

## مقایسه‌ی عوارض پوستی زودرس و نتایج زیبایی در رادیوتراپی هیپوفراکشن و معمولی پس از جراحی محافظه‌کارانه‌ی سرطان پستان

### چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۰۴/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۶/۲۰

**زمینه و هدف:** شیوع بالای بیماران دارای سرطان پستان که پرتودرمانی پس از عمل دریافت می‌کنند باعث شده است که بسیاری، به یک دوره کوتاه‌تر از رادیوتراپی که می‌تواند کاهش قابل توجهی در زمان استفاده از دستگاه، ساعات کار و ویژگی‌های کم‌تر بیمار داشته باشد، فکر کنند. این مطالعه به منظور ارزیابی اثر رادیوتراپی کوتاه‌مدت و معمولی بر عوارض پوستی حاد و نتایج زیبایی در سرطان پستان مراحل اولیه انجام شده است.

**روش بررسی:** پنجاه و دو بیمار مبتلا به سرطان پستان قابل عمل (pT1-3pN0-1M0) که از دی‌ماه ۱۳۸۹ تا دی‌ماه ۱۳۹۰ تحت عمل جراحی حفظ پستان قرار گرفتند، به‌طور تصادفی برای رادیوتراپی به دو بازوی رادیوتراپی معمولی (دوز ۵۰Gy در ۲۵ جلسه) با پوست الکترون متعاقب و رادیوتراپی کوتاه‌مدت (Hypofraction) (دوز ۴۲/۵Gy در ۱۶ جلسه) و پوست الکترون متعاقب اختصاص داده شدند.

**یافته‌ها:** در بررسی وضعیت بیماران حین درمان، در هفته‌ی اول و دوم هیچ عارضه‌ی پوستی مشاهده نشد. عوارض پوستی از هفته‌ی سوم شروع شد که به‌صورت عوارض درجه یک بود. پس از ختم رادیوتراپی، عوارض پوستی در گروه رادیوتراپی کوتاه‌مدت بیش‌تر از گروه معمولی بود ولی در پی‌گیری پس از چهار هفته تفاوتی در میزان عوارض وجود نداشت. در پی‌گیری شش ماه بعد و در پی‌گیری یک‌ساله تفاوتی از لحاظ عوارض پوستی و نتایج زیبایی بین دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** به‌نظر می‌رسد که استفاده از پرتودرمانی کل پستان با رژیم رادیوتراپی کوتاه‌مدت از نظر عوارض پوستی و زیبایی با نتایج خوبی همراه بوده ولی پی‌گیری طولانی‌تر و حجم نمونه بیش‌تری برای تایید این نتایج لازم است.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان مراحل اولیه، رادیوتراپی، هیپوفراکشن.

فرناز آموزگار هاشمی<sup>۱</sup>

بی‌تا کلاغچی<sup>۱</sup>

احمد رضا سبزاری<sup>\*۱</sup>

پیمان حداد<sup>۱</sup>

زهره شهبابی<sup>۲</sup>

۱- گروه رادیوتراپی انکولوژی، انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- کارشناس آمار، مرکز تحقیقات پیوند مغز استخوان، بیمارستان شریعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، انستیتو کانسر، بخش رادیوتراپی انکولوژی

تلفن: ۰۲۱-۶۱۱۹۲۵۸۴

E-mail: a\_sebzari@yahoo.com

### مقدمه

۲۶٪ به ۰/۷٪<sup>۳</sup> کاهش عود موضعی BCS با پرتودرمانی در مطالعات دیگری نیز نشان داده شده است.<sup>۴</sup>

معمولاً توصیه می‌شود دوز پرتودرمانی ۴۵-۵۰Gy به کل پستان در ۲۵ بخش روزانه از ۱/۸ تا ۲Gy طی پنج هفته، با ۱۰-۱۶Gy به بستر تومور داده شود.<sup>۵</sup> این برنامه پرتودرمانی طولانی معایب بسیاری مانند ناراحتی بیمار، هزینه‌های بالاتر درمان، حجم کار بیش‌تر و بار زیادتری برای دستگاه‌های رادیوتراپی دارد.<sup>۶-۱۰</sup> این کاستی‌ها، البته نه همه، را می‌توان با برنامه پرتودرمانی کوتاه‌تر، کم کرد که هم

رادیوتراپی (Radiotherapy, RT) پس از جراحی حفظ پستان (Breast Conserving Surgery, BCS) در سرطان پستان مراحل اولیه از نظر بقای کلی، عود موضعی و میزان بقای عاری از بیماری معادل ماستکتومی نشان داده است.<sup>۱۱</sup> مطالعه‌ی متاآنالیز (EBCTG) تایید کرد که رادیوتراپی پستان پس از عمل جراحی حفظ پستان، میزان عود موضعی طی پنج سال را به حدود یک‌سوم کاهش می‌دهد (از

