	۹(۶/۲۱)	
عود در بستر توموری			
ندارد	۱۳۲(۹۷/۷۸)	۱۴۰(۹۶/۵۵)	۰/۴۲[b]
دارد	۳(۲/۲۲)	۵(۳/۴۵)	
عود در همان پستان			
ندارد	۱۲۹(۹۵/۵۶)	۱۴۰(۹۶/۵۵)	۰/۷۶[b]
دارد	۶(۴/۴۴)	۵(۳/۴۵)	
درماتیت ناشی از رادیوتراپی در اتمام درمان			
خفیف	۳(۲/۲)	۰(۰)	۰/۱۱[b]
شدید	۱۳۲(۹۷/۸)	۱۴۵(۱۰۰)	
درماتیت ناشی از رادیوتراپی یک ماه بعد اتمام درمان			
خفیف	۲۷(۲۰/۰)	۵۰(۳۴/۵)	۰/۰۰۷[c]
شدید	۱۰۸(۸۸/۰)	۹۵(۶۵/۵)	
سمیت زیرجلدی در اتمام درمان			
ندارد	۵۱(۳۷/۷۸)	۶۶(۴۵/۵۲)	۰/۱۸۹[c]
دارد	۸۴(۶۲/۲۲)	۷۹(۵۴/۴۸)	
سمیت زیرجلدی یک ماه بعد اتمام درمان			
ندارد	۱۳۲(۹۷/۷)	۱۴۵(۱۰۰)	۰/۱۱[b]
دارد	۳(۲/۲۲)	۰(۰)	
سمیت زیر جلدی ۱۲ ماه بعد اتمام درمان			
ندارد	۱۳۵(۱۰۰)	۱۳۴(۹۲/۴۱)	۰/۰۰۱[b]
دارد	۰(۰)	۱۱(۷/۵۹)	
درد همان پستان ٦ ماه بعد اتمام درمان			
خفیف	۱۳۵(۱۰۰)	۱۳۲(۹۱/۰۳)	<۰/۰۰۱[b]
شدید	۰(۰)	۱۳(۸/۹۷)	
درد همان پستان ۱۲ ماه بعد اتمام درمان			
خفیف	۱۲۹(۹۵/۶)	۱۴۲(۹۷/۹)	۰/۲۱۶[b]
شدید	۶(۴/۴)	۳(۲/۱)	

[a]T-Test, [b]Fisher Exact Test, [c]Pearson Chi^2

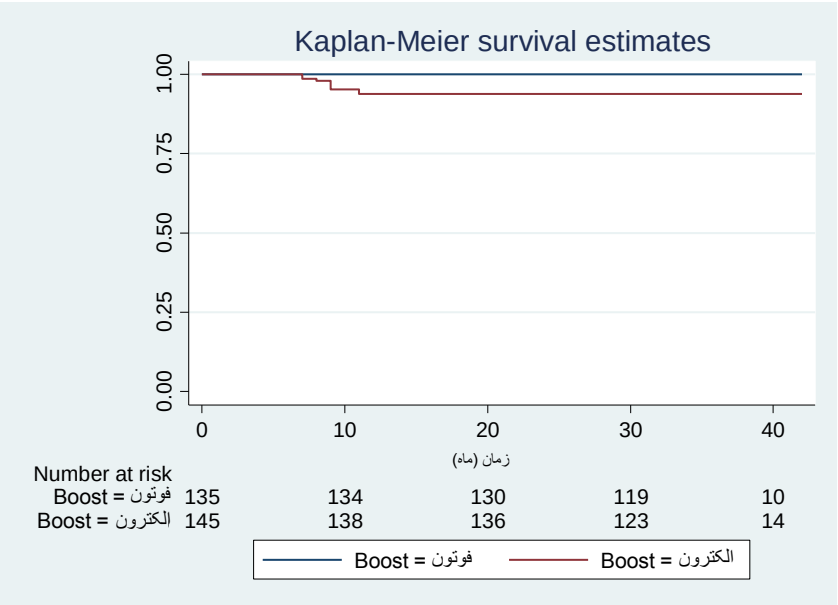
مقایسه بقای کلی بیماران برحسب نوع درمان و عوارض آن نشان داد بقا در بیماران با نوع بوست فوتون به طور معنی‌داری بالاتر از بیماران با بوست الکترون بود (p=۰/۰۰۳) (نمودار ۱). البته بین بقای بدون عود در همان پستان در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۲). از سوی دیگر، بقای بدون متاستاز در بیماران گروه بوست الکترون به طور معنی‌داری کمتر بود (p=۰/۰۰۳) (نمودار ۳) که این موضوع نشان می‌دهد که عامل کاهش معنی‌دار بقا کلی، عود دور دست بوده است. بررسی ارتباط بقا و شدت درد در همان پستان ۶ و ۱۲ ماه بعد اتمام درمان نیز نشان داد اختلافی در بقای بیماران با درد خفیف یا شدید در همان پستان ۶ و ۱۲ ماه بعد اتمام درمان وجود ندارد (جدول ۳).



