

بررسی عوارض ریوی رادیوتراپی تانزانسیل کانسره‌های پستان از طریق تست های عملکرد ریوی و تاثیر حجم ریه تحت تابش بر آن

علیرضا خوش بین خوش نظر: گروه بیوشیمی-فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان: نویسنده رابط
E-mail: akhoshbin@yahoo.com

اردشیر بنی کریمی: گروه بیماری ها ریه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان
احسان حاتمی: گروه رادیوتراپی-انکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

دریافت: ۸۸/۴/۲۸، پذیرش: ۸۹/۴/۲

چکیده

زمینه و اهداف: ایجاد عوارض ریوی ناشی از رادیوتراپی پستان اجتناب ناپذیر است. با اینحال بروز و شدت آن کاملاً مشخص نیست. یکی از روش های بررسی عوارض ریوی استفاده از تست عملکرد ریوی یا اسپرومتری است. در این مطالعه تاثیر رادیوتراپی بر تست عملکرد ریوی و عوامل موثر بر آن بررسی گردید.

مواد و روش ها: افراد مونث مبتلا به کانسر پستان مراحل II و III (براساس مرحله بندی TNM) که تحت عمل جراحی ماستکتومی قرار گرفته بودند و شش مرحله شیمی درمانی دریافت کرده بودند وارد این مطالعه شدند. بیماران سیگاری، مبتلا به بیماری های مزمن ریوی (آسم، بروشیت مزمن و بیماری های نسج هم بند ریه) و افرادی که دارای اختلالات آناتومیک قفسه سینه بودند و نیز مبتلایان به بیماری های قلبی از مطالعه خارج شدند. حجم نمونه براساس مطالعات قبلی ۷۵ نفر بود. جمع آوری داده ها به کمک دستگاه اسپرومتر اسپرولب II انجام شد.

بیماران ابتدا پس معاینه توسط رادیوتراپیست جهت تعیین میدان تابشی خط کشی شدند. سپس بیماران بر روی وج مخصوص قرار گرفته و سپس توسط فیزیست مارکر گذاری شده و برای تصویربرداری به بخش سی تی اسکن فرستاده شدند. قبل از شروع درمان بیماران به بخش اسپرومتری فرستاده شدند. دوز کلی بیماران بین ۴۸۰۰ تا ۵۰۴۰ سانتی گری با فرکشن ۱۸۰ تا ۲۰۰ سانتی گری بود. درمان بیماران بصورت SSD توسط دستگاه کبالت ۶۰ تراترون فونیکس انجام شد. سه ماه پس از درمان بیماران جهت انجام اسپرومتری و معاینه توسط متخصص ریه مراجعه نمودند. پارامترهای فعالیت ریوی که در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفتند شامل FEV1 و FVC بصورت درصد از مقدار پیش بینی شده برای سن و جنس بیمار که توسط خود اسپرومتر گزارش می شد در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانگین سن بیماران (mean±SD) برابر ۷/۹۲ ± ۴۵/۶ بود. میانگین طول میدان تانزانسیل ۱/۸ ± ۱/۸ cm و عرض میدان تابشی ۱/۳۷ ± ۶/۷ بود. میانگین فاصله مرکزی ریه ۱/۰۷ ± ۲ بدست آمد که متناظر با تابش حجم حداکثر ۲۲٪ از حجم کل ریه است. میانگین درصد FEV1 از مقدار پیش بینی شده قبل از شروع درمان ۱۵/۵۹ ± ۷۴/۹ درصد و پس از رادیوتراپی ۱۲/۵۵ ± ۷۸/۸۶ درصد بدست آمد که حاکی از عدم وجود اختلاف معنی دار (p=۰/۰۹) می باشد. همچنین میانگین درصد FVC از مقدار پیش بینی شده قبل از رادیوتراپی ۱۴/۲۶ ± ۷۲/۱۷ پس از آن ۱۱/۳۶ ± ۷۴/۶۰ بدست آمد که باز هم حاکی از عدم وجود اختلاف آماری معنی دار است (p=۰/۰۷). همچنین در هیچیک از بیماران علایم غیرطبیعی در معاینه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: در توجیه نتایج بدست آمده می توان این گونه بیان کرد که سه ماه پس تابش زمان کافی برای تغییرات ریوی در مورد گامای کبالت ۶۰ نمی باشد و از سوی دیگر با توجه به نقش طراحی درمان که در آن حجم تحت تابش ریه به حداقل خود رسانده شد می توانسته براساس نتایج بوترن و لینگس احتمال پنومونیت را باز کمتر کرده باشد. همچنین عدم مشاهده هرگونه علامت در معاینات بالینی موید و هماهنگ با نتایج اسپرومتری می باشد.