## روش بررسی

این مطالعه به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان مراحل ابتدایی (pT1-3pN0M0) که تحت جراحی حفظ پستان قرار گرفته بودند انجام شد. محل انجام مطالعه بخش رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان انستیتو کانسر در مجتمع بیمارستانی امام خمینی بود. از ابتدای دی‌ماه ۱۳۸۹ تا ابتدای دی‌ماه ۱۳۹۰ بیماران مراجعه‌کننده جهت رادیوتراپی پستان پس از قبول به شرکت در این طرح با استفاده از روش پاکت‌های در بسته که با کمک جدول اعداد تصادفی برای گروه هیپوفراکشن و معمول تهیه شد به دو گروه تقسیم شدند. در گروه درمان معمولی دوز ۵۰ Gy برای ۲۵ جلسه و سپس بوست الکترون به میزان ۱۰ Gy طی پنج جلسه و در گروه هیپوفراکشن رادیوتراپی برای ۱۶ جلسه با دوز ۴۲/۵ Gy و سپس بوست پنج جلسه با الکترون به میزان ۱۰ Gy انجام شد. انتخاب نحوه‌ی درمان به صورت معمول یا سه بعدی به عهده‌ی پزشک معالج گذاشته شد.

معیارهای ورود به طرح شامل سن بیش‌تر از ۱۸ سال، تومور (pT1-3pN0M0) و جراحی با حاشیه منفی، فاصله از خط وسط تا خط میانی زیر بغلی  $> 25\text{cm}$  (جهت از بین نرفتن هموژنیستی دوز در بافت) و عدم نیاز به درمان غدد لنفاوی محیطی بودند. معیارهای خروج از طرح نیز سابقه RT پستان مقابل، وجود بیماری چند مرکزی، بیماری جدی غیر بدخیم (به‌عنوان مثال، قلبی و عروقی یا ریوی)، سابقه بیماری بافت هم‌بند و سرطان داکتال مهاجم و یا درجا با حاشیه مثبت جراحی بود، البته بیمارانی که بیمارانی که در ابتدای درمان وضعیت زیبایی ضعیف داشتند از مطالعه حذف شدند.

وضعیت اولیه‌ی زیبایی پستان بیمار بر اساس فاکتورهای اسکار جراحی، اختلاف سایز دو پستان، وضعیت نیپل، رتراکشن نیپل و وضعیت آرئول (قابل قبول = ۰، اختلاف قابل توجه = ۱) امتیازدهی شد. بیماران بر اساس مجموع نمره‌ی کسب شده از موارد مورد ارزیابی در چهار گروه عالی (۰-۱)، خوب (۲)، به‌نسبت خوب (۳) و ضعیف (۴-۵) قرار گرفتند.

در هر دو گروه بیماران به صورت هفتگی طی درمان رادیوتراپی معاینه شده و عوارض پوستی آن‌ها در فرم مخصوص ثبت شد. عوارض پوستی بر مبنای نسخه‌ی چهار ضوابط اصطلاحات معمول

به سود منابع و هم بیماران است. مدل‌های متعددی برای مدل‌سازی اثرات رادیوتراپی توصیف شده‌اند که یکی از آن‌ها مدل خطی-درجه دوم (LQ) است. این مدل ارتباط بین دوز کل، اندازه دوز در هر فراکشن و حساسیت بافت به میزان دوز را با نسبت آلفا/بتا توصیف می‌کند. از این رابطه می‌توان برای محاسبه اثر مشابه بین دو برنامه‌ی درمانی با میزان متفاوت دوز در هر فراکشن استفاده کرد (برای به‌دست آوردن دوز موثر زیستی (Biologic Effective Dose, BED)).<sup>۱۱</sup>

Yarnold نشان داد که آدنوکارسینوم پستان نسبت آلفا/بتا در حدود ۲ Gy دارد، در حالی که بافت سالم پستان مقدار پایین‌تر از ۳ Gy دارد.<sup>۱۲،۱۳</sup> این یافته‌ها این مفهوم را می‌رسانند که درمان با تعداد جلسات کم‌تر (Hypofractionation) در مورد سرطان پستان پایه‌ی رادیوبیولوژیک دارد.<sup>۱۴-۱۵</sup> در مطالعات پرتودرمانی کوتاه‌مدت پستان از دوز ۴۰-۴۴ Gy طی ۱۵ تا ۱۶ جلسه در یک دوره سه هفته‌ای، با دوز روزانه از ۲/۷-۲/۵ Gy استفاده شده است.<sup>۱۶-۱۹</sup>

