

## مروری بر خطر سرطان‌های ثانویه در پرتودرمانی سرطان پروستات: یک مقاله مروری

## چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۲۹ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۹/۰۶ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۱۲/۰۱

سرطان پروستات شایعترین و دومین علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان، در بین مردان جهان به‌شمار می‌رود. پرتودرمانی به‌عنوان یکی از گزینه‌های اصلی برای معالجه سرطان پروستات شناخته شده است. در پرتودرمانی خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه ناشی از پراکندگی پرتوها به اندام‌های حساس در معرض خطر، وجود دارد. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی سرطان پروستات، در بافت‌هایی از جمله مثانه و راست روده که در معرض تابش مستقیم و پراکنده اشعه قرار می‌گیرند، اتفاق می‌افتد. بنابراین، هدف از مطالعه مروری حاضر بررسی خطر سرطان‌های ثانویه در پرتودرمانی سرطان پروستات و عوامل تأثیرگذار بر آن می‌باشد. در پرتودرمانی سرطان پروستات علاوه بر این‌که اندام‌های مجاور تحت تابش در معرض ریسک بروز سرطان ثانویه می‌باشند، می‌توان به عوامل تأثیرگذار دیگری مانند تغییر آناتومی، افزایش میزان دوز، سیگار کشیدن و تکنیک‌های مختلف درمانی اشاره کرد. نتایج مطالعات انجام شده، نشان‌دهنده کاهش خطر ابتلا به سرطان ثانویه در استفاده از روش‌های درمانی جدید همچون پرتون درمانی می‌باشد. بنابراین ارزیابی روش‌ها و شناسایی عوامل تأثیرگذار در سرطان‌های ثانویه بسیار حایز اهمیت است.

**کلمات کلیدی:** اندام‌های در خطر، سرطان پروستات، سرطان ثانویه.

سید حمید ذوالجلالی مقدم<sup>۱</sup>، رضا لاری‌پور<sup>۱</sup>، ابراهیم حضرتی<sup>۲</sup>، حامد باقری<sup>۳</sup>، نازیلا عیوض‌زاده<sup>۴\*</sup>، حمید رضا باغانی<sup>۵</sup>، عماد پروانه اول<sup>۶</sup>

۱- مرکز تحقیقات علوم پرتویی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

۲- گروه بیوشیمی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات علوم پرتویی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۴- گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

۵- گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، مرکز تحقیقاتی علوم پرتوی.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۸۳۰۰

E-mail: Nazila9263@yahoo.com

سرطان پروستات شامل جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی می‌باشد که اغلب استفاده از این سه روش با هم، برای بیماران مرسوم می‌باشد.<sup>۱</sup> تقریباً بیش از دوسوم بیماران سرطانی توسط پرتودرمانی بهبود می‌یابند.<sup>۲</sup> به‌طورکلی در افراد مبتلا به سرطان زمانی که تحت پرتودرمانی قرار می‌گیرند، خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه ناشی از پرتوهای اولیه و همچنین پراکندگی این پرتوها، به اندام‌های حساس در معرض خطر وجود دارد.<sup>۳</sup> خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه به حدی است که تقریباً از هر ۷۰ نفر بیمار (با بیش از ۱۰ سال پیگیری) یک نفر را درگیر نموده است.<sup>۴</sup> هنگام پرتودرمانی سرطان پروستات به

سرطان پروستات شایعترین و دومین علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان، در بین مردان جهان به‌شمار می‌رود.<sup>۱</sup> با پایش ۲۷ ساله در ایران نرخ بروز سرطان پروستات در سال ۱۳۶۹ برابر ۲/۲ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر برآورد شد، که این رقم با رشد ۱۱/۲۷ برابری به ۲۴/۸ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال ۱۳۹۶ افزایش یافت.<sup>۲</sup> برای درمان سرطان پروستات روش‌های درمانی متفاوتی بیان شده است که در بین آنها پرتودرمانی یکی از روش‌های مفید و موثر درمانی بوده است به‌طوری‌که تقریباً در هر مرحله از سرطان پروستات نقش اساسی و تعیین‌کننده دارد. گزینه‌های استاندارد معرفی شده درمانی برای درمان

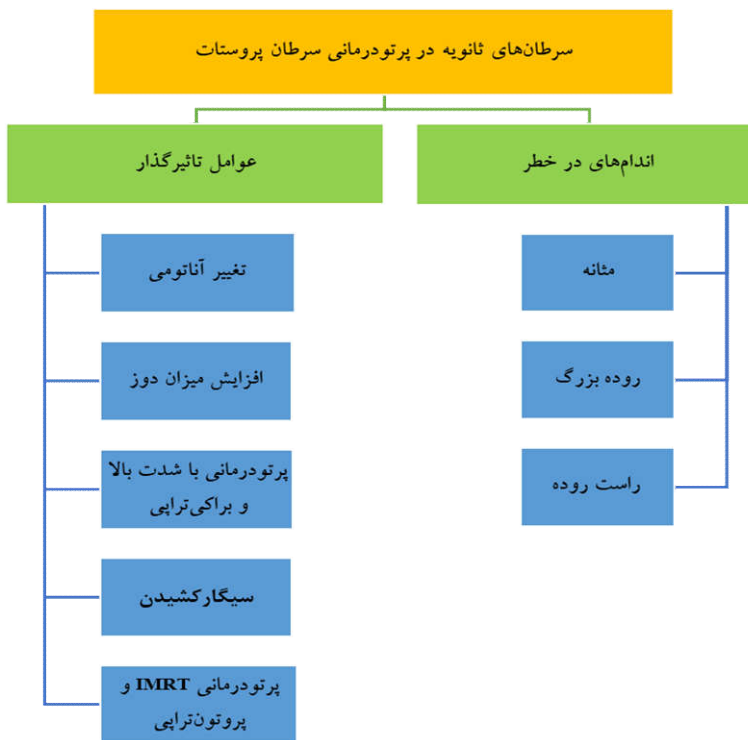
دلیل مجاورت پروستات با دیواره قدامی راست روده، بعضی از قسمت‌های دیواره راست روده اغلب در معرض دوزهای بالای اشعه یونیزان هستند به طوری که در حالت‌های مختلف پرتودرمانی مانند پرتودرمانی با پرتو خارجی و براکی‌تراپی قابل رخداد می‌باشد. حدود ۷۰٪ سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی سرطان پروستات، در بافت‌هایی از جمله مثانه و راست روده که در معرض تابش مستقیم اشعه قرار می‌گیرند، اتفاق می‌افتد.<sup>۸-۱۱</sup> به عنوان مثال، به دلیل قرارگیری در معرض تابش ساختارهای مهم مجاور در طول درمان سرطان پروستات، خطر سرطان ثانویه برای مثانه (۷۷٪) و راست روده (۱۰۵٪) طی دهه‌های پس از درمان، به طور قابل توجهی افزایش یافته است. همچنین برخی از بیماران مبتلا به خونریزی مقعدی، زخم یا فیستول می‌شوند که این عوامل می‌توانند کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار دهند.<sup>۱۲</sup> از آنجا که که خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی امری اجتناب‌ناپذیری می‌باشد از این رو برآورد خطر سرطان‌های ثانویه از اهمیت بالایی برخوردار است. برآورد بدخیمی‌های ثانویه پس از پرتودرمانی در حال تبدیل شدن به یک موضوع مهم برای برنامه‌ریزی درمانی مقایسه‌ای است. داده‌های حاصل از سیستم‌های طراحی درمان مدرن، توزیع دوز دقیق و سه‌بعدی را برای هر بیمار فراهم می‌کنند که با استفاده از آن می‌توان تخمین دقیق‌تری از میزان بروز سرطان ثانویه در اندام‌های در معرض تابش برآورد کرد. بنابراین، هدف از انجام مقاله مروری بررسی خطر سرطان‌های ثانویه ایجاد شده پس از پرتودرمانی سرطان پروستات می‌باشد. برای این منظور پس از بیان روش جمع‌آوری اطلاعات، بروز سرطان‌های ثانویه در اندام‌های در معرض خطر مورد بررسی قرار گرفته و سپس در ادامه به عوامل تأثیرگذار در بروز سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی سرطان پروستات می‌پردازیم. نمایی کلی از مقاله مروری حاضر در شکل ۱ نمایش داده شده است.

