Radiotherapy in Post-mastectomy Breast Cancer , Comparison of Treatment Outcome between Hypo-fractionated Radiotherapy und Conventional Radiotherapy.

Dr. Bassam Saad*

(Received 17 / 8 / 2022. Accepted 2 / 10 / 2022)

□ ABSTRACT □

The aim of this study was to compare Conventional fractionated radiotherapy (CFRT) and Hypo-fractionated radiotherapy (HFRT) in post-mastectomy breast cancer in terms of loco regional control and toxicity.

Data obtained from 340 breast cancer patients who received complete adjuvant radiotherapy treatment between January 2015 and December 2019 were retrospective analyzed . 160 patients received CFRT 2 Gy daily fractions at a total dose of 50 Gy (group 1), while 180 patients received HFRT 2.5 Gy daily for 15 fractions at a total dose of 40 Gy (grup 2). All patients were treated on linear accelerator with 3-dimensional conformal RT technique. Outcome was analyzed in terms of loco-regional control and toxicity.

Median follow-up was 44.6 months . No difference was observed between two groups in terms of loco-regional recurrence and toxicities.

The treatment outcomes of hypo-fractionated radiotherapy in the post-mastectomy breast cancer patients is comparable to the outcomes of conventional treatment at Tishreen Hospital as reported from other studies, and HFRT can be implemented in resource-limited settings.

Keywords : breast cancer , post-mastectomy radiotherapy , conventional radiotherapy, hypo-fractionated radiotherapy.

*Associate Professor, Medical Faculty, Tishreen Univesrsity, Lattakia, Syria. bassamsaad@tishreen.edu.sy

المعالجة الإشعاعية بعد الاستئصال الجذري للثدي عند مريضات سرطان الثدي ، مقارنة بين نتائج المعالجة الإشعاعية مخفضة الأجزاء وبين المعالجة الإشعاعية التقليدية.

د. بسام سعد*

(تاريخ الإيداع 17 / 8 / 2022. قُبِل للنشر في 2 / 10 / 2022)

□ ملخّص □

هدف الدراسة المقارنة بين نتائج المعالجة الإشعاعية التقليدية والمعالجة الإشعاعية مخفضة التجزئة عند مرضى سرطان الثدي بعد الاستئصال الجراحي الجذري.

درست ملفات 340 مريضة سرطان ثدي عولجن علاجاً إشعاعياً بعد الاستئصال الجراحي الجذري للثدي في الفترة الواقعة بين كانون الثاني 2015 وكانون الأول 2019 . 160 مريضة عولجن معالجة إشعاعية تقليدية (الجرعة الإشعاعية الكلية 50 Gy ، جرعة الجلسة الواحدة 2 Gy) (المجموعة الأولى) في حين تلقت 180 مريضة معالجة إشعاعية مخفضة التجزئة (الجرعة الإشعاعية الكلية 40 Gy ، جرعة الجلسة الواحدة 2.5 Gy) (المجموعة الثانية). كل المريضات تلقين علاجهن على جهاز المسرع الخطي بتقنية العلاج الإشعاعي التوافقي 3DCRT . تم تحليل نتائج المعالجة من حيث النكس الموضعي الناحي وسمية المعالجة .

بالنتائج بلغ وسطي مدة المتابعة 44.6 شهراً ، لم تشاهد فروق ذات دلالة إحصائية هامة بين نسب النكسة الموضعية أو الناحية والأعراض الجانبية بين مجموعتي الدراسة .

نتائج المعالجة الإشعاعية مخفضة التجزئة لمريضات سرطان الثدي بعد الاستئصال الجذري في مشفى تشرين الجامعي معادلة لنتائج المعالجة التقليدية ويمكن اعتمادها ، كما أنها مشابهة لنتائج الدراسات العالمية المنشورة.

الكلمات المفتاحية : سرطان الثدي ، المعالجة الإشعاعية بعد الاستئصال التام ، المعالجة الإشعاعية التقليدية ، المعالجة الإشعاعية مخفضة الأجزاء.

* أستاذ مساعد– كلية الطب البشري– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.bassamsaad@tishreen.edu.sy

مقدمة

تعتبر المعالجة الإشعاعية من الخيارات الرئيسية في تدبير مرضى سرطان الثدي ، وهو الورم الذي يشغل المرتبة الأولى من حيث عدد الحالات التي تراجع وحدات المعالجة الإشعاعية ، حيث تقدم هذه المعالجة لحوالي 87% من الحالات لفائدتها في تقليل نسب النكس الموضعي وتحسين معدل البقيا. [1] الجرعة الإشعاعية القياسية التي اعتمدت خلال سنوات عديدة كانت (50/50.4 Gy) مقسمة على جرعات يومية قدرها (1.8-2 Gy) تعطى خلال خمسة أسابيع . هذا البروتوكول التقليدي للمعالجة الإشعاعية Conventional Radiotherapy ارتكز على فرضية أن زيادة الجرعة الإشعاعية اليومية فوق (2 Gy) قد تزيد من الآثار الجانبية الحادة أو المتأخرة للمعالجة [2]. في العقود الأخيرة ظهرت دراسات عديدة هدفت لتقييم فعالية وأمان المعالجة الإشعاعية مخفضة الأجزاء Hypo-fractionated Radiotherapy عن طريق إعطاء جرعة إشعاعية يومية أعلى من الجرعة التقليدية (2 Gy) وتخفيض الجرعة الكلية المعطاة وتخفيض عدد الجلسات الإشعاعية.

هذه الدراسات أجريت على حالات سرطان الثدي المبكر ذات الإنذار الجيد. وقد توصلت إلى نتائج أن العلاج الإشعاعي المخفض الأجزاء الذي طبق عند النساء اللاتي خضعن لاستئصال ثدي قسمي آمن من حيث الفعالية والآثار الجانبية [3 , 4 , 5 , 6]. وانطلاقاً من هذه النتائج بدأت مراكز عديدة باعتماد هذا البرتوكول على جميع حالات سرطان الثدي بما فيها الحالات المتقدمة بعد الاستئصال الجذري لمواجهة العبء العددي لهذه الحالات بهدف تقليل زمن انتظار المرضى لتلقي العلاج وبما له من فوائد في تخفيف العبء المادي على المراكز والمرضى [7 , 8] .

انطلاقاً من هذه المعطيات ، وبسبب ازدياد عدد حالات سرطان الثدي التي ترد إلى شعبة المعالجة الإشعاعية في مشفى تشرين الجامعي قمنا باعتماد هذا البروتوكول العلاجي القصير منذ العام 2015 على جميع حالات سرطان الثدي بعد الاستئصال الجذري للثدي بدلاً من البرتوكول التقليدي .

أهمية البحث وأهدافه

بسبب قلة المراكز المتخصصة بتقديم العلاج الإشعاعي في سورية والذي أدى لحدوث ضغط كبير على المراكز المتوفرة انعكس بزمن انتظار طويل لتلقى هذا العلاج والذي قد يفقد فعاليته وأهميته . وتشكل الطرق العلاجية التي تعتمد على تقديم جرعات إشعاعية في الجلسة الواحدة أعلى من تلك المقدمة في الطرق التقليدية أحد الحلول لمواجهة الأعداد الكبيرة من الحالات التي تتطلب هذه الخدمة . وكان هدفنا من هذه الدراسة الراجعة تقييم تجربتنا في هذا الخيار العلاجي ومقارنة نتائجنا مع الدراسات العالمية المعتمدة في هذا المجال.

عينة الدراسة والطريقة :

أجريت دراسة راجعة على ملفات حالات لسرطان الثدي الغازي من الذين تلقوا معالجة إشعاعية متممة بعد الاستئصال الجذري للثدي في شعبة المعالجة الإشعاعية في مشفى تشرين الجامعي. تمت مراجعة ملفات المرضى المعالجين في الفترة بين كانون الثاني 2015 حتى كانون أول 2019.

كانت معايير الإدخال في الدراسة كالتالي : أنثى مصابة بسرطان ثدي من المرحلة II و III حسب تصنيف الجمعية الأمريكية للسرطان 8th edition of AJCC مثبت بالتشريح المرضي ، المعالجة الإشعاعية المقدمة : معالجة إشعاعية توافقية ثلاثية الأبعاد 3D Conformal Radiotherapy (3DCRT) على المسرع الخطي .

تم الحصول على 340 ملفا مناسباً للدراسة وزعوا على مجموعتين :

– المجموعة الأولى ، مجموعة المعالجة بالبرتوكول التقليدي 160 مريضة (47%) :

الجرعة الإشعاعية الكلية على جدار الصدر والإبط (25x2 Gy) 50 Gy ، الجرعة الإشعاعية لمنطقة فوق الترقوة (23 x 2 Gy) 46Gy ، مدة المعالجة خمسة أسابيع (خمس جلسات / أسبوع) .

– المجموعة الثانية ، مجموعة المعالجة بالبرتوكول مخفض الأجزاء 180 مريضة (53%) :

الجرعة الإشعاعية الكلية على جدار الصدر والإبط (16 x 2.5 Gy) 40Gy ، الجرعة الإشعاعية على منطقة فوق الترقوة (15 x 2.5 Gy) 37.5 Gy . مدة المعالجة 3 أسابيع (خمس جلسات/أسبوع).

سجلت المعلومات التالية : العمر ، مرحلة المرض ، نتائج التشريح المرضي ، بروتوكول المعالجة الإشعاعية ، الآثار الجانبية الحادة المسجلة أثناء المعالجة وحالة المرض في آخر زيارة مراقبة.

جميع مرضى الدراسة تم علاجهم بواسطة المسرع الخطي من نوع VARIAN CLINAC CX 2300 الذي يعطي أشعة سينية بطاقة 6MeV و 23 MeV . وضعية المعالجة : الاستلقاء مع استخدام وسيلة تثبيت خاصة لمعالجة الثدي Breast Board . تخطيط المعالجة : جميع المريضات أجري لهن محاكاة ثلاثية الأبعاد 3D-Simulation على جهاز محاكي طبقي محوري (16 Slice) Philips . شمل حجم التشعيع Target Volume جدار الصدر مع أو بدون العقد اللمفاوية الإبطية والعقد اللمفاوية فوق الترقوة لجهة الثدي المصاب.

تمت مقارنة المؤشرات التالية بين مجموعتي الدراسة :

معدل النكس الموضعي والناحية ودرجات السمية الحادة الناتجة عن العلاج حسب RTOG/EORTC radiation morbidity scoring criteria [9] .

الدراسة الإحصائية :

تم تحليل نتائج الدراسة باستخدام الإحصاء الوصفي Descriptive statistic لتحليل المعطيات السريرية ومعطيات التشريح المرضي ونتائج المعالجة ، والتي أعطيت نتائجها عددياً وبالنسب المئوية. تم تقييم تجانس عينات الدراسة والمقارنة بين مجموعتي الدراسة بواسطة Chi-square test .

النتائج :

– **مجموعة مرضى الدراسة :**

بلغ متوسط العمر 56.6±10 y .بلغت نسبة الحالات من المرحلة (T3) في مجموعة المعالجة مخفضة الأجزاء 22.2% مقابل 11.7% في مجموعة المعالجة التقليدية، وكانت نسبة الحالات من المرحلة (T4) 10.8% مقابل 3.9 % . لم تشاهد فروق جوهرية في العمر ، مرحلة المرض ، ومعطيات التشريح المرضي .

الجدول – 1– يظهر الخصائص السريرية لعينة الدراسة.

– **الحالة المرضية في آخر مراقبة :**

بلغ وسطي مدة المتابعة 44.6 شهر (المدى range 24–65 شهر) . بلغت نسبة النكسة الموضعية الكلية في مجموعتي الدراسة 5.58% ، لم يشاهد أي فرق جوهري إحصائياً في معدل النكسة الموضعية بين مجموعتي الدراسة (المجموعة الأولى 5% والمجموعة الثانية 5.58%). وبلغت نسبة النكسة الناحية الكلية 3.8% ولم يشاهد أيضاً أي

فرق بين مجموعتي المقارنة (المجموعة الأولى : 3.75% والمجموعة الثانية : 3.8%) نسبة حدوث النقائل البعيدة بلغت 5.6% (19 مريضة) . الجدول –2.

– **سمية المعالجة :**

الجدول–3 يظهر نسب حدوث الآثار الجانبية الحادة الناتجة عن المعالجة في مجموعتي الدراسة ، لم تشاهد فروق جوهرية إحصائياً في معدل حدوث هذه الآثار إن كان في حدوث الارتكاس الجلدي أو الارتكاس الرئوي أو صعوبة البلع.

الجدول –1 الخصائص السريرية والمرضية لعينة الدراسة

الخصائص 160	مجموعة البرتوكول التقليدي 180	مجموعة البروتوكول المنخفض P Value
العمر (سنة)		0.89
40 >	22 (13.75%)	25 (13.8 %)
40 ≤	138 (86.25 %)	155 (86.2 %)
مرحلة المرض Disease Stage		0.087
– II (34.5%)	62 (38.75 %)	55 (30.55 %)
– III (65.5%)	98 (61.25 %)	125 (69.5 %)
النمط النسيجي Histopathology		0.628
– قنوي غازي	148 (92.5 %)	166 (93.8%)
– فصيصي غازي	8 (5 %)	11 (6.1 %)
– أنواع أخرى	4 (2.5 %)	3 (1.66 %)
الدرجة Grade		0.683
– I	8 (5 %)	9 (5 %)
– II	74 (46.25 %)	88 (48.8%)
– III	66 (41.25%)	76 (42.3%)
– غير معروف	14 (8.75 %)	7 (3.8 %)
تصنيف T Tumor Stage		0.030
– T1	6 (3.7 %)	15 (8.33 %)
– T2	96 (60 %)	104 (57.7 %)
– T3	50 (31.25 %)	39 (21.6 %)
– T4	8 (5 %)	22 (12.2%)
تصنيف N Nodal Stage		0.022

N0 –	(% 13.75) 22	(% 13.88) 25
N1 –	(%38.75) 62	(% 27.2) 49
N2 –	(% 35.2) 90	(% 36.11) 65
N3 –	(% 11.7) 30	(% 22.7) 41

جدول –2 حالة المرض في آخر متابعة للمرضى

حالة المرض	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	المجموع	x^2	P Value
لا يوجد دليل على النكسة	146 (%91.25)	163 (% 90.5)	309 (% 90.8)	0.54	0.46
نكسة موضعية (جدار الصدر)	8 (%5)	10 (% 5.5)	19 (% 5.58)	1.01	0.31
نكسة ناحية (عقد لمفاوية)	6 (%3.75)	7 (%3.88)	13 (%3.8)	1.01	0.31
نقائل بعيدة	8 (%5)	11 (%6.1)	19 (%5.7)	0.71	0.41

الجدول –3 نسب حدوث الآثار الجانبية الناتجة عن المعالجة الإشعاعية في مجموعتي الدراسة.

حالة المرض	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	x^2	P Value
<u>ارتكاس جلدي حاد</u>			1.9	0.39
– لا يوجد	(%3.75) 6	(%1.1) 2		
– II >	(%52.5) 84	(%53.3) 96		
– II ≤	(%43.75) 70	(%45.5) 82		
<u>صعوبة بلع</u>			0.4	0.81
– لا يوجد	(%87.5) 140	(%83.8) 151		
– II >	(%10) 16	(%12.7) 23		
– II ≤	(%2.5) 4	(%2.7) 5		
<u>التهاب رئة شعاعي</u>			1.52	0.47
– لا يوجد	(%88.75)142	(%87.2)157		
– II >	(%8.75) 14	(%10) 18		
– II ≤	(%2.5) 4	(%2.7) 5		

المناقشة :

تمثل حالات سرطان الثدي التي تتطلب علاجاً إشعاعياً العدد الأكبر من المرضى المراجعين لمراكز العلاج الإشعاعي. منذ عقود مضت اعتمد البرتوكول العلاجي الذي يجزئ الجرعة الإشعاعية الموصوفة (50 Gy) إلى جرعات يومية قدرها (1.8 – 2 Gy) تعطى خلال مدة (5) أسابيع .

في البلدان ذات الموارد المحدودة والتي لا تملك مراكز عديدة لتقديم هذه الخدمة العلاجية ، تسبب البروتوكولات العلاجية الطويلة بوجود أعداد كبيرة من المرضى في إطالة أزمنة الانتظار لأن قسماً مهماً من الحالات لا تتلقى العلاج في الوقت المناسب .

بدءاً من العام 2008 تم اعتماد بروتوكول العلاج الإشعاعي مخفض الأجزاء على حالات سرطان الثدي المبكر بعد الاستئصال المحافظ حيث ثبت بالدراسات أن إعطاء جرعات إشعاعية يومية أكبر من 2 Gy أعطى نفس النتائج العلاجية دون حصول أي زيادة في سمية المعالجة [11,10]. وقد تم اعتماد هذا البرتوكول في توصيات وإرشادات العديد من الهيئات الطبية المعنية [12 , 13] . وبعد ذلك انتشر تدريجياً استخدام هذا البروتوكول العلاجي عند حالات سرطان الثدي المتقدم بعد الاستئصال الجذري. وقد دعم هذا الخيار استخدام تقنيات تخطيط الجرعة الإشعاعية بالشكل ثلاثي الأبعاد مما ساعد في الحصول على توزع متجانس مثالي للجرعة الإشعاعية في حجم التشعيع مقارنة مع التقنيات التي اعتمدت على التخطيط ثنائي البعد.

أظهرت نتائج دراستنا أن معدلات النكسة الموضعية والناحية بين مجموعتي الدراسة لم تبد أي فرق ذي دلالة إحصائية. هذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسة Wang et al. (2019) [11] حيث لم يشاهد أي فرق بين نسب حدوث النكسة التراكمية لمدة 5 سنوات بين مرضى العلاج التقليدي ومرضى العلاج مخفض الأجزاء . لكن نسب النكسة الموضعية في دراستنا (مجموعة العلاج التقليدي : 5% ، مجموعة العلاج مخفض الأجزاء 5.5%) كانت أقل مقارنة مع النسب المذكورة في هذه الدراسة حيث كانت 8.3% و 8.1% وقد يعود السبب في العدد القليل للمرضى من المرحلة III في دراستنا (65.5%) في حين كانت نسبتهم في الدراسة المذكورة (94%).

كما أن نتائج دراستنا تتوافق مع نتائج دراسة أجريت في تايلاند [14] بين العامين 2014–2016 على 1640 حالة سرطان ثدي وتمت فيها المقارنة بين البروتوكول التقليدي والبروتوكول مخفض الأجزاء ونشرت نتائجها في العام 2019، حيث لم تسجل أي فروق ذات دلالة إحصائية بين نسب النكسة الموضعية بين البروتوكولين.

بالنسبة لسمية المعالجة ، التهاب الجلد الإشعاعي الحاد هو أكثر الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج الإشعاعي. والارتكاس الجلدي من الدرجة الثانية هو الذي أخذ بعين الاعتبار .

نتائج دراستنا تتوافق مع دراسة Rastogi et al (2018) حيث كانت نسبة حدوث الارتكاس الجلدي من الدرجة II وأكثر 43.75% في مجموعة المعالجة التقليدية و42.5% في مجموعة المعالجة مخفضة الأجزاء (P = 0.39) [15].

كما تتوافق مع نتائج دراسة Alam et al (2016) حيث ذكروا نسب حدوث الارتكاس الجلدي من الدرجة الثانية عند 42% من مريضات البروتوكول التقليدي و 54% من مريضات البروتوكول مخفض الأجزاء [16].

بالنسبة للآثار الجانبية الأخرى مثل صعوبة البلع التهاب الرئة الإشعاعي فقد سجلت حالات قليلة في مجموعتي الدراسة ولم تشاهد أية فروق بين مجموعتي الدراسة.

في الخلاصة أظهرت نتائج دراستنا أن العلاج الإشعاعي مخفض التجزئة كان فعالاً من ناحية السيطرة الموضعية على الورم ومقبولاً من ناحية الأعراض الجانبية التي يمكن أن يسببها ولم تشاهد فروق جوهرية عن العلاج الإشعاعي التقليدي. ويمكن اعتماده لما له من أثر في تخفيض زمن انتظار المرضى للبدء بتلقي العلاج وتخفيف العبء المادي عليهم.

المراجع

1) Mc GALE, P. et al *Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials.*
Lancet, 383 (2014) 2127-35.

2) HALPERIN, E.C. WAZER D.E. PERAZ, C.A. BRADY, LW.
Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.

3) OWEN, JR. et al. *Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomized trial.* Lancet Oncol 7 (2006) 467–71.

4) START Trialists' Group, BENTZEN, SM. et al. *The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial.* Lancet Oncol 2008;9:331e41.

5) WHELAN, T.J. et al. *Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer.*
N Engl J Med. 362 (2010) 513-20.

6) HAVILAND, J.S. et al. *The UK of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials.*
Lancet Oncol, 14 (2013) 1086-94.

7) SMITH BD, 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

8) RATOSA, I. et al. *Hypofractionated radiation therapy for breast cancer: Preferences amongst radiation oncologists in Europe – Results from an international survey*
Radiotherapy and Oncology 155 (2021) 17–26

9) COX, J.D. et al. *Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC).* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 31(1995) 1341-6.

10) WANG, SL. et al. *Hypofractionated versus conventional fractionated radiotherapy after breast-conserving surgery in the modern treatment era: a multicenter, randomized controlled trial from China.* J Clin Oncol 38, 2020 :3604e14.

11) WANG, S.L. et al. *Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 20 (2019) 352-60.

12) MARTA, G.N. et al *The use of moderately hypofractionated post-operative radiation therapy for breast cancer in clinical practice: A critical review.*
Critical Reviews in Oncology / Hematology 156 (2020) 103090

13) FANG, M. , MARTA, GN. *Hypofractionated and hyper-hypofractionated radiation therapy in postoperative breast cancer treatment*
REV ASSOC MED BRAS 2020; 66(2020):1301-1306

14) CHITAPANARUX I. et al. *Conventional versus hypofractionated postmastectomy radiotherapy: a report on long-term outcomes and late toxicity*. Radiation Oncology (2019) 14:175

15) RASTOGI, K. et al *A comparative study of hypofractionated and conventional radiotherapy in postmastectomy breast cancer patients.*
Asia Pac J Oncol Nurs, **5**, 2018, 107-13.

16) ALAM MS, et al. *Accelerated hypofrationated radiation in carcinoma breast.*
Arch Cancer Res, 4 (2016), 55-67