نتایج حاصل از این مطالعات، نشان‌دهنده‌ی میزان عود مشابه روش معمول رادیوتراپی<sup>۲۰،۲۱</sup> و نتایج خوب از نظر عوارض پوستی و زیبایی بوده است.<sup>۲۲-۲۴</sup> چهار کارآزمایی‌های بزرگ تصادفی شده‌ی اخیر برابری پرتودرمانی معمول و کوتاه‌مدت به کل پستان را از نظر عود موضعی و نتیجه زیبایی تایید کرده‌اند.<sup>۲۵-۲۸</sup> لازم به ذکر است که مطالعات رادیوتراپی کوتاه‌مدت ذکر شده، افزایش دوز بستر تومور را ارایه نمی‌کرده‌اند در حالی که ارزش تقویت دوز بستر تومور به‌منظور کاهش عود ۱۰ ساله موضعی از ۱۰/۲٪ به ۶/۲٪ توسط سازمان اروپایی تحقیقات و درمان سرطان (EORTC 22881-10 882) نشان داده شده است.<sup>۵</sup>

علاوه بر این، اثرات دوز بوست توسط مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است.<sup>۶</sup> برای پرتودرمانی مرسوم پستان، دوز بوست به صورت متوالی (پس از درمان کل پستان) داده می‌شود. Freedman، نتایج زیبایی خوبی را با استفاده از پرتودرمانی با شدت تعدیل شده (IMRT) کل پستان به صورت کوتاه‌مدت با بوست هم‌زمان طی چهار هفته نشان داد.<sup>۲۹</sup>

بنابراین، در این مطالعه نیز بوست بستر تومور به درمان کل پستان در رادیوتراپی کوتاه‌مدت افزوده شد. مطالعه حاضر به‌منظور بررسی عوارض پوستی و نتایج زیبایی پس از رادیوتراپی کوتاه‌مدت کل پستان همراه با بوست بستر تومور و رادیوتراپی معمول انجام گرفت.

جدول-۲: لیست بیماران و ویژگی‌های فراوانی درمان از دو گروه

مشخصه	تعداد بیماران در روش معمول (n= ۲۲)	تعداد بیماران در هیپوفراکشن (n= ۳۰)
سن (سال)		
۱۸-۴۰	۵(۲۲٫۷٪)	۵(۱۶٫۷٪)
>۴۰	۱۷(۷۷٫۳٪)	۲۵(۸۳٫۳٪)
متوسط (SD)	۴۸(۹٫۶۷)	۴۹٫۸(۱۰٫۴۲)
سایز تومور		
T1	۸(۳۸٫۱٪)	۱۵(۵۰٪)
T2	۱۳(۶۱٫۹٪)	۱۳(۴۳٫۳٪)
T3	۰	۲(۶٫۷٪)
هیستولوژی		
IDC	۱۹(۸۹٫۷٪)	۳۰(۸۸٫۲٪)
ILC	۰(۰٪)	۱(۲٫۹٪)
DCIS	۲(۹٫۳٪)	۳(۸٫۸٪)
درجه تومور		
I	۱(۴٫۸٪)	۷(۲۳٫۳٪)
II	۱۷(۸۱٪)	۱۵(۵۰٪)
III	۳(۱۴٫۳٪)	۸(۲۶٫۷٪)
گیرنده‌های هورمونی		
ERPR-	۶(۲۸٫۷٪)	۵(۱۷٫۲٪)
ERPR+	۱۵(۷۱٫۳٪)	۲۴(۸۲٫۸٪)
Her 2 neu		
Her 2-	۱۲(۶۹٫۴٪)	۲۳(۷۶٫۸٪)
Her 2+	۷(۳۱٫۶٪)	۶(۱۹٫۲٪)
درمان		
جراحی به تنهایی	۰	۱(۳٫۳٪)
جراحی و درمان سیستمیک	۲۲(۱۰۰٪)	۲۹(۹۶٫۷٪)

IDC: Invasive Ductal Carcinoma, ILC: Invasive Lobular Carcinoma, DCIS: Ductal Carcinoma In Situ, ER: Estrogen Receptor, PR: Progesterone Receptor, Her2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

نشد. جدول-۲ لیست بیماران و ویژگی‌های درمان از دو گروه درمان را نشان می‌دهد. هیچ اختلاف معنی‌دار در توزیع سن، مرحله تومور، درجه هیستولوژیک، وضعیت گیرنده‌های هورمونی و ویژگی‌های

جدول-۱: عوارض پوستی بر مبنای نسخه‌ی چهار ضوابط اصطلاحات معمول برای عوارض جانبی (CTCAE)