کلید واژه ها: رادیوتراپی تانزانسیل، سرطان پستان، اسپرومتری، عوارض ریوی، حجم ریه

مقدمه

رادیوتراپی سرطان پستان سبب کنترل موضعی بیماری و بدنال آن افزایش میزان بقای بیماران می شود. ایجاد عوارض ریوی ناشی از رادیوتراپی پستان اجتناب ناپذیر است. با اینحال بروز و شدت آن کاملاً مشخص نیست (۱ و ۲).

آسیب ریوی ناشی از تابش یکی از مشکلات این درمان است. آسیب ریوی می تواند تا پنومونیت و گاهی فیروز پیش رود (۳ و ۴). تغییرات ریوی ناشی از تابش در تکنیک های مختلف تصویربرداری مانند HCRT و پزشکی هسته ای مورد بررسی قرار گرفته است. شراترسن و همکاران و بل و همکاران بر روی تغییرات CT ریه خانم های مبتلا به سرطان پستان تحقیق کرده و تغییرات قابل ثبتي گزارش نموده اند (۵ و ۶).

یکی از آثار اولیه تابش روی کلیرانس ریوی است که توسط سوگا و همکاران و گروه های دیگر روی آن تحقیق شده است (۷ و ۸). همچنین گروس و همکاران، لین و همکاران به کمک DTPA-99m Tc این تغییرات را مورد بررسی قرار داده اند (۹ و ۱۰). یکی از روش های بررسی عوارض ریوی استفاده از تست عملکرد ریوی یا اسپرومتری است. پنومونیت تابشی معمولاً ۲ تا ۶ ماه پس از رادیوتراپی رخ می دهد. افراد مختلف از جمله لیند و همکاران (۱۱)، لوند و همکاران (۱۲) و توکاتلی و همکاران (۱۳) کاهش حجم های ریوی بدنال رادیوتراپی را گزارش کرده اند. بر طبق گزارش لیند متوسط FEV1 قبل از درمان ۱/۸۵، سه ماه پس از درمان ۱/۷۵ و FVC قبل از درمان ۲ و پس از درمان ۱/۸۷ بر حسب لیتر بوده است (۱۱). در این مطالعه تاثیر رادیوتراپی بر تست عملکرد ریوی و عوامل موثر بر آن بررسی گردید. همچنین تاثیر حجم ریه تحت تابش بر تغییر عملکرد ریوی بررسی شد.

مواد و روش ها

در این مطالعه نیمه تجربی (از نوع قبل و بعد) افراد مونث مبتلا به کانسر پستان مراحل II و III (بر اساس مرحله بندی TNM) که تحت عمل جراحی ماستکتومی قرار گرفته بودند و شش مرحله شیمی درمانی دریافت کرده بودند وارد این مطالعه شدند. بیماران سیگاری، مبتلا به بیماری های مزمن ریوی (آسم، بروشیت مزمن و بیماری های نسج همبند ریه) و افرادی که دارای اختلالات آناتومیک قفسه سینه بودند و نیز مبتلایان به بیماری های قلبی از مطالعه خارج شدند. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی ۷۵ نفر انتخاب گردید. جمع آوری داده ها به کمک دستگاه اسپرومتری نام تجاری spiroLabII ساخت ایتالیا موجود در قسمت اسپرومتری بیمارستان پنجم آذر گرگان انجام شد. پس از ارجاع بیماران به بخش رادیوتراپی، بیماران واجد شرایط انتخاب شدند. بیماران ابتدا پس معاینه توسط رادیوتراپیست جهت تعیین میدان تابشی خط کشی شدند. سپس بیماران بر روی وج مخصوص قرار گرفته و سپس توسط فیزیست مارکر گذاری شده و تعیین زوایای تابشی