نمودار ۱. بقای کلی بیماران بر حسب نوع بوست



نمودار ۲. بقای عاری از عود بستر تومور بر حسب نوع بوست



نمودار ۳. بقای عاری از متاستاز دور دست بر حسب نوع بوست

جدول ۳. مقایسه بقای کلی بیماران برحسب نوع درمان و عوارض آن

متغیر	بقای کلی بیماران در میانه زمان پیگیری (۳۵ ماه) CI ٪۹۵	p-value[a]
نوع بوست		
فوتون (n=۱۳۵)	٪۱۰۰	۰/۰۰۳
الکترون (n=۱۴۵)	۰/۹۳ (۰/۸۸–۰/۹۶)	
متاستاز دور دست		
ندارد (n=۲۷۱)	٪۱۰۰	<۰/۰۰۱
دارد (n=۹)	۰**	
عود در بستر توموری		
ندارد (n=۲۷۲)	۰/۹۷ (۰/۹۴–۰/۹۸)	<۰/۰۰۱
دارد (n=۸)	۰/۷۵ (۰/۳۱–۰/۹۳)	
عود در همان پستان		
ندارد (n=۲۶۹)	۰/۹۷ (۰/۹۴–۰/۹۸)	۰/۰۰۵
دارد (n=۱۱)	/۸۱ (۰/۴۴–۰/۹۵)	
درماتیت ناشی از رادیوتراپی در اتمام درمان		
خفیف	٪۱۰۰	۰/۷۵
شدید	۰/۹۶ (۰/۹۳–۰/۹۸)	
درماتیت ناشی از رادیوتراپی یک ماه بعد اتمام درمان		
خفیف	۰/۹۰ (۰/۸۱–۰/۹۵)	<۰/۰۰۱

شدید	۰/۹۹ (۰/۹۶-۰/۹۹)	
سمیت زیر جلدی در اتمام درمان		
۱	۰/۹۲ (۰/۸۵-۰/۹۵)	<۰/۰۰۱
۲	٪۱۰۰	
سمیت زیر جلدی یک ماه بعد از اتمام درمان		
ندارد	۰/۹۶ (۰/۹۳-۰/۹۸)	۰/۷۵۰
دارد	٪۱۰۰	
سمیت زیر جلدی ۱۲ ماه بعد از اتمام درمان		
ندارد	٪۱۰۰	<۰/۰۰۱
دارد	۰/۱۸ (۰/۰۲-۰/۴۴)	
درد همان پستان ٦ ماه بعد از اتمام درمان		
خفیف	٪۱۰۰	۰/۵۰۱
شدید	۰/۹۶ (۰/۹۳-۰/۹۸)	
درد همان پستان ۱۲ ماه بعد از اتمام درمان		
خفیف	٪۱۰۰	۰/۵۸
شدید	۰/۹۶ (۰/۹۳-۰/۹۸)	

[a]**Log-rank test for equality of survivor functions**

****همه ۹ بیمار دارای متاستاز دور دست، تا ماه ۱۲ پیگیری مطالعه فوت نمودند و بقای کلی این گروه از بیماران، در میانه زمان پیگیری یعنی ماه ۳۵ مطالعه صفر بود.**