روش جمع‌آوری اطلاعات: در مطالعه مروری غیرسیستماتیک، حاضر برخی مقاله‌های منتشر شده بین سال‌های ۱۳۷۶ الی ۱۴۰۰ که به نوعی به بررسی سرطان پروستات و روش‌های درمانی مورد استفاده و همچنین ایجاد سرطان‌های ثانویه ایجاد شده پس از پرتودرمانی سرطان پروستات پرداخته بودند، مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. جست‌وجوی پژوهش‌ها با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی معتبر نظیر ISI، Google Scholar، PubMed، Science Direct، سایت سازمان جهانی بهداشت و جست‌جوی توسط واژگان کلیدی فارسی و انگلیسی نظیر سرطان پروستات، سرطان‌های ثانویه، ارگان‌های در خطر، پرتودرمانی و پرتودرمانی مدرن، صورت پذیرفت. در نهایت ۲۴۶ مقاله برای بررسی وارد فاز مطالعاتی شدند. ملاک ورود مقالات به مطالعه حاضر همپوشانی در پرتودرمانی پروستات و سرطان‌های ثانویه‌ای بود که پس از پرتودرمانی پروستات در نواحی مختلف رخ داده بود. ملاک خروج مقالات، بررسی نشدن سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی بود، که در نهایت ۴۰ مقاله وارد عرصه مطالعاتی شدند.

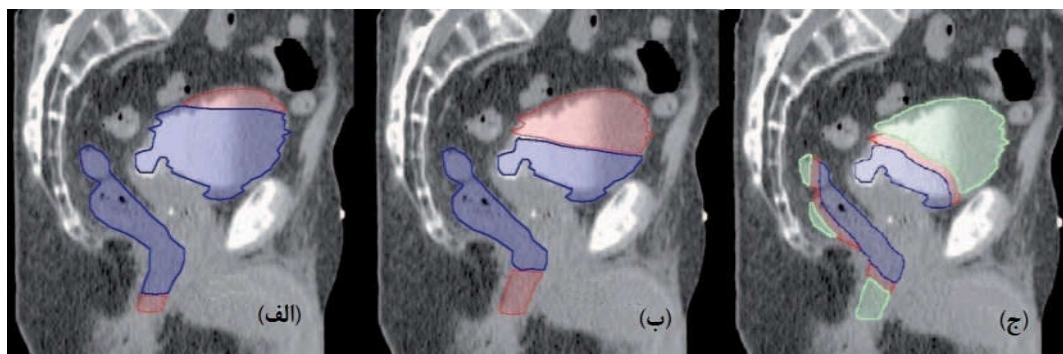
#### الف- سرطان ثانویه در اندام‌های در خطر

راست روده و مثانه: افرادی که به منظور درمان تحت تابش قرار می‌گیرند، خطر ایجاد سرطان‌های ثانویه ناشی از اشعه در اندام‌های دیگر، آنها را تهدید می‌کند و همچنین قابل ذکر است که با افزایش طول عمر این خطر بیشتر احساس می‌گردد.<sup>۱</sup> همان‌طور که پیش‌تر بیان شد حین پرتودرمانی سرطان پروستات خطر ابتلا به سرطان ثانویه (Secondary cancers, SC) به حدی افزایش می‌یابد به گونه‌ای که با استفاده از روش‌های قدیمی‌تر پرتودرمانی، مانند پرتودرمانی تطبیقی (Conformal radiotherapy, CRT) که از هر ۷۰ بیمار (با بیش از ۱۰ سال پیگیری)، یک مبتلا به سرطان‌های ثانویه ایجاد شده ناشی از پرتودرمانی پروستات شده است.<sup>۱۳</sup> سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی سرطان پروستات اغلب (حدود ۲/۳) در بافت‌های تحت تابش مستقیم از جمله مثانه و راست روده قرار دارند.<sup>۸-۱۱</sup> پرتودرمانی قوس مدولاسیون حجمی (Volumetric modulated arc therapy, VMAT) اخیراً برای پرتودرمانی سرطان پروستات معرفی شده است که منجر به کاهش دوزهای رسیده به اندام‌های در معرض خطر (Organ at risks, OAR) در مقایسه با CRT می‌شود.<sup>۱۴</sup> در همین راستا Stokkevag و همکاران با استفاده از مدل‌های خطر مبتنی بر روابط مختلف پاسخ-دوز، خطرات سرطان‌های ثانویه به هنگام پرتودرمانی با هر دو روش قدیمی و مدرن و همچنین با استفاده از پرتودرمانی پروتون را مورد ارزیابی قرار دادند. در این بررسی طراحی پرتودرمانی برای درمان سرطان پروستات و وزیکول‌های منی با پرتودرمانی تطبیقی (CRT)، پرتودرمانی با قوس مدولاسیون حجمی (VMAT) و پروتون درمانی با شدت تعدیل شده (Intensity modulated proton therapy, IMPT) برای ۱۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۲).