بطور تقریبی شدند. سپس بیماران برای تصویربرداری به بخش سی تی اسکن فرستاده شدند. همچنین قبل از شروع درمان بیماران به بخش اسپرومتری فرستاده شدند. تصاویر سی تی پس از آنکه اسکن شدند دیجیتایز شده و سپس به نرم افزار طراحی درمان دو بعدی بنام ALFARD منتقل شدند. در طراحی درمان علاوه بر کار اصلی طراحی، فاصله مرکزی ریه central lung distance (CLD) اندازه گیری گردید. این فاصله، فاصله عمودی از جلوی لبه خلفی میدان تانزانسیل تا قسمت پشتی دنده ها می باشد. تمامی بیماران رادیوتراپی لوکورجیونال استاندارد شامل دو فیلد تانزانسیل جهت دیواره قفسه سینه، فیلد سوپراکلاویکولار و فیلد پست آگزیلار دریافت کردند. بیماران بر روی وج مخصوص با ارتفاع قابل تنظیم قرار گرفتند بترتیبی که استرنوم موازی سطح تخت گردد. هنگام درمان بازوی سمت پستان تحت درمان پشت سر قرار گرفت. همین وضعیت جهت تهیه تصاویر CT رعایت شد. دوز کلی بیماران بین ۴۸۰۰ تا ۵۰۴۰ سانتی گری با فرکشن ۱۸۰ تا ۲۰۰ سانتی گری بود. درمان بیماران بصورت SSD توسط دستگاه کبالت ۶۰ تراترون فونیکس انجام شد. سه ماه پس از درمان بیماران جهت انجام اسپرومتری و معاینه توسط متخصص ریه مراجعه نمودند. توضیح آنکه پارمترهای فعالیت ریوی که در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفتند شامل FEV1 و FVC بصورت درصد از مقدار پیش بینی شده برای سن و جنس بیمار که توسط خود اسپرومتر گزارش می شد در نظر گرفته شد. داده های بدست آمده از مطالعه بوسیله روشهای آماری توصیفی (فراوانی-درصد و میانگین±انحراف معیار) آزمون رابطه مجذور کای یا آزمون دقیق قیشر و آزمون تی باری گروه های وابسته یا آزمون میل کاکسون و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.15 مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

تعداد ۷۵ بیمار با مشخصات پیش گفت وارد مطالعه شدند. میانگین سن بیماران برابر $7/92 \pm 45/6$ بود. میانگین طول میدان تانزانسیل $1/18 \pm 18/2$ سانتی متر و عرض میدان تابش $1 \pm 6/7$ سانتی متر بود. میانگین فاصله مرکزی ریه $1/07 \pm 2$ سانتی متر بدست آمد (جدول ۱). میانگین درصد FEV1 از مقدار پیش بینی شده قبل از شروع درمان $15/59 \pm 57/9$ درصد و پس از رادیوتراپی $12/55 \pm 78/86$ درصد بدست آمد که حاکی از عدم وجود اختلاف معنی دار ($p=0/09$) می باشد. همچنین میانگین درصد FVC از مقدار پیش بینی شده قبل از رادیوتراپی $14/26 \pm 72/17$ درصد پس از آن $11/36 \pm 74/6$ درصد بدست آمد که باز هم حاکی از عدم وجود اختلاف آماری معنی دار است ($p=0/07$) (جدول ۲). همچنین در هیچیک از بیماران علایم غیرطبیعی در معاینه مشاهده نشد.

جدول ۱: شاخصهای آماری اصلی بیماران مورد مطالعه.

شاخص	میانگین	انحراف معیار
سن	۴۵/۶	۷/۹۲
طول میدان تانزانسیل (cm)	۱۸/۲	۱/۱۸
عرض میدان تانزانسیل (cm)	۶/۷	۱/۳۷
فاصله مرکزی ریه	۲	۱/۰۷

جدول ۲: مقادیر FEV1% و FVC% قبل و سه ماه پس از رادیوتراپی.

پارامتر	قبل از رادیوتراپی		سه ماه بعد از رادیوتراپی		t	P value
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار		
FEV1%	۷۴/۹	۱۵/۵۹	۷۷/۸۶	۱۲/۵۵	۲/۴۵۴	۰/۰۹
FVC%	۷۲/۱۷	۱۴/۲۶	۷۴/۶۰	۱۱/۳۶	-۰/۸۱۷	۰/۰۷

بحث

درصد است (19) که این با شرایط مطالعه ما یکسان بوده است بطوری که CLD اندازه گیری شده $۱/۰۷ \pm ۲$ است.

مطالعات کافمن و همکاران، کاهش برگشت پذیر، برگشت ناپذیر و یا هر دو به میزان $۲۲-۳\%$ در تست های عملکرد ریوی در عرض ۳-۴ ماه پس از رادیوتراپی را نشان داده است (۲۲). همچنین کمیسی و همکاران کاهش زودرس ولی موقتی همه تست های عملکرد ریوی را در ۴-۱ ماه پس از رادیوتراپی گزارش کرده اند که در عرض ۲ سال برطرف گردیده است (۲۳).

نتیجه گیری

در توجیه نتایج بدست آمده می توان این گونه بیان کرد که سه ماه پس تابش زمان کافی برای تغییرات ریوی در مورد گامای کبالت ۶۰ نمی باشد و از سوی دیگر با توجه به نقش طراحی درمان که در آن CLD به حداقل خود رسانده شد می توانسته، براساس نتایج بوترمن و لینگس، احتمال پنومونیت را باز کمتر کرده باشد (۲۱ و ۲۳).

همچنین عدم مشاهده هرگونه علامت در معاینات بالینی مویید و هماهنگ با نتایج اسپرومتری می باشد. این طور بنظر می رسد که رعایت نکات اولیه درمان در به حداقل رساندن عوارض ریوی رادیوتراپی موثر بوده است و برای ظهور عوارض ریوی نیاز به زمان بیشتر و یا تکنیک تشخیصی دیگری می باشد.

تقدیر و تشکر

انجام این تحقیق با کمک مالی معاونت محترم فناوری و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی گلستان میسر گردیده است که بدین وسیله مراتب امتنان خود را ابراز می داریم. همچنین از آقایان دکتر محمدعلی صدر بزاز و عطاالله جهانگیراد و پرسنل محترم بخش رادیوتراپی شفای بیمارستان پنجم آذر گرگان و بخش اسپرومتری جناب آقای منوچهری تشکر و قدردانی می شود.

رادیوتراپی کمکی قفسه سینه و غدد لنفاوی منطقه پس از جراحی، در بیماران که خطر عود موضعی بالایی دارند داده می شود. رادیوتراپی کمکی در بیماران که درگیری غدد لنفاوی ندارند سبب کاهش عود موضعی می شود و در بیماران که درگیری غدد لنفاوی دارند علاوه بر کاهش متاستاز دور دست و افزایش طول عمر بیمار می شود.

پنومونیت تابشی معمولا ۲ تا ۶ ماه پس از پایان رادیوتراپی رخ می دهد که ممکن است بطور اتفاقی در رادیوگرافی ریه دیده شود. در صورت وجود علائم ممکن است بصورت کم آوردن نفس پس از فعالیت، سرفه و تب خود را نشان دهد.

اولین بار گروور پنومونیت و فیروز را بعنوان یک عارضه پرتو تابی گزارش کرد (۱۴). موساس و همکاران در ۳۴٪ افرادی که در ناحیه قفسه سینه تابش گیری داشته اند پنومونیت تابشی را گزارش کرده اند (۱۵). فیروز از ۶ تا ۱۲ ماه پس از تابش گیری گزارش شده است. سایتوکاین های آزاد شده و آسیب های مستقیم به پنوموسیت های نوع II اولین رخدادهای گزارش شده در پنومونیت تابشی است که با گذشت زمان با انفیلتراسیون فیروزی و لوکوسیتی اطراف عروق خونی مجاری آلوئولی و برونشیولی جایگزین می شود (۱۶ و ۱۷). در این مطالعه نشان داده شده که علیرغم آنکه تا حداکثر ۲۲٪ حجم ریه تحت تابش قرار گرفته بود شاخص های عملکرد ریوی تغییری نکرد که این نتایج مغایر با نتایج لوند و همکاران (۱۲)، توکاتلی و همکاران (۱۳)، عامری و همکاران (۱۸) و لیندر و همکاران است (۱۱).

با اینحال بعضی از محققین نشان داده اند که تغییرات ریوی پس از تابش تانزانسیل قفسه سینه تا ۵۰ گری نسبتا کوچک و برگشت پذیر است (۱۹ و ۲۰). همچنین بوترمن و همکاران پیشنهاد نمودند تا زمانی که حجم تحت تابش ریه زیر یک سوم حجم کل باشد تاثیر قابل ملاحظه ای بر فعالیت ریه نمی گذارد (۲۱) که مطابق با مطالعه حاضر است. لینگس و همکاران نشان دادند زمانیکه CLD کمتر از ۳cm است احتمال پنومونیت تابشی یک

References:

1. Carlos A, Perez MD, Luther W, Brady MD, Edward C, Halperin MD. Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Lippicott-Raven, 2004, PP: 103-115.
2. Vita D, Vincent T, Hellman Jr, Samuel R, Steven A. Practice of Oncology. 7th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2005; PP: 180-235.
3. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 1977; **86**: 81-92.
4. Shratter-Sehn AU, Shurawitski H, Zach M. High resolution computed tomography of lungs in irradiated breast cancer patients. *Radiother Oncol* 1993; **27**: 198-202.
5. Bell J, Mc Given D, Bullimore J. Diagnosis imaging of post irradiation changes in the chest. *Clin Radiol* 1988; **39**: 109-119.
6. Suga K, Alderson PO, Mita A. Early retardation 99m Tc-DTPA radioaerosol transalveolar clearance in irradiated canine lung's *Nucl Med* 2001; **42**: 292-299.
7. Suskind H, Weber DA, Lau YH. Impaired permeability in radiation-induced lung injury detected by technetium-DTPA lung clearance. *J Nucl Med* 1994; **35**: 207-209.
8. Groth S, Johanson H, Sorensen PG. The effect of thoracic irradiation for cancer of the breast on ventilation. Perfusion and pulmonary permeability: A one year follow up. *Acta oncol* 1989; **28**: 671-678.
9. Lin Weng Y, Wong S. Sequential pulmonary effects of radiotherapy detected by ^{99m}Tc DTPA aerosol inhalation lung scintigraphy. *Neoplasma*. 1996; **43**: 231-234.
10. Lund MB, Myhre KL, Mdsom H. The effect on pulmonary function of tangential field technique in radiotherapy for carcinoma of the breast. *B J R*. 1991, **64**: 520-523.
11. Lind ARM, Rosfors S, Wenhberg B. Pulmonary function following adjuvant chemotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. *Radiotherapy and oncology* 1998; **49**: 245-259.
12. Tokatli F, Kaya M, Kocak Z, Ture M, Mert S. Sequential pulmonary effects of radiotherapy detected by functional and radiological end points in women with breast cancer. *Clinical Oncology* 2005; **17**: 39-46.
13. Groover TA, Christie AC Merritt EA. Observation on the use of the copper filter in the treatment of deep-seated malignancies. *South Med J* 1922; **15**: 440-444.
14. Mousas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ Jr. Pulmonary radiation injury. *Chest* 1997; **111**: 1061-1076.
15. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 1977; **129**: 127-136.
16. Roach M III, Gandara DR, You HS, Swift PS, Kroll S, Shrieve DC. Radiation pneumonitis following combined modality therapy for lung cancer. Analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 2606-2612.
17. Ameri A, Ansari J, Mokhtari M, Chehrei AA. Comparative study on effects of breast radiotherapy on pulmonary volumes and peripheral oxygen saturation between 2 tangent fields and 2 tangent plus supraclavicular techniques. *Arak J Med Sc* 2006; **9**. (Persian)
18. Lingos TL, Recht A, Vicini F. Radiatin pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; **21**: 355-360.
19. Groth S, Johanson H, Sorensen PG. The effects of thoracic irradiation for breast cancer on ventilation, perfusion and pulmonary permeability. A one year follow up. *Acta Oncol* 1989; **28**: 671-678.
20. Botterman J, Tomson J, Schelstraete K. Scintigraphic effects of radiotherapy on roentgenologic effect of radiotherapy on normal lung tissue; short term observations in 14 consecutive patients with breast cancer. *Chest* 1990; 97-107.
21. Kaufman J, Gunn W, Hartz AJ. The path physiologic and roentgenologic effects of chest irradiation in breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; **12**: 887-893.
22. Kimsey FC, Mendenhall NP, Ewald LM. Is radiation treatment volume a predictor on late effect on pulmonary function? *Cancer*; 1994; **73**: 2549-2555.