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه مقایسه نتایج درمان برحسب نوع بوست نشان داد نوع درمان بوست بر میزان عود در بستر توموری و عود در همان پستان در بیماران دو گروه اختلافی ایجاد نکرده، اگرچه بیمارانی که نوع بوست آن‌ها فوتون بود، عاری از متاستاز دور دست بودند در حالی که ۶/۲۱٪ بیماران با بوست الکترون دچار متاستاز دور دست شدند. همچنین مقایسه عوارض در اتمام درمان نشان می‌دهد نوع بوست در درماتیت ناشی از رادیوتراپی و سمیت زیرجلدی در اتمام درمان در دو گروه درمانی اختلافی ایجاد نمی‌کند. با این حال، یک ماه پس از اتمام درمان موارد درماتیت شدید ناشی از رادیوتراپی در گروه درمانی بوست فوتون بیشتر بود. اگرچه سمیت زیر جلدی ۲ ماه بعد اتمام درمان در گروه درمانی بوست الکترون به طور معنی‌داری بیشتر از فوتون بود و درد همان پستان۶ ماه بعد از اتمام درمان در گروه درمانی فوتون خفیف بود. همچنین مقایسه بقای کلی بیماران برحسب نوع درمان و عوارض آن نشان داد بقا در بیماران با نوع بوست فوتون به طور معنی‌داری بالاتر از بیماران با بوست الکترون بود. همچنین بیمارانی که عاری از عود در بستر توموری و یا عود در همان پستان در طول مطالعه بودند بقای کلی بیشتری از سایر بیماران داشتند و بیماران با سمیت زیر جلدی ۱۲ ماه بعد از اتمام درمان کمترین میزان بقا را داشتند. به طوری که از میان ۱۱ بیمار دارای این عارضه تنها ۲ نفر زنده ماندند (OS=٪۰/۱۸ ،CI ٪۹۵=۰/۰۲-۰/۴۴). بررسی ارتباط بقا و شدت درد در همان پستان ۶ و ۱۲ ماه بعد از اتمام درمان نیز نشان داد اختلافی در بقای بیماران با درد خفیف یا شدید در همان پستان ۶ و ۱۲ ماه بعد از اتمام درمان وجود ندارد.

با وجود اینکه ویژگی‌های فردی بالینی و تومور شناسی بیماران مبتلا به سرطان پستان غیر متاستاتیک برحسب دو گروه درمان نوع بوست (فوتون، الکترون) از نظر آماری یکسان بود. اما از نظر متغیر T استیج بیماری در گروه درمان با الکترون ۴/۱۴٪ بیماران در استیج ۳ بیماری قرار داشتند. در حالی که در گروه درمان با فوتون همه بیماران استیج ۱ و ۲ بودند.

در مقایسه مطالعه Toscas و همکاران (۱۵) با این مطالعه، استفاده از فوتون نسبت به الکترون ارجح بوده و دارای نتایج بهتری می‌باشد. حال آن که در مطالعه Verhoeven و همکاران (۱۶) بر خلاف مطالعه کنونی، هیچ تفاوتی برای بوست با الکترون یا فوتون قائل نشد. در مقایسه مطالعه Rajan و همکاران (۱۳) برخلاف مطالعه ما، از حیث سمیت، یکسان بوده اما نکته دارای اهمیت این بوده که مشابه مطالعه ما دارای عود لوکال یکسانی بودند (در مطالعه ما، دلیل کاهش بقا در گروه دریافت کننده الکترون، متاستاز دور دست بوده، نه عود لوکال).

همچنین در مطالعه Kovacs و همکاران (۱۴) نتایج این مطالعه مشابه مطالعه ما، نشان داد که coverage index و conformity index به نفع استفاده از بستر تومور با فوتون بود. بین دو گروه از نظر external volume index اختلافی مشاهده نشد و حجمی از ریه که دوز دریافت می‌کردند نیز در روش فوتون، دوز کمتری را نیز دریافت کرد.

در این مطالعه مشخص گردید که نوع درمان بوست بر میزان عود در بستر توموری و عود در همان پستان و مقایسه عوارض در اتمام درمان در بیماران دو گروه اختلافی ایجاد نکرده است.