روش جمع‌آوری اطلاعات: در مطالعه مروری غیرسیستماتیک، حاضر برخی مقاله‌های منتشر شده بین سال‌های ۱۳۷۶ الی ۱۴۰۰ که به نوعی به بررسی سرطان پروستات و روش‌های درمانی مورد استفاده و همچنین ایجاد سرطان‌های ثانویه ایجاد شده پس از پرتودرمانی سرطان پروستات پرداخته بودند، مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. جست‌وجوی پژوهش‌ها با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی معتبر نظیر ISI، Google Scholar، PubMed، Science Direct، سایت سازمان جهانی بهداشت و جست‌جوی توسط واژگان کلیدی فارسی و انگلیسی نظیر سرطان پروستات، سرطان‌های ثانویه، ارگان‌های در خطر، پرتودرمانی و پرتودرمانی مدرن، صورت پذیرفت. در نهایت ۲۴۶ مقاله برای بررسی وارد فاز مطالعاتی شدند. ملاک ورود مقالات به مطالعه حاضر همپوشانی در پرتودرمانی پروستات و سرطان‌های ثانویه‌ای بود که پس از پرتودرمانی پروستات در نواحی مختلف رخ داده بود. ملاک خروج مقالات، بررسی نشدن سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی پروستات بود، که در نهایت ۴۰ مقاله وارد عرصه مطالعاتی شدند.



شکل ۱: نمای کلی از اندام‌های در خطر و عوامل تاثیرگذار در بروز سرطان ثانویه در پروستات



شکل ۲: بخش‌های پر ریسک راست روده و مثانه. (الف) تکنیک CRT، (ب) تکنیک VMAT، (ج) تکنیک IMPT. خطر بالا: ۱۰-۱ گی (رنگ قرمز)، خطر متوسط و کم: کمتر از ۱ گی (رنگ سبز) و بالای ۱۰ گی (رنگ آبی).<sup>۱۲</sup>

متوسط VMAT در مقابل IMPT برای مثانه ۱/۸ الی ۱/۷ و برای راست روده ۰/۹ الی ۱/۸ به‌دست آمد. همچنین در این برآورد

برای بررسی خطرات سرطان ثانویه ناشی از تابش برای مثانه و راست روده از مدل‌های پاسخ-دوز استفاده گردید. خطرات نسبی

پایان فاز مطالعاتی، ۱۹ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ گزارش شد. در میان بیماران تحت تابش، میزان SIR برای سرطان روده بزرگ  $3/4$  بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد در مقایسه با جمعیت عمومی، خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ در بیماران مبتلا به سرطان پروستات که توسط پرتودرمانی مورد درمان قرار گرفته بودند بسیار بیشتر بود. در این بررسی نشان داده شد که خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ در دوره پنج الی ۹ سال پس از تشخیص، افزایش می‌یابد. بنابراین هرچند خطر ابتلا به سرطان ثانویه پس از پرتودرمانی احتمالاً اندک است، اما باید به دقت کنترل شود.<sup>۲۶</sup>

#### ب- عوامل تاثیر گذار در بروز سرطان ثانویه

تغییر آناتومی: تغییرات مکانی ارگان‌های بدن انسان در طول دوره درمان به روش پرتودرمانی، یک امر طبیعی می‌باشد.<sup>۲۷</sup> به‌عنوان مثال مثانه و راست روده هر دو دارای ساختار بسیار متحرکی هستند که به دلیل تغییرات داخلی می‌توانند موجب تغییر نسبی موقعیت پروستات شوند.<sup>۲۹</sup> بدین ترتیب متعاقباً اختلالات قابل توجهی در رابطه با توزیع دوز رخ خواهد داد.<sup>۳۰</sup> برآورد خطر سرطان ثانویه تاکنون براساس استفاده از یک سی‌تی اسکن واحد از هر بیمار صورت می‌گرفت. با این حال، با توجه به اینکه تغییرات آناتومی خاص بیمار تاثیرات قابل توجهی را در توزیع دوز ایجاد می‌کند از این رو تأثیر الگوهای حرکتی اندام بیماران را نیز باید به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار داد. در همین راستا به‌منظور مطالعه تاثیر تغییرات آناتومی در تخمین خطرات ایجاد شده، Stokkevag و همکاران تأثیر الگوهای حرکتی اندام‌های در خطر را در ابتلا به سرطان ثانویه را مورد مطالعه قرار دادند. آنها برنامه‌های پرتو درمانی قوس مدولاسیون حجمی (VMAT) و پروتون درمانی با شدت تعدیل‌یافته را بر روی سی‌تی اسکن هشت بیمار مبتلا به سرطان پروستات اجرا کردند. افزون‌براین، برنامه‌های درمانی در ۹-۸ سی‌تی اسکن از هر بیمار که در طول دوره درمان به‌دست آمد، مجدداً مورد محاسبه قرار گرفت. تغییرات روزمره ارگان‌های داخلی بدن انسان، منجر به اختلافاتی در برآورد ریسک ابتلا به سرطان‌های ثانویه خواهد شد. خطرات نسبی برآورد شده به‌طور قابل توجهی در تکرار سی‌تی اسکن‌ها متفاوت بوده و بسته به آناتومی فرد می‌تواند خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه به نفع VMAT/IMPT تغییر کند. نتایج به‌دست آمده نشان داد که خطر سرطان‌های ثانویه بر روی گروهی از بیماران با سی‌تی اسکن‌های

مشخص شد که خطرات ناشی از تشعشع مثانه و سرطان راست روده VMAT کمتر از IMPT بود. خطرات ناشی از تشعشع مثانه و سرطان راست روده در صورت قرار گرفتن یک فرد ۸۰ ساله از VMAT کمتر از IMPT در مقایسه با مواجهه با یک فرد ۵۰ ساله بود. برآورد خطر سرطان ثانویه برای مثانه و راست روده هیچ ارتباط نسبی مشخصی، بین تکنیک‌های مدرن و CRT نشان نداد. با این حال، خطرات سرطان ثانویه برای این اندام‌ها هنگام استفاده از IMPT کمتر یا قابل مقایسه با VMAT بود. با توجه به این که بروز سرطان ثانویه تنها توسط پرتوهای اولیه و پراکنده شده نیست و عوامل دیگر هم در بروز آن تاثیرگذار هستند که در این مطالعه دریافت شد، همچنین آنها دریافتند که در مراجعه بیماران سرطانی پروستات به بخش پروتون درمانی با در نظر گرفتن خصوصیات عمومی بیمار مانند سن، می‌توان خطرات سرطان ثانویه را ارزیابی کرد.<sup>۱۲</sup>

روده بزرگ و راست روده: پرتودرمانی برای سرطان‌هایی از جمله لنفوم هوچکین، سرطان دهانه رحم، تخمدان، بیضه، پستان و سایر سرطان‌ها، ثابت کرده است که در میدان تابشی مورد نظر، اندام‌های در خطری وجود دارد که خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه را افزایش می‌دهد.<sup>۲۰-۱۵</sup> در بسیاری از مقالات خطر افزایش ابتلا به سرطان روده بزرگ و راست روده پس از پرتودرمانی سرطان پروستات گزارش شده است. با این حال هنوز در مورد خطر سرطان‌های ثانویه پس از تابش، برای سرطان پروستات اختلاف نظر وجود دارد.<sup>۳۱،۳۲</sup> درحالی‌که برخی محققان دریافتند که هیچ ارتباطی بین پرتودرمانی پروستات و سرطان ثانویه وجود ندارد.<sup>۳۰-۳۳</sup> با استفاده از اطلاعات ثبت شده بیماران مبتلا به سرطان پروستات، Rapiti و همکاران خطر ابتلا به سرطان‌های روده بزرگ و راست روده را در بیماران مبتلا به سرطان پروستات تحت تابش و بدون تابش در ژنو، سوئیس مورد ارزیابی قرار دادند. آنها در این مطالعه تمام مردان مبتلا به سرطان پروستات بین سال‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۸ و با میانگین پنج سال زنده ماندن پس از پرتوگیری را وارد فاز مطالعاتی خود کردند. از ۱۱۱۳ بیمار مورد بررسی، ۲۶۴ بیمار تحت پرتودرمانی خارجی قرار گرفتند. بیماران برای بروز سرطان روده بزرگ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۰۳ پیگیری شدند. آنها نسبت‌های استاندارد بروز (SIR) را با استفاده از نرخ بروز برای جمعیت عمومی محاسبه کردند تا بروز سرطان مورد انتظار را به‌دست آورند تا آنجا که این گروه به ۳۷۹۸ نفر در سال رسید. در

استریوتاکتیک بدن سایبرنایف (Cyber knife stereotactic body RT, CK-SBRT) نسبت به پرتودرمانی تطبیقی سه بعدی پرداختند. طرح‌های درمانی پروستات برای پرتودرمانی تطبیقی سه بعدی، IMRT (۳۹ جلسه ۲ گری) و CK-SBRT (پنج جلسه ۷,۲۵ گری) تولید شد. خطر مطلق اضافی (Excess absolute risk, EAR) برای اندام‌ها در میدان اولیه با استفاده از مدل مکانیکی اشنایدر و مفهوم دوز معادل اندام (Organ equivalent dose, OED) برای محاسبه ناهمگنی دوز محاسبه شد. آنها دوزهای حاصل از روش هدایت‌شده با تصویر و پرتوهای پراکنده شده و نشتی را با اندازه‌گیری‌های فانتوم تعیین کردند. نتایج نشان داد که تحویل دوز زیاد در چند جلسه نسبت به تعداد جلسات بیشتر و دوز کمتر، ریسک ابتلا به سرطان ثانویه را برای اندام‌ها در میدان تابش کاهش می‌دهد. برای اندام‌های نزدیک به لبه میدان، مانند راست روده و استخوان لگن، طرح سایبرنایف پروفایل‌های دوز بهتری را نسبت به IMRT و پرتودرمانی تطبیقی سه بعدی ارائه می‌دهد. سایبرنایف و IMRT دوزهای پراکنده و نشتی در تصویربرداری بیشتری نسبت به پرتودرمانی تطبیقی سه بعدی ایجاد کردند. برآورد خطر مطلق بیش از حد در هر ۱۰۴ نفر در سال، برای سایبرنایف ۷/۱، برای IMRT مقدار ۹/۹۳ و برای پرتودرمانی تطبیقی سه بعدی مقدار ۸/۲۴ به‌دست آمد. در این راستا، مدل خطر سرطان اشنایدر ممکن است به‌عنوان ابزاری مناسب در ارزیابی و بهینه‌سازی طرح‌های درمانی در پرتودرمانی مدرن به‌منظور دستیابی به کمترین خطر ممکن در سرطان ثانویه، استفاده شود.<sup>۳۳</sup>

پرتودرمانی تعدیل یافته با شدت بالا و براکی‌تراپی با هدایت تصویر: Zelefsky و همکاران به بررسی میزان بروز سرطان ثانویه برای بیماران IMRT و براکی‌تراپی پرداخته و همچنین میزان واقعی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان ثانویه را گزارش دادند. بین سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۱، ۱۳۱۰ بیمار مبتلا به سرطان پروستات موضعی توسط روش پرتودرمانی خارجی و تعداد ۴۱۳ نفر توسط براکی‌تراپی درمان شدند. آنها شیوع سرطان ثانویه را در بیماران خود با جمعیت عمومی استخراج شده از مجموعه داده‌ها، اپیدمیولوژی و نتایج نهایی سازمان ملی سرطان با داده‌های سرشماری ۲۰۰۰ مقایسه کردند. احتمال وقوع سرطان ثانویه پس از ۱۰ سال در روش پرتودرمانی خارجی حدود ۲۵٪ و برای روش براکی‌تراپی ۱۵٪ به‌دست آمد. همچنین در این مطالعه احتمال توسعه سرطان ثانویه پس از درمان پس از ۱۰ سال در

متعدد هنگامی که ساختارهای تحت حرکت مورد تابش‌دهی قرار می‌گیرد، وجود دارد.<sup>۳۳</sup>

افزایش میزان دوز: Schneider و همکاران برای برآورد خطر سرطان ثانویه به‌دلیل افزایش دوز در بیماران تحت درمان با کارسینوما پروستات با استفاده از پرتودرمانی تطبیقی سه‌بعدی (3D-Conformal Radiotherapy, 3DCRT)، پرتودرمانی با شدت تعدیل شده (Intensity modulated radiation therapy, IMRT) و پرتودرمانی پروتون با اسکن نقطه‌ای پرداختند. در این پژوهش ۲۳ بیمار مبتلا به سرطان پروستات که تحت پرتودرمانی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. در این بررسی پرتودرمانی تطبیقی برای هفت بیمار مورد استفاده قرار گرفت، هشت بیمار با استفاده از پرتودرمانی با شدت تعدیل یافته توسط فوتون‌های ۶ و ۱۵ مگا‌ولت و هشت بیمار توسط پرتودرمانی پروتون با اسکن نقطه‌ای مورد درمان قرار گرفتند. دوزهای هدف مورد استفاده در این مطالعه از ۷۰ گری تا ۱۰۰ گری متغیر بود. همچنین خطر سرطان به‌عنوان تابعی از دوز هدف و احتمال کنترل تومور مورد ارزیابی قرار گرفت. زمانی که هدف توسط دوز ۱۰۰ گری مورد تابش‌دهی قرار می‌گرفت، در این حالت خطر ابتلا به سرطان ثانویه نسبت به برنامه درمان سه‌بعدی در ۷۰ گری بالای ۱/۸٪ بود. همچنین در استفاده از روش IMRT با انرژی ۶ مگا‌ولت، خطر سرطان‌های ثانویه ایجاد شده بالای ۲۵/۳٪ بود به‌طوری‌که برای حالت IMRT با انرژی ۱۵ مگا‌ولت پایین ۴۰/۷٪ برای پرتودرمانی پروتون با اسکن نقطه‌ای به‌دست آمد. افزایش خطر ابتلا به یک سرطان مرتبط با اشعه پس از پرتودرمانی با افزایش دوز با افزایش میزان بهبودی در دوز بیشتر متعادل شد. انتظار می‌رفت مستقل از روش درمان، خطر سرطان پس از افزایش دوز برای پرتودرمانی پروستات برابر یا کمتر از درمان سه بعدی معمولی در ۷۰ گری باشد. پرتودرمانی پروتون با اسکن نقطه‌ای، درمان انتخابی برای افزایش دوز هستند زیرا این روش درمانی می‌تواند خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه را به نصف کاهش دهد.<sup>۳۳</sup>

پرتودرمانی مدرن از تحویل دوز در چند جلسه، زمان طولانی تابش و روش هدایت تصویر استفاده می‌کند. Sitathane و همکاران با هدف مقایسه ریسک ابتلا به سرطان ثانویه مرتبط با میدان اولیه، پرتوهای پراکنده و نشتی در روش هدایت‌شده با تصویر در درمان پروستات با استفاده از روش پرتودرمانی IMRT، پرتودرمانی

پرتودرمانی خارجی ۴/۹٪ و برای روش براکی تراپی ۱/۶٪ برآورد شد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که پرتودرمانی خارجی در مقابل براکی تراپی (مخصوصاً در سنین بالا) موجب ایجاد سرطان‌های ثانویه بیشتری خواهد شد. قابل ذکر است که افزایش بروز سرطان ثانویه در بیماران درمان شده توسط پرتودرمانی خارجی ۱۰/۶٪ و در روش براکی تراپی ۳/۳٪ گزارش شد.

برای گروه پرتودرمانی خارجی، میزان مرگ‌ومیر پنج و ۱۰ ساله به ترتیب ۱/۹۶٪ و ۵/۱٪ ناشی از سرطان ثانویه خارج از محدوده تابش برآورد شد. همچنین برای سرطان ثانویه درون محدوده سرطانی، میزان مرگ‌ومیر مربوطه ۰/۸٪ و ۰/۷٪ بود. در میان گروه براکی تراپی، میزان مرگ‌ومیر پنج ساله و ۱۰ ساله مربوط به خارج از محدوده سرطانی به ترتیب ۲/۷٪ و ۰/۸٪ گزارش شد. میزان سرطان ثانویه مشاهده شده پس از پرتودرمانی پروستات تفاوت معناداری با میزان بروز سرطان در جمعیت عمومی نداشت. احتمال مرگ‌ومیر به علت سرطان ثانویه غیرمعمول به نظر می‌رسید. میزان ابتلا به سرطان ثانویه در پرتودرمانی خارجی در مقابل با براکی تراپی بیشتر بود، اما به طور قابل توجهی تعداد سرطان‌های پوست در بیماران پرتودرمانی خارجی در مقایسه با جمعیت عمومی افزایش یافته بود.<sup>۳۴</sup>

استعمال سیگار: اگرچه به خوبی شناخته شده است که پرتودرمانی سرطان پروستات میزان بروز سرطان ثانویه مثانه را افزایش می‌دهد، اما تاثیر سن و استعمال سیگار با پرتودرمانی بر میزان بروز سرطان ثانویه مثانه ناشناخته بود.<sup>۳۵،۳۶</sup> به همین جهت Shiota و همکاران، به بررسی تاثیر ترکیبی پرتودرمانی خارجی برای سرطان پروستات و افزایش سن یا استعمال سیگار بر افزایش میزان سرطان ثانویه مثانه پرداختند. در این مطالعه ۷۵۴ بیمار ژاپنی مبتلا به سرطان پروستات که تحت درمان با پرتودرمانی (۳۱۹ نفر) و جراحی سرطان پروستات (۴۳۵ نفر) از ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۳ قرار داشتند، مورد مطالعه قرار گرفتند. رابطه بین شیوه درمانی سرطان پروستات و همچنین سن یا وضعیت سیگار کشیدن با افزایش میزان سرطان ثانویه مثانه مورد بررسی قرار گرفت. در طول دوره پیگیری متوسط چهار سال، سرطان ثانویه مثانه در ۱۱ مورد (۳/۴٪) از بیماران مبتلا به سرطان پروستات که تحت پرتودرمانی خارجی مشاهده گردید و پنج مورد (۱/۱٪) از بیماران مبتلا به سرطان پروستات که پروستات جراحی شده و تحت پرتودرمانی بودند، مشاهده شد. میزان بقای پنج ساله در گروه

پرتودرمانی خارجی ۹۷/۳٪ و در گروه پروستاتکتومی رادیکال ۹۹/۴٪ بود. سن و استعمال سیگار از عوامل پیش‌بینی‌کننده مهم بروز سرطان ثانویه مثانه در گروه پرتودرمانی خارجی بود، اما در گروهی که جراحی سرطان پروستات انجام شده بود و سپس تحت پرتودرمانی قرار گرفته بودند، این دو عامل تاثیرگذار نبود. در بین مردان سیگاری (اکثراً جوان‌ها) پرتودرمانی خارجی عامل خطر قابل توجهی برای سرطان ثانویه در مثانه بود. این یافته‌ها مجموعاً نشان می‌دهد که سابقه سیگار کشیدن ممکن است یکی از معیارهای انتخاب جراحی سرطان پروستات نسبت به پرتودرمانی خارجی برای سرطان پروستات باشد و سن از نظر سرطان ثانویه مثانه معیاری برای انتخاب درمانی نخواهد بود.<sup>۳۷</sup>

پرتودرمانی با شدت تعدیل یافته و پروتون درمانی: افزون بر موارد بیان شده تاثیرگذار بر ایجاد سرطان‌های ثانویه پس از پرتودرمانی، نگرانی در مورد افزایش بدخیمی‌های ناشی از تابش با استفاده از روش‌های مدرن پرتودرمانی مانند پرتودرمانی با شدت تعدیل شده (IMRT) و پرتودرمانی پروتون وجود دارد.<sup>۳۸</sup> تاکنون پراکندگی اشعه‌ایکس و تابش نوترونی و همچنین تأثیر توزیع دوز اولیه بر بروز سرطان ثانویه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.<sup>۳۹-۴۱</sup> به عنوان مثال Schneider و همکاران تأثیر IMRT و پرتودرمانی توسط باریکه پروتونی بر بروز سرطان ثانویه را مورد مطالعه قرار دادند. مفهوم دوز معادل اندام در منحنی توزیع دوز ۳۰ بیمار که پرتودرمانی سرطان پروستات دریافت کرده بودند، اعمال شد. در ۱۱ بیمار از پرتودرمانی سه‌بعدی متخلخل استفاده شد. ۱۱ بیمار دیگر IMRT با فوتون‌های ۶MV مورد درمان قرار گرفته و هشت بیمار با پروتون‌های اسکن نقطه‌ای تحت درمان قرار گرفتند. برنامه‌های درمانی مجدداً با فوتون‌های ۱۵MV و ۱۸MV نیز مورد محاسبه قرار گرفت و خطر سرطان ثانویه براساس OED برای روش‌های مختلف درمان برآورد شد. افزایش نسبتاً ۱۵ درصدی سرطان ناشی از تشعشع ناشی از IMRT با استفاده از انرژی‌های کم (۶ مگاولت)، در مقایسه با طرح درمان معمولی با فوتون‌های ۱۵MV مشاهده گردید. احتمال ایجاد سرطان ثانویه با IMRT انرژی‌های بالاتر به ترتیب برای ۲۰ مگاولت و ۱۸ مگاولت به ترتیب ۲۰٪ و ۶۰٪ افزایش یافت. در این مطالعه نشان داده شد استفاده از پروتون‌های اسکن نقطه‌ای می‌تواند میزان بروز سرطان ثانویه را تا ۵۰٪ کاهش دهد. با در نظر گرفتن توزیع دوز اولیه

جدول ۱: عوامل موثر در بروز سرطان ثانویه

| مطالعه                                 | عوامل موثر در بروز سرطان ثانویه | تکنیک‌های مورد استفاده               | نتیجه‌گیری   |
|--|---------------------------------|--------------------------------------|--|
| Stokkevag C.H. و همکاران <sup>۳۱</sup> | تغییر آناتومی                   | VMAT/IMPT                            | بسته به آناتومی فرد تکنیک درمانی برتر تغییر می‌کند   |
| Schneider U. و همکاران <sup>۳۲</sup>   | افزایش میزان دوز                | 3DCRT/IMRT/Spot-Scanned Protons      | پروتون درمانی افزون‌بر افزایش میزان دوز، ریسک ابتلا را بسیار کاهش می‌دهد.                        |
| Sitathane C. و همکاران <sup>۳۳</sup>   |                                 | 3DCRT/IMRT/CK-SBRT                   | تحویل دوز بالا در تعداد جلسات کمتر کاهش ریسک ابتلا را به دنبال خواهد داشت.                       |
| Zelevsky M.J. و همکاران <sup>۳۴</sup>  | تکنیک‌های مختلف                 | IMRT/Brachytherapy                   | برتری برای تری نسبت به پرتودرمانی با شدت تعدیل شده بود.  |
| Shiota M. و همکاران <sup>۳۵</sup>      | استعمال سیگار                   | External radiotherapy                | سیگار کشیدن یکی از معیارهای تاثیرگذار در بروز سرطان ثانویه است.                                  |
| Schneider U. و همکاران <sup>۳۶</sup>   | تکنیک‌های یون‌درمانی            | External radiotherapy/Proton therapy | یون‌درمانی (پروتون‌درمانی) به‌صورت قابل توجه ریسک ابتلا را نسبت به پرتودرمانی خارجی کاهش می‌دهد. |

در تجزیه و تحلیل بروز سرطان ناشی از اشعه، افزایش خطر ابتلا به سرطان ثانویه با استفاده از روش‌های درمانی مدرن مانند IMRT به همان اندازه که از مطالعات پیشین انتظار می‌رفت چشمگیر نیست. با استفاده از فوتون‌های ۶ مگاولت، فقط افزایش خطر متوسط انتظار می‌رود. پروتون‌های اسکن نقطه ای روش درمانی مناسب با توجه به بروز سرطان ثانویه هستند.<sup>۳۲</sup> در نهایت به‌صورت خلاصه تمام عوامل تاثیرگذار در بروز سرطان‌های ثانویه در جدول ۱ بیان شده است.

در مطالعه مروری حاضر به بررسی خطر سرطان‌های ثانویه در پرتودرمانی سرطان پروستات و عوامل تاثیرگذار بر آن پرداخته شد. در پرتودرمانی سرطان پروستات افزون‌براین که اندام‌های مجاور تحت تابش قرار می‌گیرند، عواملی نیز سبب افزایش ریسک ابتلا به سرطان‌های ثانویه در اندام‌های دیگر خواهد شد که از مهمترین عوامل تاثیرگذار در بروز سرطان ثانویه می‌توان به تغییر آناتومی، افزایش میزان دوز، استعمال سیگار، روش‌های مختلف درمانی و پراکندگی پرتوهای اولیه تابش، اشاره کرد. نتایج مطالعات مورد بررسی، نشان‌دهنده کاهش خطر ابتلا به سرطان‌های ثانویه در استفاده از روش‌های درمانی جدید همچون پروتون درمانی در افراد مبتلا به سرطان پروستات می‌باشد. اگرچه احتمال ابتلا به سرطان ثانویه پس از پرتودهی به بافت هدف، در روش‌های جدید درمانی اندک است اما لازم است تا میزان خطر ابتلا به این سرطان‌های ثانویه ناخواسته به

دقت کنترل شود. با در نظر گرفتن حرکت اندام، تفاوت قابل توجهی در خطر نسبی سرطان ثانویه بین بیماران مبتلا به سرطان پروستات مشاهده شد که میزان بروز این خطر، برای هر بیمار با توجه به خصوصیت‌های هر فرد، متفاوت می‌باشد. بنابراین، تغییرات روزمره در آناتومی منجر به تغییر در پیش‌بینی خطر سرطان ثانویه بیمار خواهد شد. بنابراین، تغییرات دوز و خطر ناشی از حرکت و تغییر شکل اندام‌ها باید در طول درمان مورد توجه قرار گیرد. همچنین مشاهده گردید که سیگار کشیدن ممکن است خطر ابتلا به بیماری ثانویه را در مردان مبتلا به سرطان پروستات تحت درمان افزایش دهد به‌طوری‌که پرتودرمانی و سیگارکشیدن باعث ایجاد جهش ژنتیکی می‌شوند. بنابراین در مثنایه ممکن است انحرافات ژنتیکی به‌طور هم افزایی افزایش یابد که این سبب بروز سرطان ثانویه در مثنایه خواهد شد. از این‌رو پیش‌بینی سرطان‌های ثانویه موجب بهبود نتایج در درمان خواهد شد. از دیگر اهمیت‌های بکارگیری روش‌های جدید پرتودرمانی، ظهور روش‌های پیشرفته پرتودرمانی می‌باشد که در آنها افزایش دوز تجویزی و دقت درمان، تضمین‌کننده بهبود نتایج درمانی می‌باشند که در این شرایط احتمال ابتلا به سرطان‌های ثانویه کاهش خواهد یافت. شایان ذکر است که پیش‌بینی سرطان‌های ثانویه علیرغم مزایای ذکر شده دارای معایبی بوده که قابل چشم‌پوشی نیست. به‌عنوان مثال همان‌طور که در مطالعات بررسی شده ذکر گردید امکان بررسی تمام عوامل موثر در بروز سرطان

سیر تکاملی می‌باشند به طوری که ارزیابی روش‌ها و عوامل تاثیرگذار در سرطان‌های ثانویه بسیار مورد نیاز است.

ثانویه بسیار دشوار می‌باشد و نیازمند انجام مطالعات جامعه‌نگر و کلی تر می‌باشد. روش‌های جدید درمانی با سرعت در حال گذراندن

## References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
- Pishgar F, Ebrahimi H, Saeedi Moghaddam S, Fitzmaurice C, Amini E. Global, Regional and National Burden of Prostate Cancer, 1990 to 2015: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *J Urol* 2018;199(5):1224-32.
- Bagheri H, Fatemeh Vosough T, Dadgar H. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Patients with Prostate Cancer. *Imaging* 2015;42:197-209.
- Moghaddam SHZ, Baghani HR, Mahdavi SR. Construction and performance evaluation of a buildup bolus for breast intraoperative electron radiotherapy. *Radiat Physics Chem* 2020;174:108952.
- Jermann M. Particle therapy statistics in 2014. *Int J Part Ther* 2015;2(1):50-4.
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007;168(1):1-64.
- Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert FA, Venselaar J; PROBATE group of GEC ESTRO. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol* 2014;110(2):213-28.
- Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128(4):819-24.
- Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000;88(2):398-406.
- Davis EJ, Beebe-Dimmer JL, Yee CL, Cooney KA. Risk of second primary tumors in men diagnosed with prostate cancer: a population-based cohort study. *Cancer* 2014;120(17):2735-41.
- Dörr W, Herrmann T. Cancer induction by radiotherapy: dose dependence and spatial relationship to irradiated volume. *J Radiol Prot* 2002;22(3A):A117-21.
- Stokkevåg CH, Engeseth GM, Hysing LB, Ytre-Hauge KS, Ekanger C, Muren LP. Risk of radiation-induced secondary rectal and bladder cancer following radiotherapy of prostate cancer. *Acta Oncol* 2015;54(9):1317-25.
- Zhang H, Yu A, Baran A, Messing E. Risk of second cancer among young prostate cancer survivors. *Radiat Oncol J* 2021;39(2):91-8.
- Pesce GA, Clivio A, Cozzi L, Nicolini G, Richetti A, Salati E, et al. Early clinical experience of radiotherapy of prostate cancer with volumetric modulated arc therapy. *Radiat Oncol* 2010;5:54.
- Bergfeldt K, Einhorn S, Rosendahl I, Hall P. Increased risk of second primary malignancies in patients with gynecological cancer: A Swedish record-linkage study. *Acta Oncol* 1995;34(6):771-7.
- Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988;116(1):3-55.
- Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, Bernstein L, Davis FG, Michel RP, et al. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(10):732-41.
- Bokemeyer C, Schmoll HJ. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. *J Clin Oncol* 1995;13(1):283-92.
- Kleinerman RA, Curtis RE, Boice JD Jr, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. Second cancers following radiotherapy for cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982;69(5):1027-33.
- Roychoudhuri R, Evans H, Robinson D, Møller H. Radiation-induced malignancies following radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91(5):868-72.
- Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer* 2006;107(5):991-8.
- Pickles T, Phillips N. The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia, 1984-2000. *Radiother Oncol* 2002;65(3):145-51.
- Malone S, Crook JM, Kendal WS, Szanto J. Respiratory-induced prostate motion: quantification and characterization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):105-9.
- Movsas B, Hanlon AL, Pinover W, Hanks GE. Is there an increased risk of second primaries following prostate irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):251-5.
- Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79(8):1600-4.
- Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Zanetti R, Schmidlin F, Shubert H, Merglen A, Miralbell R, Bouchardy C. Increased risk of colon cancer after external radiation therapy for prostate cancer. *Int J Cancer* 2008;123(5):1141-5.
- Hysing LB, Skorpen TN, Alber M, Fjellsbø LB, Helle SI, Muren LP. Influence of organ motion on conformal vs. intensity-modulated pelvic radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(5):1496-503.
- Nuytens JJ, Robertson JM, Yan D, Martinez A. The variability of the clinical target volume for rectal cancer due to internal organ motion during adjuvant treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(2):497-503.
- Van Herk M, Bruce A, Kroes AP, Shouman T, Touw A, Lebesque JV. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(5):1311-20.
- Kupelian PA, Langen KM, Zeidan OA, Meeks SL, Willoughby TR, Wagner TH, et al. Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):876-82.
- Stokkevåg CH, Engeseth GM, Hysing LB, Ytre-Hauge KS, Muren LP. The influence of inter-fractional anatomy variation on secondary cancer risk estimates following radiotherapy. *Phys Med* 2017;42:271-276.
- Schneider U, Lomax A, Besserer J, Pemler P, Lombriser N, Kaser-Hotz B. The impact of dose escalation on secondary cancer risk after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(3):892-7.
- Sitathane C, Tangboonduangjit P, Dhanachai M, Suntiwong S, Yongvithisatid P, Rutchantuk S, et al. Secondary cancer risk from modern external-beam radiotherapy of prostate cancer patients:



- Impact of fractionation and dose distribution. *J Radiat Res* 2021;62(4):707-17.
34. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, Alicikus Z, Magsanoc JM, Dauer LT, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):953-9.
  35. Li Y, Izumi K, Miyamoto H. The role of the androgen receptor in the development and progression of bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(7):569-77.
  36. Simonis K, Shariat SF, Rink M; Urothelial Cancer Working Group of the Young Academic Urologists (YAU) Working Party of the European Association of Urology (EAU). Smoking and smoking cessation effects on oncological outcomes in nonmuscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2014;24(5):492-9.
  37. Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, Inokuchi J, Tatsugami K, Ohga S, et al. Smoking effect on secondary bladder cancer after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46(10):952-7.
  38. Villeirs GM, Van Vaerenbergh K, Vakaet L, Bral S, Claus F, De Neve WJ, et al. Interobserver delineation variation using CT versus combined CT + MRI in intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2005;181(7):424-30.
  39. Cumberlin RL, Dritschilo A, Mossman KL. Carcinogenic effects of scattered dose associated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(3):623-9.
  40. Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equivalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jun 1;38(3):667-72. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00012-6. *Erratum in: Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3):783.
  41. Hall EJ, Wu CS. Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):83-8.
  42. Schneider U, Lomax A, Pemler P, Besserer J, Ross D, Lombriser N, et al. The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence. *Strahlenther Onkol* 2006;182(11):647-52.

**Secondary cancers during the radiotherapy of prostate cancer: a review article**

Seyed Hamid Zoljalali  
Moghaddam M.Sc.<sup>1</sup>  
Reza Laripour Ph.D.<sup>1</sup>  
Ebrahim Hazrati M.D.<sup>2</sup>  
Hamed Bagheri Ph.D.<sup>1,3</sup>  
Nazila Eyvazzadeh Ph.D.<sup>1\*</sup>  
Hamid Reza Baghani Ph.D.<sup>4</sup>  
Emad Parvaneh Aval M.Sc.<sup>5</sup>

1- Radiation Sciences Research Center (RSRC), AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Anesthesiology and Critical Care, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Radiation Sciences Research Center (RSRC), Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Physics, Faculty of Basic Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

5- Department of Mechanical Engineering, Faculty of Mechanical Engineering, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

\* Corresponding author: Radiation Sciences Research Center (RSRC), AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.  
Tel: +98-21-88028350  
E-mail: Nazila9263@yahoo.com

**Abstract**

Received: 20 Nov. 2021 Revised: 27 Nov. 2021 Accepted: 12 Feb. 2022 Available online: 20 Feb. 2022

Prostate cancer is the most common and second leading cause of death among men in the world. Nowadays, radiotherapy has been known as one of the most affecting methods for prostate cancer treatment. Nevertheless, radiotherapy is accompanied by the concern of developing secondary cancers by the scattered radiation to the neighbor organs at risk. Several studies have shown that secondary cancers after the radiotherapy of prostate cancer treatment, occur in tissues such as the bladder and rectum which have been exposed to direct or indirect radiations. Therefore, this review study aimed to evaluate the influencing factors for developing secondary cancers after the radiotherapy of prostate cancer. To access the previously validated published studies, Persian and English keywords such as prostate cancer, secondary cancers, radiotherapy and organs at risk have been searched in ISID, Google Scholar, Science Direct, PubMed, and World Health Organization, between 1997 and 2021. Totally 246 pieces of literature have been selected which finally, by ignoring the similar and overlapping studies, only 40 studies were reviewed. In the present study, the most affecting factors for developing secondary malignancies including the anatomical status changes, dose variations, smoking and the impact of the various treatment techniques, have been studied. The results of the reviewed studies showed a reduction of secondary cancer risks with performing the modern modalities such as proton therapy to treat prostate cancer. Moreover, organ movements and anatomical status changes which vary from one patient to others, have been reported to make a significant difference in the relative risk of secondary cancers. It has been shown that smoking may increase the risk of secondary cancers after the radiotherapy of prostate cancer, so radiotherapy and smoking may cause genetic mutations. Despite the advantages of radiotherapy for prostate cancer treatment, developing secondary cancers after the radiotherapy should not be ignored. Assessments of the affecting factors for secondary cancers after the radiotherapy of prostate cancer require social and comprehensive studies which can result in an accurate modality with fewer side effects.

**Keywords:** organs at risk, prostate cancer, secondary cancer.

Copyright © 2022 Zoljalali Moghaddam et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Tehran Univ Med J (TUMJ) 2022 March;79(12):915-24

<http://tumj.tums.ac.ir>