بدون تغییر	(۰)
ادم خفیف، اپیلاسیون، پوسته‌ریزی خشک، کاهش تعریق	(۱)
اریتم واضح یا دردناک، پوسته‌ریزی مرطوب تکه‌تکه، ادم متوسط	(۲)
پوسته‌ریزی مرطوب غیر از چین‌های پوست، ادم گوده‌گذار	(۳)
زخم، خون‌ریزی، نکروز	(۴)

برای عوارض جانبی Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) مورد ارزیابی قرار گرفت و امتیازدهی شد (جدول-۱). پس از پایان درمان رادیوتراپی نیز بیماران در ماه اول، ماه شش و ماه ۱۲ پس از رادیوتراپی ویزیت شده و تغییرات پوستی و ظاهری پستان ثبت شد. در ماه اول بعد از رادیوتراپی عوارض پوستی مانند دوره‌ی رادیوتراپی امتیازدهی شد. در ماه شش و ۱۲، وضعیت بیمار بر اساس فاکتورهای موثر بر وضع ظاهری (مشابه ابتدای درمان) امتیازدهی شده و وجود تلانژکتازی و فیبروز به‌عنوان عوارض دیررس مورد بررسی قرار گرفت. امتیازدهی اولیه و پس از رادیوتراپی توسط یک نفر از همکاران طرح انجام شد. حجم نمونه بر اساس رابطه:  $\delta^2 = \frac{2[\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)]}{N(z\alpha + z2\beta)^2}$ ، درجه اطمینان ۰/۰۵ و قدرت مطالعه ۰/۹۰، برابر ۵۰ نفر محاسبه شد. برای بررسی تفاوت بین دو گروه آزمون  $\chi^2$  و پیرسون با مقدار  $\alpha$  ۰/۰۵ مورد استفاده قرار گرفت. برای ارزیابی قابل ملاحظه بودن تفاوت نتیجه زیبایی بین دو گروه از Mann-Whitney U-test استفاده شد.

## یافته‌ها

بین دی‌ماه ۱۳۸۹ و اردیبهشت‌ماه ۱۳۹۱، ۵۲ بیمار طبق مشخصه‌های گفته شده وارد مطالعه شدند. از بین این ۵۲ بیمار، ۳۰ نفر به بازوی هیپوفراکشن و ۲۲ نفر وارد بازوی درمان معمولی شدند. ۵۰ نفر از بیماران با دستگاه کبالت و دو نفر با دستگاه شتاب‌دهنده درمان شدند (در گروه درمان معمول). از کل بیماران ۲۵ نفر پی‌گیری حداقل ۱۲ ماهه داشتند و یک بیمار نیز به پی‌گیری شش ماهه وارد

جدول-۳: فراوانی عوارض حین درمان

P	معمولی					رادیوتراپی هیپوفراکشن					زمان
	گرید ۴	گرید ۳	گرید ۲	گرید ۱	گرید ۰	گرید ۴	گرید ۳	گرید ۲	گرید ۱	گرید ۰	
۰/۰۵۴	۰	۰	۰	۳(۱۳/۶)	۱۹(۸۶/۴)	۰	۰	۰	۱۱(۳۷/۹)	۱۸(۶۲/۱)	هفته سوم
۰/۰۰۲	۰	۰	۱(۴/۵)	۹(۴۰/۹)	۱۲(۵۴/۵)	۰	۰	۴(۱۳/۸)	۲۲(۷۵/۹)	۳(۱۰/۳)	هفته چهارم
-	۰	۰	۵(۲۲/۷)	۱۳(۵۹/۱)	۴(۱۸/۲)	۰	۰	۰	۰	۰	هفته پنجم
-	۰	۴(۱۸/۲)	۴(۱۸/۲)	۱(۵۰)	۳(۱۳/۶)	۰	۰	۰	۰	۰	هفته ششم
۰/۶۱	۰	۰	۰	۹(۴۰/۹)	۱۳(۵۹/۱)	۰	۰	۰	۵(۲۷/۵)	۲۴(۷۲/۵)	یک ماه بعد

آزمون آماری:  $\chi^2$ . مقادیر  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول-۴: وضعیت اولیه و فراوانی عوارض بعد از درمان

P	هیپوفراکشن				معمولی					
	تلائزکتازی	فیروز	قابل قبول	خوب	عالی	خوب	قابل قبول	فیروز	تلائزکتازی	
۰/۹۸۲	۰	۰	۰	۱۱(۳۶/۷)	۱۹(۶۳/۳)	۸(۳۸/۱)	۰	۰	۰	ابتدا
۱/۰۰۰	۰	۰	۰	۸(۳۸/۱)	۱۳(۶۱/۹)	۸(۳۸/۱)	۰	۰	۰	۶ ماه
۱/۰۰۰			۱(۷/۷)	۶(۴۶/۲)	۶(۴۶/۲)	۵(۴۱/۷)	۱(۸/۳)	۰	۰	۱۲ ماه
۱/۰۰۰			بدون تلائزکتازی ۲(۱۵/۴)	بدون تلائزکتازی ۱۱(۸۴/۶)	بدون تلائزکتازی ۱۰(۸۳/۳)	بدون تلائزکتازی ۱۰(۸۳/۳)	بدون تلائزکتازی ۲(۱۶/۷)	۰	۰	۱۲ ماه

آزمون آماری: Fisher's Exact test. مقادیر  $P < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

حداکثر رسید و همراه با ۱۸/۲٪ عوارض گرید سه بود. بررسی عوارض حاد یک ماه بعد از درمان نیز تکرار شد که تنها به صورت عوارض گرید یک در ۲۷/۵ و ۴۰/۹٪ به ترتیب در گروه هیپوفراکشن و درمان معمولی بود ( $P=0/61$ ). نتایج ارزیابی حین درمان در جدول-۳ خلاصه شده است.

جهت بررسی عوارض مزمن، بیماران در دو نوبت در فاصله‌ی شش ماه و ۱۲ ماه بعد از درمان ویزیت شدند که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر زیبایی ( $P=0/981$ )، بروز فیروز ( $P=1/000$ ) و تلائزکتازی ( $P=1/000$ ) در ماه شش و ۱۲ وجود نداشت. نتایج

درمان بین دو گروه مشاهده نشد. در بررسی وضعیت بیماران حین درمان، در هفته‌ی اول و دوم هیچ عارضه‌ی پوستی مشاهده نشد. عوارض پوستی از هفته‌ی سوم شروع شد که به صورت عوارض گرید یک بود. میزان عوارض در گروه هیپوفراکشن بیش‌تر (۲۴/۳٪) و به سمت معنی‌داری بود ( $P=0/054$ ).

در هفته‌ی چهارم میزان عوارض گرید یک و دو در گروه هیپوفراکشن ۸۹/۷٪ بود که تفاوت معنی‌داری با گروه درمان معمول ( $P=0/002$ ) داشت (۴۵/۴٪). درمان در هفته‌ی پنج و شش برای گروه معمول ادامه یافت که عوارض در این گروه در هفته‌ی شش به

اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P=0/6/7$ ) SF در مقابل  $6/2$ ٪ برای HFX)، علاوه بر این تفاوتی در زیبایی و یا اثرات دیررس ناشی از RT مشاهده نشد.<sup>۲۷</sup>

این یافته‌ها توسط نتایج به‌دست آمده از دو مطالعه‌ی بزرگ تصادفی استاندارد رادیوتراپی پستان A START و کارآزمایی HFX در بریتانیا تایید شد، که به مقایسه‌ی رژیم‌های HFX مختلف با استاندارد، در هر دو گروه بیماران نود منفی و نود مثبت سرطان پستان پس از BCS یا ماستکتومی پرداختند.<sup>۲۵،۲۶</sup> مطالعه‌ی START A دو رژیم مختلف HFX با دوز  $41/6$  و  $39$  Gy، در ۱۳ جلسه طی پنج هفته را مورد بررسی قرار داده است. پس از متوسط پی‌گیری ۵/۱ سال، میزان عود موضعی در گروه  $41/6$  Gy معادل بازوی استاندارد بود ( $3/5$ ٪ در مقابل  $3/6$ ٪)، در حالی که میزان کنترل موضعی در بازوی  $39$  Gy کم‌تر بود ( $5/2$ ٪).<sup>۲۵</sup>

در مطالعه‌ی START B، بازوی HFX شامل دوز  $40$  Gy در ۱۵ جلسه طی سه هفته بود. با متوسط پی‌گیری شش سال، میزان عود موضعی  $3/3$ ٪ در بازوی استاندارد و  $2/2$ ٪ در بازوی HFX بود، با روند به سمت بهتر بودن تغییرات برای ظاهر پستان در گروه HFX ( $P=0/06$ ).<sup>۲۶</sup> با وجود یکنواختی یافته‌های بالینی که معادل بودن کنترل موضعی و شیوع کمی از عوارض عمده را نشان می‌دهد، در بر نگرتن زیر مجموعه خاصی از بیماران مانع استفاده گسترده از HFX در آمریکا شده است. اکثر بیماران در مطالعه‌ی کانادایی در معرض خطر کم بودند از جمله تومورهایی که در درجه اول T1-T2، گرید یک و دو، و ER+ بودند. هیچ‌یک از بیماران افزایش دوز بستر تومور دریافت نکردند، تعداد کمی از آن‌ها شیمی‌درمانی گرفتند و زنان با سپریشن (فاصله‌ی حد داخلی و خارجی فیلد پستان) بزرگ در مجموع از مطالعه حذف شدند. در تجزیه و تحلیل زیر مجموعه‌ها، کنترل پایین‌تر موضعی در زنان با گرید بالاتر تومور در بازوی HFX مشاهده شد، که احتمالاً نشان‌دهنده‌ی حساسیت به تابش متفاوت تومورهای با درجه بالا می‌باشد. در مقابل، متآنالیز کارآزمایی‌های START در انگلستان این یافته‌ها را در جمعیت مورد مطالعه که شامل بیماران بیش‌تر با تومور بزرگ‌تر و گره‌های لنفی مثبت بودند نشان داد. تا یک‌سوم بیماران شیمی‌درمانی گرفته بودند، و حتی برخی از تابش گره‌های لنفاوی منطقه‌ای را هم دریافت کرده بودند. هنوز جهت مقایسه مطالعه‌ی حاضر با نتایج چهار مطالعه‌ی بزرگ تصادفی

ارزیابی بعد از درمان در جدول ۴ خلاصه شده است. در بررسی نتایج حاصل از درمان، بین وضعیت اولیه و وضعیت بعد از درمان و نیز وضعیت گیرنده‌های هورمونی و نتایج درمان ارتباط معنی‌داری یافت نشد ( $P>0/05$ ).

## بحث

مطالعه حاضر به‌منظور ارزیابی برنامه‌ی پرتودرمانی کوتاه‌مدت (Hypofraction) با استفاده از دوز  $42/5$  Gy طی ۱۶ جلسه و پوست با الکترون به‌میزان  $10$  Gy ( $2/66$  Gy در هر بخش) در مقایسه با رژیم معمولی دوز  $50$  Gy در ۲۵ جلسه ( $2$  Gy در هر بخش) و پوست با الکترون به‌میزان  $10$  Gy انجام شد. از آنجا که سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان است، برنامه پرتودرمانی کوتاه به نفع هر دو بیمار و دستگاه می‌باشد. دوز رژیم کوتاه‌مدت در این مطالعه از نظر بیولوژیک معادل دوز بازوی متعارف بوده است.

در این نتایج مقدماتی، مشاهده شد که عوارض پوست در گروه Hypofraction در سه هفته پی‌گیری کمی بیش‌تر از گروه معمولی بود، اما این عوارض پس از یک‌ماه مشابه بودند. این پدیده می‌تواند نتیجه‌ی میزان بالاتر تجمع دوز در بافت‌های با واکنش حاد در بازوی Hypofraction باشد.<sup>۱۳</sup> تفاوت معنی‌داری بین دو بازو از نظر زیبایی وجود نداشت. هم‌چنین امتیاز بیماران از نظر زیبایی با تفاوت معنی‌داری بین وضع پایه قبل از پرتودرمانی و ماه شش و ۱۲ (در گروهی که پی‌گیری یک‌ساله داشتند) همراه نبود. تا امروز چندین کارآزمایی تصادفی شده که به مقایسه‌ی درمان کوتاه‌مدت با استاندارد پرداخته‌اند منتشر شده است که فرضیه‌های قبلی در مورد توکسیسیتی را به چالش کشیده است. اولین مطالعه، توسط گروه انکولوژی بالینی انتاریو انجام گرفته است.<sup>۲۷</sup> در این کارآزمایی،  $1234$  زن با سرطان پستان و غدد لنفاوی منفی تحت برداشت وسیع موضعی و دایسکسیون زیر بغل قرار گرفته و به‌صورت تصادفی برای دریافت RT با روش معمول (دوز  $50$  Gy در ۲۵ جلسه طی بیش از ۳۵ روز) و یا HFX (Hypofraction) (دوز  $42/6$  Gy در ۱۶ فراکشن، طی بیش از ۲۲ روز) تقسیم شدند. بیماران بر اساس سن، اندازه تومور، استفاده از درمان سیستمیک، و مرکز درمان طبقه‌بندی شدند. با متوسط پی‌گیری ۱۲ سال، خطر عود موضعی در ۱۰ سال در دو گروه معادل بود و

هیپوفراکشن حدافل معادل رژیم معمول از لحاظ عوارض، زیبایی، کنترل موضعی و بقا باشد، این رژیم برای بیماران و مدیریت منابع مقرون به صرفه است.<sup>۹-۷</sup> در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه پیدا نشد و به نظر می‌رسد که استفاده از پرتودرمانی هیپوفراکشن کل پستان با دوز ۴۲/۵Gy طی ۱۶ جلسه با افزودن بستر تومور ۱۰Gy و درمان روزانه در سرطان پستان مراحل اولیه پس از جراحی حفظ پستان مطلوب باشد؛ ولی با توجه به محدودیت‌های مطالعه (حجم نمونه و پی‌گیری کم) مطالعاتی با حجم نمونه بالاتر و پی‌گیری طولانی‌تر مورد نیاز است.

**سپاسگزاری:** این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه‌ی عوارض پوستی زودرس و نتایج زیبایی در رادیوتراپی هیپوفراکشن و معمولی پس از درمان محافظه‌کارانه‌ی سرطان پستان" در مقطع دکترای تخصصی در سال ۱۳۸۹ و کد MOHT-۱۳۹۰-۳-۸۴۸ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

خیلی زود است،<sup>۲۸-۲۵</sup> با این حال عوارض پوستی و زیبایی در مطالعه حاضر در پی‌گیری کوتاه متفاوت از آن گزارشات نبوده است. هر چند که مطالعه‌ی بوست هم‌زمان یا متوالی در پرتودرمانی هیپوفراکشن کم است، اثر پرتودرمانی بوست در دو مطالعه‌ی تصادفی بزرگ نشان داده شده<sup>۵۶</sup> و در مطالعه‌ی ما نیز طبق توصیه‌ی ASTRO از بوست متعاقب به بستر تومور استفاده شده است.<sup>۳۳، ۳۲</sup>

نویسندگان از محدودیت مطالعه‌ی حاضر آگاه هستند. برنامه‌ریزی به روش دو بعدی می‌تواند منجر به ناهمگنی توزیع دوز، مناطق سرد و گرم، عوارض شدید دیررس و دوزهای نامعلوم به بافت‌های سالم باشد. به‌علت محدود بودن منابع در مطالعه حاضر امکان طراحی درمان سه بعدی در همه بیماران فراهم نشد. عود در پستان و بستر تومور و بقا نیز در این مطالعه مورد توجه قرار دارد که پی‌گیری دراز مدت برای تثبیت کارایی این رژیم به ویژه در کنترل موضعی مورد نیاز است.

با این وجود، در صورتی که پس از پی‌گیری بلندمدت برنامه

## References

- Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;(11):19-25.
- 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.
- Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707-16.
- 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.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3259-65.
- 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.
- Lievens Y. Hypofractionated breast radiotherapy: financial and economic consequences. *Breast* 2010;19(3):192-7.
- Suh WW, Pierce LJ, Vicini FA, Hayman JA. A cost comparison analysis of partial versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):790-6.
- Hoopes DJ, Kaziska D, Chapin P, Weed D, Smith BD, Hale ER, et al. Patient preferences and physician practice patterns regarding breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(2):674-81.
- Taher AN, El-Baradie MM, Essa H, Zaki O, Ezzat S. Hypofractionation versus conventional fractionation radiotherapy after conservative treatment of breast cancer: early skin reactions and cosmetic results. *J Egypt Natl Canc Inst* 2004;16(3):178-87.
- Jones B, Dale RG, Finst P, Khaksar SJ. Biological equivalent dose assessment of the consequences of hypofractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(5):1379-84.
- Khan A, Haffty BG. Hypofractionation in adjuvant breast radiotherapy. *Breast* 2010;19(3):168-71.
- Yarnold J, Haviland J. Pushing the limits of hypofractionation for adjuvant whole breast radiotherapy. *Breast* 2010;19(3):176-9.
- Marcu LG. Altered fractionation in radiotherapy: from radiobiological rationale to therapeutic gain. *Cancer Treat Rev* 2010;36(8):606-14.
- Qi XS, White J, Li XA. Is  $\alpha/\beta$  for breast cancer really low? *Radiation Oncol* 2011;100(2):282-8.
- Deantonio L, Gambaro G, Beldi D, Masini L, Tunesi S, Magnani C, et al. Hypofractionated radiotherapy after conservative surgery for breast cancer: analysis of acute and late toxicity. *Radiat Oncol* 2010;5:112.
- Back M, Guerrieri M, Wratten C, Steigler A. Impact of radiation therapy on acute toxicity in breast conservation therapy for early breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16(1):12-6.

18. Plataniotis GA, Theofanopoulou MA, Sotiriadou K, Kyrgias G. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer patients treated by breast-conserving surgery: short-term morbidity and preliminary results. *Breast Cancer* 2010;17(1):42-7.
19. Formenti SC, Rosenstein B, Skinner KA, Jozsef G. T1 stage breast cancer: adjuvant hypofractionated conformal radiation therapy to tumor bed in selected postmenopausal breast cancer patients--pilot feasibility study. *Radiology* 2002;222(1):171-8.
20. Ishihara T, Yoden E, Konishi K, Nagase N, Yoshida K, Kurebayashi J, et al. Long-term outcome of hypofractionated radiotherapy to the whole breast of Japanese women after breast-conserving surgery. *Breast Cancer* 2012;Feb 22.
21. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in-situ. *Radiother Oncol* 2010;95(3):317-20.
22. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(15):1143-50.
23. Pinnarò P, Soriani A, Landoni V, Giordano C, Papale M, Marsella A, et al. Accelerated hypofractionated radiotherapy as adjuvant regimen after conserving surgery for early breast cancer: interim report of toxicity after a minimum follow up of 3 years. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:9.
24. Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. A shorter fractionation schedule for postlumpectomy breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(5):1219-28.
25. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008;9(4):331-41.
26. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet* 2008;371(9618):1098-107.
27. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010;362(6):513-20.
28. Herbert C, Nichol A, Olivotto I, Weir L, Woods R, Speers C, et al. The impact of hypofractionated whole breast radiotherapy on local relapse in patients with Grade 3 early breast cancer: a population-based cohort study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):2086-92.
29. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, Ma CM, Li J, Swaby RF, et al. Four-week course of radiation for breast cancer using hypofractionated intensity modulated radiation therapy with an incorporated boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(2):347-53.
30. van der Laan HP, Dolsma WV, Maduro JH, Korevaar EW, Hollander M, Langendijk JA. Three-dimensional conformal simultaneously integrated boost technique for breast-conserving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1018-23.
31. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(1):59-68.
32. McLane A, Ho AY, Ballangrud A, Gupta GP, Ohri N, Joshi-Powell G, et al. Hypofractionated whole breast radiation plus boost for breast cancer: a retrospective analysis of outcomes and toxicities by age. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2010;78(3 Suppl 1):S218.
33. Guenzi M, Vagge S, Azinwi NC, D'Alonzo A, Belgioia L, Garelli S, et al. A biologically competitive 21 days hypofractionation scheme with weekly concomitant boost in breast cancer radiotherapy feasibility acute sub-acute and short term late effects. *Radiat Oncol* 2010;5:111.
34. Goldsmith C, Haviland J, Tsang Y, Sydenham M, Yarnold J; FAST Trialists' Group. Large breast size as a risk factor for late adverse effects of breast radiotherapy: is residual dose inhomogeneity, despite 3D treatment planning and delivery, the main explanation? *Radiother Oncol* 2011;100(2):236-40.



## Comparing the effects of conventional and hypofractionated radiotherapies on early skin toxicity and cosmetic outcomes after breast cancer conserving surgery

Farnaz Amouzegar Hashemi  
M.D.<sup>1</sup>  
Bita Kalaghchi M.D.<sup>1</sup>  
Ahmad Reza Sebzari M.D.<sup>1\*</sup>  
Peyman Haddad M.D.<sup>1</sup>  
Zohreh Shahabi B.Sc.<sup>2</sup>

1- Department of Radiation  
Oncology, Cancer Institute, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

2- BMT Research Center, Shariati  
Hospital, Tehran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Keshavarz  
Blvd., Cancer Institute, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-61192584  
E-mail: a\_sebzari@yahoo.com

### Abstract

Received: July 17, 2012 Accepted: September 10, 2012

**Background:** The high number of breast cancer patients who receive radiation therapy after surgery has caused many to think about a shorter period of radiotherapy, which can significantly reduce the radiotherapy machine time, labor hours, and fewer patient visits. This study was designed to evaluate the acute skin effects and cosmetic outcomes of short course radiotherapy in early-stage breast cancer in comparison with the conventional treatment method.

**Methods:** Fifty-two patients with operable breast cancer (pT1-3pN0M0) who underwent breast conservation surgery in Tehran Cancer Institute during January 2011 to January 2012, were randomly assigned to undergo radiotherapy by either receiving conventional treatment (dose: 50 Gy in 25 fractions) with subsequent electron boost or a short-course hypofractionated radiotherapy (dose: 42.5 Gy in 16 fractions) and a subsequent electron boost.

**Results:** There were no skin changes during the first or the second week of treatment in the two groups. Cutaneous complications began after the third week as grade 1 skin toxicity after termination of the short-course radiotherapy but there were no difference in complication rate after four weeks of treatment. Six months and one year after treatment, there were no differences in terms of skin complications or cosmetic outcomes between the two groups.

**Conclusion:** Although the use of a whole-breast irradiation with a hypofractionated schedule was associated with desirable outcomes, in term of skin toxicity and cosmetics, but longer follow-up periods with larger sample sizes are needed to confirm these results.

**Keywords:** breast cancer, cosmetics, hypofractionated radiotherapy, skin toxicity.