نوع درمان بوست بر میزان عود در بستر توموری و عود در همان پستان در بیماران دو گروه اختلافی ایجاد نکرده است، همچنین مقایسه عوارض در اتمام درمان نشان می‌دهد نوع بوست در درماتیت ناشی از رادیوتراپی و سمیت زیر جلدی در اتمام درمان در دو گروه درمانی اختلافی ایجاد نمی‌کند و در مقایسه بقای کلی بیماران برحسب نوع درمان و عوارض آن نشان داد بقا در بیماران با نوع بوست فوتون به طور معنی‌داری بالاتر از بیماران با بوست الکترون بود که به علت متاستاز دور دست در گروه دریافت کننده الکترون بوده است. همچنین بیماران با سمیت زیر جلدی ۱۲ ماه بعد اتمام درمان کمترین میزان بقا را داشتند به طوری که از میان ۱۱ بیمار دارای این عارضه تنها ۲ نفر زنده ماندند. در نهایت، باتوجه به اینکه در کشور ایران، تعداد دستگاه‌های شتاب دهنده با انرژی بالا کم بوده و فراوانی بیماران کانسر پستان نیز بالا می‌باشد، استفاده بهینه از دستگاه‌های موجود جهت انجام درمان بوست با شتاب دهنده‌های موجود با انرژی کمتر در نبود الکترون، این مشکل را تا حدودی مرتفع خواهد کرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به جهت حمایت مالی و کارکنان بخش رادیوتراپی، درمانگاه سرپایی و بخش فیزیک بیمارستان شهید رجایی بابلسر قدردانی می‌گردد.

References

1.Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

2.Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. N Engl J Med. 1993;328(22):1587-91.

3.Solin LJ, Fowble BL, Martz KL, Goodman RL, Hanks GE. Results of the 1983 patterns of care process survey for definitive breast irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;20(1):105-11.

4.Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v8-30.

5.Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, 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(16):1233-41.

6.Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer: an update. Ontario Clinical Oncology Group. J Natl Cancer Inst. 1996;88(22):1659-64.

7.Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. Br J Radiol. 1989;62(740):679-94.

8.Homaei Shandiz F, Fanipakdel A, Forghani MN, Javadinia SA, Mousapour Shahi E, Keramati A, et al. Clinical Efficacy and Side Effects of IORT as Tumor Bed Boost During Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients Following Neoadjuvant Chemotherapy. Indian J Gynecol Oncolog. 2020;18:46.

9.Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD011987.

10.Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, 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. 1997;15(3):963-8.

11.White J, Tai A, Arthur D, Buchholz T, MacDonald S, Marks L, et al. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions [Internet]. Radiation Therapy Oncology Group; 2021. p.7-12. Available from: https://www.nrgoncology.org/Portals/0/Scientific%20Program/CIRO/Atlases/BreastCancerAtlas_corr.pdf?utm_campaign=share&utm_medium=email&utm_source=email_share_mailer&ver=2018-04-18-144201-270

12.Hosseini S, Shahabadi M, Salek R, Fanipakdel A, Ghofraniha L, Ghaderi F, et al. Accelerated Hypofractionated Whole Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer; A Randomized Phase III Clinical Trial. Acta Med Iran. 2019;57(11):645-52.

13.Rajan SS, Sharma SC, Kumar N, Kumar R, Singh G, Singh R, et al. Clinical and cosmetic results of breast boost radiotherapy in early breast cancer: a randomized study between electron and photon. J Cancer Res Ther. 2014;10(4):889-95.

14.Kovacs A, Hadjiev J, Lakosi F, Glavak C, Antal G, Bogner P, et al. Comparison of photon with electron boost in treatment of early stage breast cancer. Pathol Oncol Res. 2008;14(2):193-7.

15.Toscas JI, Linero D, Rubio I, Hidalgo A, Arnalte R, Escudé L, et al. Boosting the tumor bed from deep-seated tumors in early-stage breast cancer: a planning study between electron, photon, and proton beams. Radiother Oncol. 2010;96(2):192-8.

16.Verhoeven K, Kindts I, Laenen A, Peeters S, Janssen H, Van Limbergen E, et al. A comparison of three different radiotherapy boost techniques after breast conserving therapy for breast cancer. Breast. 2015;24(4):391-6.

17.Avci GG, Güney Y, Küçükpilakci B, Çalikoğlu T, Gülçelik MA, Özaslan C. Intraoperative radiotherapy with electrons as partial breast irradiation in limited stage breast cancer: Early term clinical and cosmetic outcomes. J Cancer Res Ther. 2019;15(5):994-8.

18.U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf